

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 (43) 공개일자	10-2010-0101656 2010년09월17일
(51) Int. Cl.	A61K 39/395 (2006.01) C07K 16/22 (2006.01) A61P 19/00 (2006.01)	(71) 출원인	(71) 출원인 암젠 인크 미국 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크, 원 암젠 센터 드라이브
(21) 출원번호	10-2010-7015484	(72) 발명자	(72) 발명자
(22) 출원일자(국제출원일자)	2008년12월15일	케, 후아, 주	미국 91320 캘리포니아주 뉴베리 파크 비아 돌로
심사청구일자	없음	레스 5258	
(85) 번역문제출일자	2010년07월13일	(74) 대리인	(74) 대리인
(86) 국제출원번호	PCT/US2008/086864	양영준, 김영	
(87) 국제공개번호	WO 2009/079471		
국제공개일자	2009년06월25일		
(30) 우선권주장	61/013,917 2007년12월14일 미국(US)		

전체 청구항 수 : 총 34 항

(54) 항-스클레로스틴 항체를 사용한 골절 치료 방법

(57) 요약

본 발명은 스클레로스틴 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 골절 치유를 증강시키는 방법을 제공한다. 하나의 측면에서, 골절 치료를 위한 치료상 유효량의 스클레로스틴 결합제의 용도를 포함하고, 여기서 1회 이상의 스클레로스틴 결합제 투여는 적어도 2주 동안 지속되고, 골절 후 2주 이내에 시작되는 치료 기간에 걸쳐 투여된다.

특허청구의 범위

청구항 1

대상체에게 스크레로스틴(sclerostin) 결합제를 약 0.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 치료상 유효량으로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 1회 이상의 스크레로스틴 결합제 투여는 적어도 2주 동안 지속되고, 골절 후 2주 이내에 시작되는 치료 기간에 걸쳐 투여되는 것인, 대상체에서 골절을 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 치료 기간이 약 4주 동안 지속되는 것인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 치료 기간이 약 8주 동안 지속되는 것인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 치료 기간이 4주 이하의 기간 동안 지속되는 것인 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 치료 기간이 2주 동안 지속되는 것인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 약제가 약 0.5 mg/kg 내지 약 2.5 mg/kg의 양으로 스크레로스틴 결합제를 포함하는 것인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 스크레로스틴 결합제를 약 1 mg/kg 내지 약 2 mg/kg의 양으로 투여하는 방법.

청구항 8

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 스크레로스틴 결합제를 1주에 2번 투여하는 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 스크레로스틴 결합제가 항체 Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 및 Ab-24 중 적어도 하나가 스크레로스틴에 결합하는 것을 교차 차단시키는 것인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 스크레로스틴 결합제가 항체 Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 및 Ab-24 중 적어도 하나에 의해 스크레로스틴에 대한 결합이 교차 차단되는 것인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 스크레로스틴 결합제가 서열 1의 스크레로스틴에 대한 결합 친화도가 1×10^{-7} M 이하인 것으로 입증된 항체 또는 그의 단편인 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 항체 또는 그의 단편이 a) 서열 54, 55 및 56의 CDR 서열, 및 서열 51, 52 및 53의 CDR

서열; b) 서열 60, 61 및 62의 CDR 서열, 및 서열 57, 58 및 59의 CDR 서열; c) 서열 48, 49 및 50의 CDR 서열, 및 서열 45, 46 및 47의 CDR 서열; d) 서열 42, 43 및 44의 CDR 서열, 및 서열 39, 40 및 41의 CDR 서열; e) 서열 275, 276 및 277의 CDR 서열, 및 서열 287, 288 및 289의 CDR 서열; f) 서열 278, 279 및 280의 CDR 서열, 및 서열 290, 291 및 292의 CDR 서열; g) 서열 78, 79 및 80의 CDR 서열, 및 서열 245, 246 및 247의 CDR 서열; h) 서열 81, 99 및 100의 CDR 서열, 및 서열 248, 249 및 250의 CDR 서열; i) 서열 101, 102 및 103의 CDR 서열, 및 서열 251, 252 및 253의 CDR 서열; j) 서열 104, 105 및 106의 CDR 서열, 및 서열 254, 255 및 256의 CDR 서열; k) 서열 107, 108 및 109의 CDR 서열, 및 서열 257, 258 및 259의 CDR 서열; l) 서열 110, 111 및 112의 CDR 서열, 및 서열 260, 261 및 262의 CDR 서열; m) 서열 281, 282 및 283의 CDR 서열, 및 서열 293, 294 및 295의 CDR 서열; n) 서열 113, 114 및 115의 CDR 서열, 및 서열 263, 264 및 265의 CDR 서열; o) 서열 284, 285 및 286의 CDR 서열, 및 서열 296, 297 및 298의 CDR 서열; p) 서열 116, 237 및 238의 CDR 서열, 및 서열 266, 267 및 268의 CDR 서열; q) 서열 239, 240 및 241의 CDR 서열, 및 서열 269, 270 및 271의 CDR 서열; r) 서열 242, 243 및 244의 CDR 서열, 및 서열 272, 273 및 274의 CDR 서열; 또는 s) 서열 351, 352 및 353의 CDR 서열, 및 서열 358, 359 및 360의 CDR 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 항체 또는 그의 단편이 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하고, 여기서 (a) CDR-H1이 서열 245이고, CDR-H2가 서열 246이고, CDR-H3이 서열 247이고, CDR-L1이 서열 78이고, CDR-L2가 서열 79이고, CDR-L3이 서열 80이거나; 또는 (b) CDR-H1이 서열 269이고, CDR-H2가 서열 270이고, CDR-H3이 서열 271이고, CDR-L1이 서열 239이고, CDR-L2가 서열 240이고, CDR-L3이 서열 241인 방법.

청구항 14

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 모노클로날 항체인 방법.

청구항 15

제11항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 키메라 항체인 방법.

청구항 16

제11항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 인간화 항체인 방법.

청구항 17

제11항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 인간 항체인 방법.

청구항 18

골절 치료용 약제의 제조에 있어 약 0.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 양인 유효량의 스크레로스틴 결합체의 용도이며, 여기서 1회 이상의 약제 투여는 적어도 2주 동안 지속되고, 골절 후 2주 이내에 시작되는 치료 기간에 걸쳐 투여되는 것인 용도.

청구항 19

제18항에 있어서, 치료 기간이 약 4주 동안 지속되는 것인 용도.

청구항 20

제18항에 있어서, 치료 기간이 약 8주 동안 지속되는 것인 용도.

청구항 21

제18항에 있어서, 치료 기간이 4주 이하의 기간 동안 지속되는 것인 용도.

청구항 22

제21항에 있어서, 치료 기간이 2주 동안 지속되는 것인 용도.

청구항 23

제18항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 약제가 약 0.5 mg/kg 내지 약 2.5 mg/kg의 양으로 스크레로스틴 결합제를 포함하는 것인 용도.

청구항 24

제18항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 약제가 약 1 mg/kg 내지 약 2 mg/kg의 양으로 스크레로스틴 결합제를 포함하는 것인 용도.

청구항 25

제18항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 약제가 1주에 2번 투여되는 것인 용도.

청구항 26

제18항 내지 25항 중 어느 한 항에 있어서, 스크레로스틴 결합제가 항체 Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 및 Ab-24 중 적어도 하나가 스크레로스틴에 결합하는 것을 교차 차단시키는 것인 용도.

청구항 27

제18항 내지 26항 중 어느 한 항에 있어서, 스크레로스틴 결합제가 항체 Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 및 Ab-24 중 적어도 하나에 의해 스크레로스틴에 대한 결합이 교차 차단되는 것인 용도.

청구항 28

제18항 내지 27항 중 어느 한 항에 있어서, 스크레로스틴 결합제가 서열 1의 스크레로스틴에 대한 결합 친화도가 1×10^{-7} M 이하인 것으로 입증된 항체 또는 그의 단편인 용도.

청구항 29

제28항에 있어서, 항체 또는 그의 단편이 a) 서열 54, 55 및 56의 CDR 서열, 및 서열 51, 52 및 53의 CDR 서열; b) 서열 60, 61 및 62의 CDR 서열, 및 서열 57, 58 및 59의 CDR 서열; c) 서열 48, 49 및 50의 CDR 서열, 및 서열 45, 46 및 47의 CDR 서열; d) 서열 42, 43 및 44의 CDR 서열, 및 서열 39, 40 및 41의 CDR 서열; e) 서열 275, 276 및 277의 CDR 서열, 및 서열 287, 288 및 289의 CDR 서열; f) 서열 278, 279 및 280의 CDR 서열, 및 서열 290, 291 및 292의 CDR 서열; g) 서열 78, 79 및 80의 CDR 서열, 및 서열 245, 246 및 247의 CDR 서열; h) 서열 81, 99 및 100의 CDR 서열, 및 서열 248, 249 및 250의 CDR 서열; i) 서열 101, 102 및 103의 CDR 서열, 및 서열 251, 252 및 253의 CDR 서열; j) 서열 104, 105 및 106의 CDR 서열, 및 서열 254, 255 및 256의 CDR 서열; k) 서열 107, 108 및 109의 CDR 서열, 및 서열 257, 258 및 259의 CDR 서열; l) 서열 110, 111 및 112의 CDR 서열, 및 서열 260, 261 및 262의 CDR 서열; m) 서열 281, 282 및 283의 CDR 서열, 및 서열 293, 294 및 295의 CDR 서열; n) 서열 113, 114 및 115의 CDR 서열, 및 서열 263, 264 및 265의 CDR 서열; o) 서열 284, 285 및 286의 CDR 서열, 및 서열 296, 297 및 298의 CDR 서열; p) 서열 116, 237 및 238의 CDR 서열, 및 서열 266, 267 및 268의 CDR 서열; q) 서열 239, 240 및 241의 CDR 서열, 및 서열 269, 270 및 271의 CDR 서열; r) 서열 242, 243 및 244의 CDR 서열, 및 서열 272, 273 및 274의 CDR 서열; 또는 s) 서열 351, 352 및 353의 CDR 서열, 및 서열 358, 359 및 360의 CDR 서열을 포함하는 것인 용도.

청구항 30

제29항에 있어서, 항체 또는 그의 단편이 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하고, 여기서 (a) CDR-H1이 서열 245이고, CDR-H2가 서열 246이고, CDR-H3이 서열 247이고, CDR-L1이 서열 78이고, CDR-L2가 서열 79이고, CDR-L3이 서열 80이거나; 또는 (b) CDR-H1이 서열 269이고, CDR-H2가 서열 270이고, CDR-H3이 서열 271이고, CDR-L1이 서열 239이고, CDR-L2가 서열 240이고, CDR-L3이 서열 241인 용도.

청구항 31

제28항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 모노클로날 항체인 용도.

청구항 32

제28항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 키메라 항체인 용도.

청구항 33

제28항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 인간화 항체인 용도.

청구항 34

제28항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 인간 항체인 용도.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 일반적으로 골절 치유를 증강시키기 위하여 스크레로스틴(sclerostin) 억제제를 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 관련 출원에 대한 상호 참조 및 참고 문헌 인용

[0003] 본 출원은 2007년 12월 14일 출원된 미국 가특허 출원 번호 제61/013,917호에 대한 우선권을 주장한다. 추가로, 하기 출원의 전문이 본원에서 참고로 인용된다: 2007년 9월 17일 출원된 미국 가특허 출원 번호 제60/973,024호, 2006년 4월 25일 출원된 미국 특허 출원 번호 제11/410,540호 (이는 2006년 4월 17일 출원된 미국 가특허 출원 번호 제60/792,645호, 2006년 3월 13일 출원된 미국 가특허 출원 번호 제60/782,244호, 2006년 2월 24일 출원된 미국 가특허 출원 번호 제60/776,847호, 및 2005년 5월 3일 출원된 미국 가특허 출원 번호 제60/677,583호에 대한 우선권을 주장한다); 및 2006년 4월 25일 출원된 미국 특허 출원 번호 제11/411,003호 (이는 2006년 4월 17일 출원된 미국 가특허 출원 번호 제60/792,645호, 2006년 3월 13일 출원된 미국 가특허 출원 번호 제60/782,244호, 및 2006년 2월 24일 출원된 미국 가특허 출원 번호 제60/776,847호에 대한 우선권을 주장한다).

[0004] 골절은 통증, 팽윤, 연조직 손상, 및 내출혈로 인한 타박상을 일으킬 수 있는 것으로서, 뼈가 깨지거나 균열이 간 것을 말한다. 연령, 인종, 또는 경제적인 배경과는 상관없이 누구든지 골절에는 취약하다. 골절은 예를 들면, 차량 사고, 신체적 학대, 또는 심한 낙상과 같은 신체적 외상에 의해 가장 많이 일어난다. 그러나, 골 무기질 함량이 낮으면 사람이 골절될 가능성은 현저히 더 증가하게 된다. 예를 들면, 골다공증과 관련된 손상은, 특히 사고로 인한 낙상의 위험이 더욱더 크기 때문에 증가된 골 취약증이 악화되어 있는 노인의 경우에 유의적인 의학적 도전 과제를 나타낸다. 골절된 엉덩이, 손목, 및 척추가 골다공증과 관련되어 일어나는 가장 보편적인 손상 중 하나이다. 특히 엉덩이 골절은 환자가 극도로 불편해 하는 것이며, 비용도 비싸고, 여성의 경우에 이는 높은 사망률 및 이환율과도 서로 관련이 있다.

[0005] 대개의 경우, 골절은 장기간 동안 활동을 제한하면서, 깃대, 석고붕대, 또는 고정기로 고정시킴으로써 치료한다. 골절 치료가 환자 및 환자의 가족들에게 미치는 영향은 크다. 골절 치료의 직접 비용은 대개 병원비와 물리 요법 비용을 포함한다. 1995년 미국에서 전완 골절 치료와 관련된 의료비는 3억 8천 500만 달러에 달한다 (문헌 [Ray et al., *J. Bone Miner. Res.*, 12(1):24-25 (1997)]). 간접 비용은 추정하기 더욱더 어렵다. 골절은 대개 생산성을 제한하게 되고, 몇몇 경우에는 돈벌 기회 및 가족 구성원들을 돌볼 수 있는 능력을 감소시켰다. 골절은 또한 환자의 삶의 질과 자부심에도 영향을 미친다. 예를 들면, 엉덩이 골절 생존자의 경우, 골절 후 12개월만에 삶의 질이 52% 감소한 것으로 보고되었다 (문헌 [Tosteson et al., *Osteoporos Int.*, 12(12): 1042-49 (2001)]).

발명의 내용

[0006] 본 발명의 요약

[0007] 본 발명은 골절을 앓는 인간을 치료하기 위해 스크레로스틴 억제제를 사용하는 방법에 관한 것이다. 예를

들면, 본 발명은 적어도 2주 동안 지속되는 치료 기간 동안 대상체에게 치료상 유효량의 스크레로스틴 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 골절을 치료하는 방법을 제공한다. 하나의 측면에서, 치료 기간은 골절 후 2주 이내에 시작된다. 특정 실시태양에서, 치료 기간은 약 8주, 약 4주, 또는 4주 미만, 또는 3주 이하, 또는 2주 이하 (예로서, 2주), 또는 1주 이하이다. 치료 기간 동안 스크레로스틴 억제제는 2주에 1번, 1주에 1번, 1주에 2번, 1주에 3번 이상 투여될 수 있다.

[0008] 스크레로스틴 억제제는 스크레로스틴 결합제 (예로서, 항-스크레로스틴 항체)일 수 있다. 미국 특허 공개 번호 제20070110747호에 개시된 스크레로스틴 결합제의 용도, 예로서, 본원에 개시된 방법들 중 어느 것에서의 용도, 또는 본원에 개시된 방법들 중 어느 것에 따라 투여되는 약제의 제조를 위한 용도가 특히 주어진다. 골절 치유를 증강시키거나, 골절 부위의 골밀도를 개선시키는데 효과적인 양과 그러한 시간 동안 하나 이상의 투여량으로 스크레로스틴 억제제가 투여된다. 스크레로스틴 억제제의 하나 이상의 투여량은 체중 1 kg당 약 0.1 내지 약 30 mg의 스크레로스틴 억제제 (mg/kg)를 포함할 수 있다. 예를 들면, 스크레로스틴 억제제 (예로서, 스크레로스틴 결합제)의 투여량은 체중 1 kg당 약 0.5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg (예로서, 약 0.8 mg/kg 내지 약 20 mg/kg) 범위일 수 있다. 몇몇 실시태양에서, 스크레로스틴 억제제 (예로서, 스크레로스틴 결합제)의 투여량은 약 0.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 1 mg/kg 내지 약 15 mg/kg (예로서, 12 mg/kg), 약 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg (예로서, 약 2 mg/kg 또는 약 9 mg/kg), 또는 약 3 mg/kg 내지 약 8 mg/kg (예로서, 약 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 또는 7 mg/kg) 범위일 수 있다. 몇몇 실시태양에서, 스크레로스틴 결합제는 골절 후 2주 이내에, 예로서, 골절 후 10일 이내에, 골절 후 7일 이내에, 골절 후 5일 이내에, 골절 후 3일 이내에 또는 골절 후 1일 이내에 투여된다.

[0009] 본 발명은 또한 골절 치료를 위한 약 0.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 양인 유효량의 스크레로스틴 결합제의 용도로서, 여기서, 1회 이상의 스크레로스틴 결합제 투여는 적어도 2주 (예로서, 2주, 4주, 또는 8주) 동안 지속되는 치료 기간에 걸쳐 수행되는 것인 용도를 포함한다. 몇몇 실시태양에서, 치료 기간은 골절 후 2주 이내에 시작된다.

[0010] 스크레로스틴 억제제는 본원에 기술되어 있는 임의의 투약 및 허용되는 조절 요법을 사용하여 투여하기 위한 약제의 제조에서 사용될 수 있다. 임의로, 스크레로스틴 억제제는 일정 투여량의 투여용 스크레로스틴 억제제 (예로서, 약 70 내지 약 450 mg의 스크레로스틴 억제제)를 함유하고 있는 용기, 예를 들면, 단일 투약 또는 다회분 투약용 바이알 중에 존재한다. 하나의 예시적인 실시태양에서, 바이알은 약 70 mg 또는 75 mg의 스크레로스틴 억제제, 예로서, 항-스크레로스틴 항체를 함유할 수 있고, 단일 투약으로 약 1 mg/kg을 투여하는데 적합할 것이다. 다른 실시태양에서, 바이알은 약 140 mg 또는 150 mg; 또는 약 210 mg 또는 220 mg 또는 250 mg; 또는 약 280 mg 또는 290 mg 또는 300 mg; 또는 약 350 mg 또는 360 mg; 또는 약 420 mg 또는 430 mg 또는 440 mg 또는 450 mg의 스크레로스틴 억제제, 예로서, 항-스크레로스틴 항체를 함유할 수 있다. 본 발명은 항-스크레로스틴 항체 또는 그의 단편 및, 골절 치료를 위해 2 내지 4주를 포함하는 치료 기간 동안 1주에 2번씩 약 0.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 양으로 항체 또는 그의 단편을 투여하는 것에 관한 설명서를 포함하는 용기를 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011] 본 발명의 상세한 설명

[0012] 본 발명은 적어도 부분적으로는 굽힘력 및 염전력 (뒤틀림)에 대한 골 강도의 증가를 나타내는 파라미터, 및 회복 시간의 단축에 의해서 동물 모델에서 측정된 바, 스크레로스틴 억제제가 골절 치유를 증강시킨다는 발견에 입각한 것이다. 이와 관련하여, 본 발명은 골 치유를 증가시키거나 골절을 치료하는 방법을 제공한다. 본 방법은 예로서, 적어도 2주 및/또는 4주 미만의 치료 기간 동안 대상체 (예로서, 포유동물, 예를 들면, 인간)에게 하나 이상의 투여량으로 스크레로스틴 억제제, 예를 들면 스크레로스틴 결합제 (예로서, 항-스크레로스틴 항체)를 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 물질 및 방법은 치료 효능이 제한되어 있고, 장기간의 회복 시간이 필요한 현 요법보다는 우수하다.

[0013] 스크레로스틴 억제제를 투여하면 골절 치유는 증강되거나 가속화되고, 이로써, 골절은 "치료"된다. 골 치유를 "증강시킨다"는 것은 스크레로스틴 억제제를 투여받지 않은 대상체 (즉, 대조군 대상체)(예로서, 포유동물, 예를 들면, 인간)에서 경험으로 나타나는 골 치유 수준 이상의 (즉, 이보다 더욱 큰) 골 치유 수준을 매개하는 것을 의미한다. 골 치유는 예를 들면, 골밀도 개선, 골 무기질 함량 개선, 골절 틈새내 골 형성 (즉, 연결 골 형성), 성숙한 골성 가골, 골 강도 개선 (임의로 의학적으로 허용되는 수준의 골 강직성 수반), 또는 환자의 환부 사용 개선에 의해 입증된다. "개선"이라는 것은 측정된 파라미터가 (원하는 대로) 증가 또는 감소된 것을 의미

한다. 증가란 전체적으로 또는 부분적으로, 측정된 파라미터가 기준선 수준 (예로서, 골절 이전 수준)으로, 당 업계에서 사용되는 표준 데이터베이스에서 제공되는 값으로, 또는 반대쪽 부위가 갖는 기능적 수준으로 회복 (예로서, 전체적으로 또는 부분적으로 예를 들면, 반대쪽 팔다리가 갖는 기능적 수행능을 갖도록 회복)되는 것 일 수 있다. 몇몇 경우에서, 증가란 기준선 수준을 넘어서는 개선일 수 있다. 원하는 경우, 하나 이상의 투여량 으로 스크레로스틴 억제제를 투여받은 환자에서 측정된 파라미터를 스크레로스틴 억제제를 투여받지 않은 골절 환자 (임의로 연령 및 성별이 매치되는 환자)에서의 동일 파라미터와 비교하여 본 발명의 방법의 효능을 추가로 분석할 수 있다.

[0014]

골절 부위의 골 무기질 함량, 성숙한 골성 가골, 연결 골 형성, 및 골밀도는 단일 에너지 및/또는 이중 에너지 X선 흡수계측법, 정량적 전산화 단층 촬영술 (QCT), 초음파검사법, 방사선촬영법 (예로서, 방사선 촬영 흡수계 측법), 및 자기 공명 영상법을 사용하여 측정할 수 있다. 몇몇 실시태양에서, 스크레로스틴 억제제 (예로서, 스크레로스틴 결합제)는 골절 부위에서의 골 무기질 밀도, 연결 골 형성, 골성 가골 형성 또는 골밀도 (또는 부 피)를 적어도 약 5% (약 6%, 약 7%, 약 8%, 또는 약 9%) 만큼 증가시키는데 효과적인 투여량으로 및 그러 한 시간 기간 동안 투여될 수 있다. 몇몇 실시태양에서, 골절 부위에서의 골 무기질 밀도, 연결 골 형성, 골성 가골 형성, 또는 골밀도는 적어도 약 10% (예로서, 적어도 약 10%, 약 12%, 약 15%, 또는 약 18%) 만큼 증 가하게 된다. 다른 실시태양에서, 골절 부위에서의 골 무기질 밀도, 연결 골 형성, 골성 가골 형성, 또는 골밀 도는 스크레로스틴 억제제에 의해서 적어도 약 25% (예로서, 적어도 약 20%, 약 22%, 약 25%, 또는 약 28%) 만큼 증가하게 된다. 추가의 다른 실시태양에서, 골절 부위에서의 골 무기질 밀도, 연결 골 형성, 골성 가골 형성, 또는 골밀도는 적어도 약 30% (예로서, 적어도 약 32%, 약 35%, 약 38%, 또는 약 40%) 또는 적 어도 약 50% (예로서, 적어도 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 약 100%) 증가하게 된다. 골 무기 질 밀도의 증가 또는 재확립은 스크레로스틴 억제제의 최초 투여 후 1주, 2주, 3주, 또는 4주째에 측정할 수 있 다. 별법으로, 골밀도 수준은 치료 기간 종료 후에 (예로서, 치료 기간 이후 1주, 2주, 3주, 또는 4주째에) 측정될 수 있다. 하나의 측면에서, 본 방법은, 스크레로스틴 억제제를 받지 않은 환자로서 연령 및 성별이 매 치되는 환자와 비교하여 골 형성, 골부피, 골성 가골, 또는 골밀도가 원하는 수준으로 확립 (예로서, 본원에 기 술된 바와 같이 골 형성, 골 무기질 밀도, 골성 가골, 또는 골부피가 임의 퍼센트 만큼 증가)되는데 필요한 시 간을 단축시켜 대상체의 회복 시간을 단축시켜 준다. 예를 들면, 하나의 실시태양에서, 스크레로스틴 억제제는 골절 부위의 골밀도 또는 골부피를 적어도 약 10% (예로서, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45, 또는 적어도 약 50%) 만큼 증가시키는데 필요한 시간을 단축 시켜 준다.

[0015]

골 치유를 나타내는 기능적 삶의 질 파라미터로는 강도 및 내하력 회복, 통증 및 진통제 사용 감소, 및 직업 지 위의 개선을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 본원에 기술된 바와 같이, 하나 이상의 투여량으로 스크레로스틴 억제제를 투여하면 환자 시험 군집에서는 통계학적으로 유의적인 방식으로 골절과 관련된 기능적 삶의 질 파 라미터 개선이 가속화된다. 특정 측면에서, 본 방법은 스크레로스틴 억제제를 받지 않은 환자의 회복 시간과 비교하여 하나 이상의 투여량으로 스크레로스틴 억제제를 투여받은 환자의 회복 시간을 적어도 10% (예로서, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 적어도 65%) 만큼 단축시킨다. "회복"은 다수의 재활 치료 결과 측정치 중 임의의 것, 예를 들면, 엉덩이 골절의 경우, FIM 기계 운동 점수 (문헌 [Munin et al., *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 86:367-372 (2005)]), 발목 관절의 경우, 올러루드-몰란데르 발목 점수(OMAS: Olerud-Molander Ankle Score) 및 SF-12 설문지 (문헌 [Shah et al., *Injury*, 38(11):1308-1312 (2003)]), 및 무릎 관절 치환술의 경우, 무릎 학회 점수화(Knee Society Scoring) (문헌 [Insall et al., *Clinical Orthopaedics*, 248:13-14 (1989)])를 사용하여 추정할 수 있다.

[0016]

몇몇 실시태양에서, 하나 이상의 투여량으로 스크레로스틴 억제제, 예를 들면, 스크레로스틴 결합제 (예로서, 항-스크레로스틴 항체)가 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10주를 포함하는 치료 기간의 과정에 걸쳐 인간에게 투여된다. "치료 기간"은 최초 투여량의 스크레로스틴 억제제 (예로서, 스크레로스틴 결합제)를 투여하였을 때 에 시작하여, 최종 투여량의 스크레로스틴 억제제를 투여하였을 때에 종결된다. 일정 투여량의 스크레로스틴 억제제는 1주당 다회에 걸쳐 투여될 수 있다. 하나의 실시태양에서, 치료 기간은 적어도 2주를 포함한다. 몇 몇 실시태양에서, 치료 기간은 2, 4, 또는 8주간 지속된다. 별법으로 또는 추가로, 치료 기간은 5주 (예로서, 30일) 이하로 지속된다. 실제로, 스크레로스틴 억제제를 포함하는 제약 조성물을 1회 이상 투여하는 것은 4주 이하 (예로서, 26일 또는 24일), 4주 미만, 3주 이하 (예로서, 18 또는 15일), 3주 미만, 2주 이하 (예로서, 12 일 또는 10일), 또는 1주 이하 (예로서, 5일 또는 3일)로 지속되는 치료 또는 치료상 기간에 걸쳐 수행될 수 있 다. 하나의 실시태양에서, 치료 기간은 2주 이하이지만, 치료되지 않은 골절과 비교하였을 때, 치유 파라미터, 예를 들면 (제한하는 것은 아니지만), 골 강도 (예로서, 통증을 경험하기 전 내하력이 최대이다), 골부피, 연결

골 형성, 팔다리 기능, 및/또는 회복 시간은 현저히 개선된다. 예를 들면, 2주간의 치료 후, 통증없이 환자가 지탱할 수 있는 최대 하중은 골절 이전 강도 (또는 연령 및 성별이 매치되는 대상체의 강도)의 적어도 약 20% (예로서, 25%, 30%, 35%, 또는 40%)일 수 있다. 유사하게, 4주간의 치료 후, 통증없이 환자가 지탱할 수 있는 최대 하중은 골절 이전 강도 (또는 연령 및 성별이 매치되는 대상체, 예를 들면, 골절 치료를 받지 않은 대상체의 강도)의 적어도 약 20% (예로서, 25%, 30%, 35%, 또는 40%)일 수 있다. 추가로, 하나의 측면에서, 치료 기간은 골절이 검출된 후에 바로 시작되고, 예를 들면, 치료 기간은 골절 발생 후 2주 이내에 (예로서, 10일, 7일, 5일, 3일, 또는 1일 이내에) 시작된다.

[0017] 스크레로스틴 결합제 (예로서, 항-스크레로스틴 항체)는 골절 치유를 촉진, 증강, 또는 가속화시키는 양으로 투여된다. 대상체 (예로서, 포유동물, 예를 들면, 인간)에게 투여되는 스크레로스틴 결합제의 투여량은 체중 1 kg당 약 0.1 mg/kg 내지 약 30 mg/kg 범위일 수 있다. 예를 들면, 스크레로스틴 결합제의 투여량은 체중 1 kg당 약 0.5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg (예로서, 약 0.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 또는 약 0.8 mg/kg 내지 약 20 mg/kg) 범위일 수 있다. 몇몇 실시태양에서, 스크레로스틴 결합제 (예로서, 항-스크레로스틴 항체)의 투여량은 약 1 mg/kg 내지 약 15 mg/kg (예로서, 12 mg/kg), 약 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg (예로서, 약 2 mg/kg 또는 약 9 mg/kg), 또는 약 3 mg/kg 내지 약 8 mg/kg (예로서, 약 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 또는 7 mg/kg) 범위일 수 있다. 하나의 측면에서, 스크레로스틴 결합제의 투여량은 체중 1 kg당 약 0.5 mg/kg 내지 약 2.5 mg/kg (예로서, 약 1 mg/kg 내지 약 2 mg/kg, 또는 약 1.5 mg/kg) 범위일 수 있다. 추가로, 특정 환자에 맞게 선택된 치료상 요법에 따라서 스크레로스틴 결합제를 다회분의 투여량으로 투여하거나, 일정 간격을 두고 투여량을 투여하는 것이 유리할 수 있다. 예를 들면, 골절의 중증도, 환자의 연령 및 건강 상태 등에 따라서, 일정량의 스크레로스틴 억제제를 2주에 1번, 1주에 1번, 1주에 2번, 1주에 3번, 1주에 4회 또는 그 이상으로 투여할 수 있다.

[0018] 골절은 여러 방식으로 분류된다. 폐쇄성 또는 단순 골절의 경우에는 뼈 주변의 피부가 손상되지 않은 반면, 개방성 또는 복합 골절은 피부에 구멍을 뚫는다. 균열이 뼈 전체에까지 미치게 되면, 골절은 "완전" 골절이 된다. "불완전" 또는 "불완전골곡" 골절은 뼈 직경 전체에까지 미치지 않는 부분적인 균열이다. 긴장 골절은 뼈를 균열시키는 반복된 활성의 긴장으로부터 일어나는 것이다. 본 발명은 치료하고자 하는 골절 유형 또는 골절 원인을 제한하고자 하는 것은 아니다. 예를 들면, 골절 환자는 또한 연골무형성증, 채골두개골 이골증, 골내연골증, 섬유형성 이상, 고오서 질환, 저인산혈성 구루병, 마르판 증후군, 다발성 유전성 외골증, 신경섬유증, 불완전골생성증, 골화석증, 골반문증, 경화성 병변, 가성관절증, 화농성 골수염, 치주병, 향간질제 유도성 골손실, 원발성 및 속발성 부갑상샘항진증, 가족성 부갑상샘항진증 증후군, 무중력 유도성 골손실, 남성 골다공증, 폐경후 골손실, 골관절염, 신장성 골형성장애, 골의 침윤성 장애, 경구 골손실, 턱 골괴사, 소아성 파제트병, 유선상과골증, 대사성 골 질환, 비만세포증, 낮적혈구빈혈/질환, 장기 이식 관련 골손실, 신장 이식 관련 골손실, 전신 홍반 루푸스, 강직 척추염, 간질, 연소성 관절염, 지중해빈혈, 류코다낭질축적증, 파브리병, 터너 증후군, 다운 증후군, 클라인펠터 증후군, 나병, 페르테스병, 청년기 특발성 척추열골음증, 영아기 발병 다기관 염증 질환, 윈체스터 증후군, 덴케스 증후군, 윌슨병, 허혈성 골 질환 (예를 들면, 레그-칼베-페르테스병 및 이동성 국소적 골다공증), 빈혈 상태, 스테로이드에 의해 유발되는 병태, 글루코코르티코이드-유도성 골손실, 헤파린-유도성 골손실, 골수 장애, 괴혈병, 영양실조, 칼슘 결핍증, 골다공증, 골감소증, 알코올중독, 만성 간 질환, 폐경후 상태, 만성 염증성 병태, 류마티스 관절염, 염증성 장 질환, 궤양 대장염, 염증성 대장염, 크론병, 희발월경, 무월경, 임신, 당뇨병, 갑상샘과다증, 갑상샘 장애, 부갑상샘 장애, 쿠싱병, 말단거대증, 생식샘기능저하증, 고정 또는 불용, 반사 교감신경성 위축 증후군, 국소적 골다공증, 골연화증, 관절 대체와 관련된 골손실, HIV와 관련된 골손실, 성장 호르몬 손실과 관련된 골손실, 남성 섬유증과 관련된 골손실, 화학요법과 관련된 골손실, 종양-유도성 골손실, 암과 관련된 골손실, 호르몬 제거 골손실, 다발 골수종, 약물-유도성 골손실, 신경성 식욕부진, 질환과 관련된 안면골 골손실, 질환과 관련된 두개 골손실, 질환과 관련된 턱의 골손실, 질환과 관련된 두개골 골손실, 노화와 관련된 골손실, 노화와 관련된 안면골 골손실, 노화와 관련된 두개골손실, 노화와 관련된 턱의 골손실, 노화와 관련된 두개골 골손실, 및 우주 여행과 관련된 골손실로 구성된 군으로부터 선택되는 골 관련 질병으로 고생할 수 있다.

[0019] 스크레로스틴 결합제는 담체, 부형제, 또는 희석제를 포함할 수 있는, 생리학적으로-허용되는 (예로서, 제약) 조성물로 환자에게 투여되는 것이 바람직할 수 있다. 본원에 기술된 스크레로스틴 결합제는 본원에 개시된 투약 및 시간 조절 요법 중 임의의 것을 사용하여 투여하기 위한 약제의 제조에서 사용될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 제약 조성물 및 치료 방법은 미국 특허 공개 번호 제20050106683호 (본원에서 참고로 인용된다)에 개시되어 있다. "생리학적으로-허용되는"이란 인간에게 투여되었을 때에 알레르기 반응 또는 유사한 유해 반응은 일으키지 않는 분자 엔티티 및 조성물이라는 것을 지칭한다. 추가로, 대상체에게 투여되었을 때 조성물은 작용

기전이 상이한 하나 이상의 치료제와 함께, 1 초과 의 스크레로스틴 억제제 (예로서, 2개의 항-스크레로스틴 항체, 또는 스크레로스틴 결합제 및 합성 화학 스크레로스틴 억제제) 또는 스크레로스틴 억제제를 포함할 수 있다.

[0020] 예로서, 피하, 경구, 비경구, 정맥내, 비내, 및 근육내 투여 및 제제를 비롯한, 본원에 기술된 특정 조성물을 다양한 치료 요법으로 사용하기 위한 적합한 투약 및 치료 요법에 대한 개발은 당업계에 주지되어 있고, 미국 특허 공개 번호 제20070110747호에 논의된 바 있다. 예를 들면, 특정 환경하에서는 스크레로스틴 결합제를 포함하는 제약 조성물을 피하, 비경구적으로, 정맥내로, 근육내로, 또는 심지어는 복강내로 전달하는 것이 바람직할 수 있다. 그러한 접근법은 당업자에게 주지되어 있으며, 그 중 일부는 추가로 예를 들면, 미국 특허 번호 제5,543,158호; 제5,641,515호; 및 제5,399,363호에 기재되어 있다. 주사용으로 적합한 예시적인 제약 제형으로는 멸균 수용액 또는 분산액 및 멸균 주사액 또는 분산액의 즉석 제조용 멸균 분제를 포함한다 (예를 들면, 미국 특허 번호 제5,466,468호 참조). 모든 경우에 있어서, 제형은 멸균성이어야 하고, 용이한 주사성이 존재할 정도로 유체여야 한다.

[0021] 하나의 실시태양에서, 비경구 투여용의 수용액인 경우, 용액은 필요하다면 적절히 완충처리되어야 하고, 액상 희석제는 먼저 충분한 염수 또는 글루코스로 등장성을 갖도록 처리되어야 한다. 이러한 특정 수용액은 특히 정맥내, 근육내, 피하, 및 복강내 투여에 적합하다. 예를 들면, 1회분의 투여량을 1 ml의 NaCl 등장액에 용해시키고, 1000 ml의 대량 피하주사 유체에 첨가하거나, 제한된 주입 부위에 주사할 수 있다 (예를 들면, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th ed., Mack Pub. Co., Easton, PA, pp. 1035-1038 and 1570-1580]). 치료받는 대상체의 상태; 환자의 연령, 신장, 체중, 및 전반적인 건강 상태; 및 임의의 부작용의 존재에 따라서 투여량 및 투여 빈도를 조금은 변형시킬 수 있다. 추가로, 스크레로스틴 결합제를 포함하는 제약 조성물은 상기 제약 조성물의 사용과 관련된 설명서를 제공하는 포장재와 함께 용기 (예로서, 바이알) 내에 놓여질 수 있다. 일반적으로, 상기 설명서는 시약 농도 뿐만 아니라, 특정 실시태양 내에서는 제약 조성물을 재구성하는데 필요할 수 있는 부형제 성분 또는 희석제 (예로서, 물, 염수 또는 PBS)의 상대적인 양을 기술하는 유형의 표식을 포함할 것이다.

[0022] 본 발명의 방법은 일정량의 "스크레로스틴 억제제"를 투여하는 것을 포함한다. 본원에서 사용하는 바, "스크레로스틴 억제제"라는 용어는 골 무기질화, 골밀도, 골모세포 및/또는 파골세포에 대해 미치는 효과, 골 형성 마커, 골 흡수 마커, 골모세포 마커, 및/또는 파골세포 활성 마커 변화 측정에 의한 바, 뼈에서 스크레로스틴의 생물학적 활성을 억제시키는 임의의 분자를 의미한다. 그러한 억제제는 스크레로스틴 또는 그의 수용체 또는 결합 파트너에 결합함으로써 작용을 할 수 있다. 이러한 카테고리에 있는 억제제는 "스크레로스틴 결합제," 예를 들면, 항체 또는 펩티드계 분자를 포함한다. "스크레로스틴 억제제"는 또한 스크레로스틴에 결합하여 그의 활성을 억제시키며, 임의로 분자량이 약 1000 달톤 미만인, 작은 유기 화학적 화합물을 지칭한다. 억제제는 별법으로는 스크레로스틴의 발현을 억제시킴으로써 작용을 할 수 있다. 이러한 카테고리에 있는 억제제는 스크레로스틴 DNA 또는 mRNA에 결합하고, 스크레로스틴의 발현을 억제시키는 폴리뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드를 포함하며, 그 예로는 스크레로스틴의 발현을 억제시키는 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 억제성 RNA, DNA 효소, 리보자임, 압타머 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0023] "스크레로스틴 결합제"는 스크레로스틴 또는 그의 일부분에 특이적으로 결합하여 인간 스크레로스틴이 하나 이상의 리간드에 결합하는 것을 차단하거나 손상시킨다. SOST 유전자의 생성물인 스크레로스틴은 뼈의 과도한 성장과 강하고 조밀한 뼈를 특징으로 하는 골격 질환인 경화협착증에는 존재하지 않는다 (문헌 ([Brunkow et al., *Am. J. Hum. Genet.*, 68:577-589 (2001)]; [Balemans et al., *Hum. Mol. Genet.*, 10:537-543 (2001)])). 인간 스크레로스틴의 아미노산 서열은 문헌 [Brunkow et al.]에서 보고된 바 있고, 이는 미국 특허 공개 번호 제20070110747호에 서열 1로서 개시되어 있다 (상기 특허 공개공보 전문이 스크레로스틴 결합제의 설명과 서열 목록을 위해 인용된다). 재조합 인간 스크레로스틴/SOST는 R&D 시스템즈(R&D Systems) (미국 미네소타주 미니애폴리스 소재; 2006 카탈로그 번호 1406-ST-025)로부터 상업적으로 이용가능하다. 추가로, 재조합 마우스 스크레로스틴/SOST는 R&D 시스템즈 (미국 미네소타주 미니애폴리스 소재; 2006 카탈로그 번호 1589-ST-025)로부터 상업적으로 이용가능하다. 연구 등급의 스크레로스틴-결합 모노클로날 항체는 R&D 시스템즈 (미국 미네소타주 미니애폴리스 소재; 마우스 모노클로날: 2006 카탈로그 번호 MAB1406; 래트 모노클로날: 2006 카탈로그 번호 MAB1589)로부터 상업적으로 이용가능하다. 미국 특허 번호 제6,395,511호 및 제6,803,453호, 및 미국 특허 공개 번호 제20040009535호 및 제20050106683호는 일반적으로 항-스크레로스틴 항체를 언급하고 있다. 본 발명과 관련하여 사용하기에 적합한 스크레로스틴 결합제의 예로는 또한 미국 특허 공개 번호 제20070110747호 및 제20070072797호 (본원에서 참고로 인용된다)에 기재되어 있다. 스크레로스틴 결합제를 생성하는 물질과 방법에

관한 추가 정보는 미국 특허 공개 번호 제20040158045호에서 살펴볼 수 있다.

- [0024] 본 발명의 스크레로스틴 결합체는 항체인 것이 바람직하다. "항체"라는 용어는 온전한 항체 또는 그의 결합 단편을 지칭한다. 항체는 완전한 항체 분자 (전장의 중쇄 및 경쇄를 갖는 폴리클로날 항체, 모노클로날 항체, 키메라 항체, 인간화 항체, 또는 인간 버전의 항체)를 포함할 수 있거나, 그의 항원 결합 단편을 포함할 수 있다. 항체 단편은 F(ab')₂, Fab, Fab', Fv, Fc, 및 Fd 단편을 포함하고, 이는 단일 도메인 항체, 단일쇄 항체, 맥시바디, 미니바디, 인트라바디, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, v-NAR 및 비스-scFv 내로 도입될 수 있다 (예로서, 문헌 [Hollinger and Hudson, *Nature Biotechnology*, 23(9): 1126-1136 (2005)] 참조). 피브로넥틴 폴리펩티드 모노바디를 포함하는 항체 폴리펩티드 또한 미국 특허 번호 제6,703,199호에 개시되어 있다. 기타 다른 항체 폴리펩티드는 미국 특허 공개 번호 제20050238646호에 개시되어 있다. 항-스크레로스틴 항체는 1×10^{-7} M 이하, 1×10^{-8} M 이하, 1×10^{-9} M 이하, 1×10^{-10} M 이하, 1×10^{-11} M 이하, 또는 1×10^{-12} M 이하의 친화도로 서열 1의 스크레로스틴, 또는 그의 천연적으로 발생된 변이체에 결합할 수 있다. 친화도는 친화도 ELISA 분석법에 의해 측정할 수 있다. 특정 실시태양에서, 친화도는 비아코어(BIAcore) 분석법에 의해 측정할 수 있다. 특정 실시태양에서, 친화도는 동력학적 방법에 의해 측정할 수 있다. 특정 실시태양에서, 친화도는 평형/용액 방법에 의해 측정할 수 있다.
- [0025] 항체 단편은 임의의 합성 또는 유전공학 처리된 단백질일 수 있다. 예를 들면, 항체 단편은 경쇄 가변 영역으로 구성된 단리된 단편, 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로 구성된 "Fv" 단편, 및 경쇄 및 중쇄 가변 영역이 펩티드 링커에 의해 연결되어 있는 재조합 단일쇄 폴리펩티드 분자 (scFv 단백질)를 포함한다.
- [0026] 항체 단편의 또다른 형태는 항체의 하나 이상의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 펩티드이다. CDR ("최소 인식 유닛" 또는 "초가변 영역")은 관심의 대상이 되는 CDR을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 작제함으로써 취득할 수 있다. 그러한 폴리뉴클레오티드는 예를 들면, 항체를 생산하는 세포의 mRNA를 주형으로서 사용하여 중합효소 연쇄 반응을 이용함으로써 가변 영역을 합성하여 제조한다 (예를 들면, 문헌 ([Larrick et al., *Methods: A Companion to Methods in Enzymology*, 2:106 (1991)]; [Courtenay-Luck, "Genetic Manipulation of Monoclonal Antibodies," in *Monoclonal Antibodies Production, Engineering and Clinical Application*, Ritter et al. (eds.), page 166, Cambridge University Press (1995)]; 및 [Ward et al., "Genetic Manipulation and Expression of Antibodies," in *Monoclonal Antibodies: Principles and Applications*, Birch et al., (eds.), page 137, Wiley-Liss, Inc. (1995)]) 참조).
- [0027] 본 발명의 하나의 실시태양에서, 스크레로스틴 결합체는 항체 Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 및 Ab-24 (이들 모두는 미국 특허 공개 번호 제20070110747호에 기재되어 있다) 중 적어도 하나가 스크레로스틴에 결합하는 것을 교차 차단시킨다. 별법으로 또는 추가로, 스크레로스틴 결합체는 항체 Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 및 Ab-24 (이들 모두는 미국 특허 공개 번호 제20070110747호에 기재되어 있다) 중 적어도 하나에 의해 스크레로스틴에 대한 결합이 교차 차단된다. "교차 차단시킨다," "교차 차단된다," 및 "교차 차단"이라는 용어는 본원에서 상호교환적으로 사용되는데, 이는 기타 다른 항체 또는 결합체가 스크레로스틴에 결합하는 것을 방해할 수 있는 한 항체 또는 기타 다른 결합체의 능력을 의미한다. 한 항체 또는 기타 다른 결합체가 또다른 항체 또는 기타 다른 결합체의 스크레로스틴에 대한 결합을 방해할 수 있는 정도, 및 이에 따라 교차 차단시킨다고 말할 수 있는지의 여부는 경쟁 결합 분석법을 사용하여 측정될 수 있다. 본 발명의 몇몇 측면에서, 교차 차단 항체 또는 그의 단편은 기준 항체가 스크레로스틴에 결합하는 것을 약 40% 내지 약 100%, 예를 들면 약 60% 내지 약 100%, 특히 70% 내지 100% 사이, 및 더욱 특히 80% 내지 100% 사이로 감소시킨다. 교차 차단을 검출하는데 있어 특히 적합한 정량적 분석법은 표면 플라즈몬 공명 기술을 사용하여 상호작용 정도를 측정하는 비아코어 기기를 사용한다. 또다른 적합한 정량적 교차 차단 분석법은 항체 또는 기타 다른 결합체의 스크레로스틴에 대한 결합에 관한 그들 간의 경쟁을 측정하는 ELISA 기반 접근법을 사용한다.
- [0028] 적합한 스크레로스틴 결합체로는 미국 특허 공개 번호 제20070110747호에 기재되어 있는 항체 및 그의 일부분, 예를 들면, 상기 문헌에 구체적으로 개시되어 있는 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 중 하나 이상을 포함한다. CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3의 영역 중 적어도 하나는, 단, 결합체가 비-치환된 CDR의 결합 특이성을 보유하는 한, 적어도 하나의 아미노산 치환을 가질 수 있다. 결합체의 비-CDR 부분은 비-단백질 분자일 수 있는데, 여기서, 결합체는 본원에 개시된 항체가 스크레로스틴에 결합하는

것을 교차 차단하고/거나, 스크레로스틴을 중화시키는 것이다. 결합체의 비-CDR 부분은 비-단백질 분자일 수 있는데, 여기서, 결합체는 인간 스크레로스틴 펩티드 에피토프 경쟁 결합 분석법에서 인간 스크레로스틴 펩티드에 대한 결합 패턴이 항체 Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 및 Ab-24 (이들 모두는 미국 특허 공개 번호 제20070110747호에 기재되어 있다) 중 적어도 하나가 보이는 것과 유사하게 나타나고/거나, 스크레로스틴을 중화시키는 것이다. 결합체의 비-CDR 부분은 아미노산으로 구성될 수 있는데, 여기서, 결합체는 재조합 결합 단백질 또는 합성 펩티드이고, 재조합 결합 단백질은 항체의 스크레로스틴에 대한 결합을 교차 차단하고/거나 스크레로스틴을 중화시킨다. 결합체의 비-CDR 부분은 아미노산으로 구성될 수 있는데, 여기서, 결합체는 재조합 결합 단백질이고, 재조합 결합 단백질은 인간 스크레로스틴 펩티드 에피토프 경쟁 결합 분석법 (미국 특허 공개 번호 제20070110747호에 기재되어 있는 분석법)에서 인간 스크레로스틴 펩티드에 대한 결합 패턴이 항체 Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 및 Ab-24 (이들 모두는 미국 특허 공개 번호 제20070110747호에 기재되어 있다) 중 적어도 하나가 보이는 것과 유사하게 나타나고/거나, 스크레로스틴을 중화시키는 것이다. 바람직하게, 스크레로스틴 결합체는 미국 특허 공개 번호 제20070110747호의 Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 또는 Ab-24이다.

[0029] 추가로, 스크레로스틴 결합체는 미국 특허 공개 번호 제20070110747호에 개시되어 있는 서열 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 78, 79, 80, 81, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 351, 352, 353, 358, 359, 및 360으로부터 선택되는 CDR과 적어도 75%의 동일성 (예로서, 100%의 동일성)을 갖는 적어도 하나의 CDR 서열을 포함할 수 있다. 바람직하게, 스크레로스틴 결합체는 서열 245, 246, 247, 78, 79, 80, 269, 270, 271, 239, 240, 및 241 (이들 모두는 미국 특허 공개 번호 제20070110747호에 기재되어 있다)로부터 선택되는 CDR과 적어도 75%의 동일성을 갖는 적어도 하나의 CDR 서열을 포함한다. 미국 특허 공개 번호 제20070110747호에 기재되어 있는 바와 같이, 스크레로스틴 결합체는 a) 서열 54, 55, 및 56의 CDR 서열, 및 서열 51, 52, 및 53의 CDR 서열; b) 서열 60, 61, 및 62의 CDR 서열, 및 서열 57, 58, 및 59의 CDR 서열; c) 서열 48, 49, 및 50의 CDR 서열 및 서열 45, 46, 및 47의 CDR 서열; d) 서열 42, 43, 및 44의 CDR 서열, 및 서열 39, 40, 및 41의 CDR 서열; e) 서열 275, 276, 및 277의 CDR 서열 및 서열 287, 288, 및 289의 CDR 서열; f) 서열 278, 279, 및 280의 CDR 서열, 및 서열 290, 291, 및 292의 CDR 서열; g) 서열 78, 79, 및 80의 CDR 서열 및 서열 245, 246, 및 247의 CDR 서열; h) 서열 81, 99, 및 100의 CDR 서열, 및 서열 248, 249, 및 250의 CDR 서열; i) 서열 101, 102, 및 103의 CDR 서열, 및 서열 251, 252, 및 253의 CDR 서열; j) 서열 104, 105, 및 106의 CDR 서열, 및 서열 254, 255, 및 256의 CDR 서열; k) 서열 107, 108, 및 109의 CDR 서열, 및 서열 257, 258, 및 259의 CDR 서열; l) 서열 110, 111, 및 112의 CDR 서열, 및 서열 260, 261, 및 262의 CDR 서열; m) 서열 281, 282, 및 283의 CDR 서열, 및 서열 293, 294, 및 295의 CDR 서열; n) 서열 113, 114, 및 115의 CDR 서열, 및 서열 263, 264, 및 265의 CDR 서열; o) 서열 284, 285, 및 286의 CDR 서열, 및 서열 296, 297, 및 298의 CDR 서열; p) 서열 116, 237, 및 238의 CDR 서열, 및 서열 266, 267, 및 268의 CDR 서열; q) 서열 239, 240, 및 241의 CDR 서열, 및 서열 269, 270, 및 271의 CDR 서열; r) 서열 242, 243, 및 244의 CDR 서열, 및 서열 272, 273, 및 274의 CDR 서열; 또는 s) 서열 351, 352, 및 353의 CDR 서열, 및 서열 358, 359, 및 360의 CDR 서열을 포함할 수 있다.

[0030] 스크레로스틴 결합체는 또한 CDR-H1은 서열 245 또는 서열 269에 제시된 서열을 갖고, CDR-H2는 서열 246 또는 서열 270에 제시된 서열을 갖고, CDR-H3은 서열 247 또는 서열 271에 제시된 서열을 갖고, CDR-L1은 서열 78 또는 서열 239에 제시된 서열을 갖고, CDR-L2는 서열 79 또는 서열 240에 제시된 서열을 갖고, CDR-L3은 서열 80 또는 서열 241에 제시된 서열을 갖는 것인 (이들 모두는 미국 특허 공개 번호 제20070110747호에 기재되어 있다), CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3으로부터 선택되는 CDR과 적어도 75%의 동일성 (예로서, 100%의 동일성)을 갖는 적어도 하나의 CDR 서열을 포함할 수 있다.

[0031] 별법으로, 스크레로스틴 결합체는 CDR-H1, H2, 및 H3을 포함하고, 서열 137에 제공된 서열을 갖는 폴리펩티드 또는 상기 CDR이 각각 서열 245, 246, 및 247과 적어도 75% 동일 (예로서, 100% 동일)한 것인 상기 폴리펩티

드의 변이체를 포함하는 중쇄, 및 CDR-L1, L2 및 L3을 포함하고, 서열 133에 제공된 서열을 갖는 폴리펩티드 또는 상기 CDR이 각각 서열 78, 79, 및 80과 적어도 75% 동일 (예로서, 100% 동일)한 것인 상기 폴리펩티드의 변이체를 포함하는 경쇄 (이들 모두는 미국 특허 공개 번호 제20070110747호에 기재되어 있는 것과 같다)를 가질 수 있다.

[0032] 스크레로스틴 결합제는 CDR-H1, H2, 및 H3을 포함하고, 서열 145 또는 392에 제공된 서열을 갖는 폴리펩티드 또는 상기 CDR이 각각 서열 245, 246, 및 247과 적어도 75% 동일 (예로서, 100% 동일)한 것인 상기 폴리펩티드의 변이체를 포함하는 중쇄, 및 CDR-L1, L2 및 L3을 포함하고, 서열 141에 제공된 서열을 갖는 폴리펩티드 또는 상기 CDR이 각각 서열 78, 79, 및 80과 적어도 75% 동일 (예로서, 100% 동일)한 것인 상기 폴리펩티드의 변이체를 포함하는 경쇄 (이들 모두는 미국 특허 공개 번호 제20070110747호에 기재되어 있는 것과 같다)를 가질 수 있다.

[0033] 스크레로스틴 결합제는 CDR-H1, H2, 및 H3을 포함하고, 서열 335에 제공된 서열을 갖는 폴리펩티드 또는 상기 CDR이 각각 서열 269, 270, 및 271과 적어도 75% 동일 (예로서, 100% 동일)한 것인 상기 폴리펩티드의 변이체를 포함하는 중쇄, 및 CDR-L1, L2 및 L3을 포함하고, 서열 334에 제공된 서열을 갖는 폴리펩티드 또는 상기 CDR이 각각 서열 239, 240, 및 241과 적어도 75% 동일 (예로서, 100% 동일)한 것인 상기 폴리펩티드의 변이체를 포함하는 경쇄 (이들 모두는 미국 특허 공개 번호 제20070110747호에 기재되어 있는 것과 같다)를 가질 수 있다.

[0034] 별법으로, 스크레로스틴 결합제는 CDR-H1, H2, 및 H3을 포함하고, 서열 331에 제공된 서열을 갖는 폴리펩티드 또는 상기 CDR이 각각 서열 269, 270, 및 271과 적어도 75% 동일 (예로서, 100% 동일)한 것인 상기 폴리펩티드의 변이체를 포함하는 중쇄, 및 CDR-L1, L2 및 L3을 포함하고, 서열 330에 제공된 서열을 갖는 폴리펩티드 또는 상기 CDR이 각각 서열 239, 240, 및 241과 적어도 75% 동일 (예로서, 100% 동일)한 것인 상기 폴리펩티드의 변이체를 포함하는 경쇄 (이들 모두는 미국 특허 공개 번호 제20070110747호에 기재되어 있는 것과 같다)를 가질 수 있다.

[0035] 스크레로스틴 결합제는 CDR-H1, H2, 및 H3을 포함하고, 서열 345 또는 396에 제공된 서열을 갖는 폴리펩티드 또는 상기 CDR이 각각 서열 269, 270, 및 271과 적어도 75% 동일 (예로서, 100% 동일)한 것인 상기 폴리펩티드의 변이체를 포함하는 중쇄, 및 CDR-L1, L2 및 L3을 포함하고, 서열 341에 제공된 서열을 갖는 폴리펩티드 또는 상기 CDR이 각각 서열 239, 240, 및 241과 적어도 75% 동일 (예로서, 100% 동일)한 것인 상기 폴리펩티드의 변이체를 포함하는 경쇄 (이들 모두는 미국 특허 공개 번호 제20070110747호에 기재되어 있는 것과 같다)를 가질 수 있다.

[0036] 별법으로, 스크레로스틴 결합제는 서열 137에 제공된 서열을 갖는 폴리펩티드를 포함하는 중쇄, 및 서열 133에 제공된 서열을 갖는 폴리펩티드를 포함하는 경쇄; 또는 서열 145 또는 392에 제공된 서열을 갖는 폴리펩티드를 포함하는 중쇄, 및 서열 141에 제공된 서열을 갖는 폴리펩티드를 포함하는 경쇄; 또는 서열 335에 제공된 서열을 갖는 폴리펩티드를 포함하는 중쇄, 및 서열 334에 제공된 서열을 갖는 폴리펩티드를 포함하는 경쇄; 또는 서열 331에 제공된 서열을 갖는 폴리펩티드를 포함하는 중쇄, 및 서열 330에 제공된 서열을 갖는 폴리펩티드를 포함하는 경쇄; 또는 서열 345 또는 396에 제공된 서열을 갖는 폴리펩티드를 포함하는 중쇄, 및 서열 341에 제공된 서열을 갖는 폴리펩티드를 포함하는 경쇄 (이들 모두는 미국 특허 공개 번호 제20070110747호에 기재되어 있는 것과 같다)를 갖는다.

[0037] 본 발명의 방법에서 사용하기 위한 스크레로스틴 억제제 (예로서, 스크레로스틴 결합제)는 바람직하게는 미국 특허 공개 번호 제20070110747호에 기재되어 있는 세포 기반 분석 및/또는 미국 특허 공개 번호 제20070110747호에 기재되어 있는 생체내 분석에서 스크레로스틴 기능을 조정하고/거나, 미국 특허 공개 번호 제20070110747호에 기재되어 있는 에피토프들 중 하나 이상에 결합하고/거나, 미국 특허 공개 번호 제20070110747호에 기재되어 있는 항체들 중 하나의 결합을 교차 차단하고/거나, 미국 특허 공개 번호 제20070110747호에 기재되어 있는 항체들 중 하나에 의해 스크레로스틴 결합이 교차 차단된다.

[0038] 별법으로, 본 발명의 방법은 스크레로스틴 결합제 이외의 스크레로스틴 억제제를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 상기와 같은 제제는 SOST 또는 스크레로스틴에 대해 직접적으로 또는 간접적으로 작용할 수 있다. 본 발명의 방법에서 사용하기 위한 것으로 주시되는 스크레로스틴 억제제는 미국 특허 공개 번호 제20030229041호 (그의 전체 개시 내용이 본원에서 참고로 인용되고, 특히, 스크레로스틴 억제제 설명에 대해 중점을 두고 있다)에 기재되어 있는 것을 포함한다. 예를 들면, SOST 발현 및 스크레로스틴 활성을 조정하는데 유용한 제제로는 스테로이드 (예를 들면, 미국 특허 공개 번호 제20030229041호의 화학식 1에 상응하는 것), 알칼로이드, 테

르페노이드, 펩티드, 및 합성 화학물질을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 몇몇 실시태양에서, SOST 길항제 또는 작용제는 글루코코르티코이드 수용체에 결합할 수 있다. 예를 들면, 텍사메타손은 BMP-4 및 BMP-6이 SOST 발현에 미치는 자극 효과를 폐기시키는 경향이 있다. 글루코코르티코이드 유사체, 담즙염 (예를 들면, 미국 특허 공개 번호 제20030229041호의 화학식 3에 상응하는 것), 및 프로스타글란딘 (예를 들면, 예를 들면, 미국 특허 공개 번호 제20030229041호의 화학식 2에 상응하는 것)을 비롯한, 기타 다른 화학적 엔티티 또한 골 형태형성 단백질이 SOST 발현에 미치는 효과를 조정하며, 이는 본 발명의 방법에서 사용하기 위한 것으로 주시된다.

[0039] 스크레로스틴 억제제는 또한 생체내 골절 수복을 가속화시키거나 증가시키는데 SOST 또는 스크레로스틴에 대해 직접 또는 간접적으로 작용하는 기타 다른 소분자 치료제일 수 있다. "소분자"라는 용어는 합성이거나, 천연적으로 유래된 것이거나, 또는 부분적으로 합성된 것으로서, 바람직하게는 그의 분자량이 5,000 달톤 미만 (예로서, 약 100 내지 1,500 달톤)인 것인 화합물 또는 분자 복합체를 포함한다. 제제는 공간적으로 지정가능한 (spatially addressable) 병렬형 고체상 또는 액상 라이브러리; 디컨볼루션(deconvolution)을 필요로 하는 합성 라이브러리 방법, "1-베드 1-화합물" 라이브러리 방법, 및 친화성 크로마토그래피 선별을 사용하는 합성 라이브러리 방법을 비롯한, 당업계에 공지된 조합형 라이브러리 방법에서의 수많은 접근법들 중 임의의 것을 사용하여 제제를 수득할 수 있다 (예로서, 문헌 ([Lam, *Anticancer Drug Des.*, 12:145 (1997)] 및 미국 특허 번호 제5,738,996호; 제5,807,683호; 및 제7,261,892호) 참조). 스크레로스틴 억제제를 개발하고 스크리닝하는 방법은 추가로 미국 특허 공개 번호 제20030229041호 (그에 대한 논의 내용은 본원에서 참고로 인용된다)에 기재되어 있다.

[0040] 본 발명에 따라 사용될 수 있는 스크레로스틴 발현 억제제로는 억제제 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드를 포함하며, 그의 제약상 허용되는 염, 예로서, 나트륨 염도 포함한다. 비제한적인 예로는 안티센스 올리고뉴클레오티드 (문헌 ([Eckstein, *Antisense Nucleic Acid Drug Dev.*, 10: 117-121 (2000)]; [Crooke, *Methods Enzymol.*, 313:3-45 (2000)]; [Guvakova et al., *J. Biol. Chem.*, 270:2620-2627 (1995)]; [Manoharan, *Biochim. Biophys. Acta*, 1489:117-130 (1999)]; [Baker et al., *J. Biol. Chem.*, 272:11994-12000 (1997)]; [Kurreck, *Eur. J. Biochem.*, 270:1628-1644 (2003)]; [Sierakowska et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93:12840-12844 (1996)]; [Marwick, *J. Am. Med. Assoc.*, 280:871 (1998)]; [Tomita and Morishita, *Curr. Pharm. Des.*, 10:797-803 (2004)]; [Gleave and Monia, *Nat. Rev. Cancer*, 5:468-479 (2005)] 및 [Patil, *AAPS J.*, 7:E61-E77 (2005)]), 삼중체 올리고뉴클레오티드 (문헌 ([Francois et al., *Nucleic Acids Res.*, 16:11431-11440 (1988)] 및 [Moser and Dervan, *Science*, 238:645-650 (1987)])), 리보자임/테옥시리보자임 (DNAzyme) (문헌 ([Kruger et al., *Tetrahymena. Cell*, 31:147-157 (1982)]; [Uhlenbeck, *Nature*, 328:596-600 (1987)]; [Sigurdsson and Eckstein, *Trends Biotechnol.*, 13:286-289 (1995)]; [Kumar et al., *Gene Ther.*, 12:1486-1493 (2005)]; [Breaker and Joyce, *Chem. Biol.*, 1:223-229 (1994)]; [Khachigian, *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 5:337-339 (2004)]; [Khachigian, *Biochem. Pharmacol.*, 68:1023-1025 (2004)] 및 [Trulzsch and Wood, *J. Neurochem.*, 88:257-265 (2004)]), 작은 간섭 RNA/RNAi (문헌 ([Fire et al., *Nature*, 391:806-811 (1998)]; [Montgomery et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 95:15502-15507 (1998)]; [Cullen, *Nat. Immunol.*, 3:597-599 (2002)]; [Hannon, *Nature*, 418:244-251 (2002)]; [Bernstein et al., *Nature*, 409:363-366 (2001)]; [Nykanen et al., *Cell*, 107:309-321 (2001)]; [Gilmore et al., *J. Drug Target*, 12:315-340 (2004)]; [Reynolds et al., *Nat. Biotechnol.*, 22:326-330 (2004)]; [Soutschek et al., *Nature*, 432:173-178 (2004)]; [Ralph et al., *Nat. Med.*, 11:429-433 (2005)]; [Xia et al., *Nat. Med.*, 10(8):816-820 (2004)] 및 [Miller et al., *Nucleic Acids Res.*, 32:661-668 (2004)]), 압타머 (문헌 ([Ellington and Szostak, *Nature*, 346:818-822 (1990)]; [Doudna et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 92 2355-2359 (1995)]; [Tuerk and Gold, *Science*, 249:505-510 (1990)]; [White et al., *Mol. Ther.*, 4:567-573 (2001)]; [Rusconi et al., *Nature*, 419:90-94 (2002)]; [Nimjee et al., *Mol. Ther.*, 14:408-415 (2006)]; [Gragoudas et al., *N. Engl. J. Med.*, 351:3805-2816 (2004)]; [Vinores, *Curr. Opin. Mol. Ther.*, 5(6):673-679 (2003)] 및 [Kourlas and Schiller et al., *Clin. Ther.*, 28:36-44 (2006)])) 또는 디코이 올리고뉴클레오티드 (문헌 ([Morishita et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 92:5855-5859 (1995)]; [Alexander et al., *J. Am. Med. Assoc.*, 294:2446-2454 (2005)]; [Mann and Dzau, *J. Clin. Invest.*, 106:1071-1075 (2000)] 및 [Nimjee et al., *Annu. Rev. Med.*, 56:555-583 (2005)]))를 포함한다. 상기 문헌들은 그의 전문이 본원에서 참고로 인용되며, 특히 억제제 올리고뉴클레오티드를 디자인하고, 제조하고, 사용하는 방법에 관한 상기 문헌상의 섹션에 중점을 두었다. 상업적인 공급자, 예로서, 암비온 인크.(Ambion Inc.) (텍사스주 오스틴 소재), 다마콘 인크.(Darmacon Inc.) (콜로라도주 라피엣 소재), 인비보젠(InvivoGen) (캘리포니아주 샌디에고 소재), 및 몰레큘라 리서치 라보라토리즈, LLC(Molecular Research Laboratories, LLC) (버지니

아주 현존 소재)가 시판용 siRNA 분자를 생성한다. 추가로, 예를 들면 사일렌서(SILENCER)TM siRNA 작제용 키트 (텍사스주 오스틴 소재의 암비온 인크.) 또는 psiRNA 시스템 (캘리포니아주 샌디에고 소재의 인비보젠)과 같은 시판용 키트는 맞춤형 siRNA 분자를 생산하는데 이용가능하다.

[0041] 안정적이고, 뉴클레아제에 대한 내성이 높으며, 억제성 올리고뉴클레오타이드를 비독성 투여량으로 표적 조직 부위로 수송하는데 적합한 약동학적 성질을 갖고, 원형질 막을 가로질러 통과할 수 있는 능력을 갖는 억제성 올리고뉴클레오타이드가 치료제 용도로 주시된다. 억제성 올리고뉴클레오타이드는 표적 유전자의 코딩 부위, 3' 또는 5' 비번역 영역, 또는 유전자 중 인트론 서열, 또는 표적 mRNA 중 교대로 코딩 또는 인트론 서열에 상보적일 수 있다. 인트론 서열은 일반적으로 덜 보존적이며, 따라서, 보다 더 큰 특이성을 제공할 수 있다. 하나의 실시태양에서, 억제성 올리고뉴클레오타이드는 한가지 종의 유전자 생성물의 발현을 억제시키지만, 또다른 종에서 그의 동족체의 발현은 억제시키지 못하고; 다른 실시태양에서, 억제성 올리고뉴클레오타이드는 2가지 종, 예로서, 인간 및 영장류, 또는 인간 및 무린에서 유전자의 발현을 억제시킨다.

[0042] 세포에서 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 구성적 발현은 가능하게는 번역 차단 또는 스플라이싱 방해를 통해 유전자 발현을 억제시키는 것으로 나타났다. 특정 실시태양에서, 억제성 올리고뉴클레오타이드는 중간 정도 또는 고도의 엄격한 조건하에서 스크레로스틴 유전자 또는 mRNA (또는 그의 역 스트랜드)의 적어도 8, 9, 10, 11, 또는 12개의 연속 염기와 혼성화할 수 있다. 적합한 억제성 올리고뉴클레오타이드는 단일 가닥일 수 있고, mRNA 또는 DNA 분자에 충분히 상보적이고, 그에 특이적인, 예로서, 길이가 적어도 12, 15 또는 18개의 염기인 세그먼트를 포함함으로써 이는 mRNA 또는 DNA 분자에 상보적이고, 전사, 스플라이싱, 또는 번역을 억제시킬 수 있다. 일반적으로, 30개 미만의 염기로 이루어진 길이상의 상보성은 충분한 것 이상이다.

[0043] 전형적으로, 엄격한 조건은 염 농도가 약 1.5 M 미만 Na 이온, 전형적으로 약 0.01 내지 1.0 M Na 이온 농도 (또는 기타 다른 염) (pH 7.0 내지 8.3)이고, 온도가 짧은 핵산 (예로서, 10 내지 50개의 뉴클레오타이드)의 경우, 적어도 약 30°C이고, 긴 핵산 (예로서, 50개보다 많은 뉴클레오타이드)의 경우, 적어도 약 60°C인 것이 될 것이다. 엄격한 조건은 또한 예를 들면, 포름아미드와 같은 탈안정화제를 첨가함으로써 달성될 수 있다. 예시적인 낮은 엄격도 조건은 37°C에서 30% 내지 35%의 포름아미드 완충 용액, 1 M NaCl, 1% SDS (도데실 황산나트륨)를 사용한 혼성화, 50°C 내지 55°C에서의 1X 내지 2X SSC (20X SSC = 3.0 M NaCl/0.3 M 시트르산삼나트륨) 중에서의 세척을 포함한다. 예시적인 중간 정도의 엄격도 조건은 37°C에서 40% 내지 45% 포름아미드, 1.0 M NaCl, 1% SDS 중에서의 혼성화, 및 55°C 내지 60°C에서 0.5X 내지 1X SSC 중에서의 세척을 포함한다. 예시적인 고도한 엄격도 조건은 37°C에서 50% 포름아미드, 1 M NaCl, 1% SDS 중에서의 혼성화, 및 60°C 내지 65°C에서 0.1X SSC 중에서의 세척을 포함한다. 혼성화 기간은 일반적으로는 약 24시간 미만, 보통은 약 4시간 내지 약 12시간이다.

[0044] 몇몇 경우에 있어서, 상보성 영역의 길이에 따라, 1, 2개 이상의 미스매치는 억제성 기능에는 영향을 미치지 않으면서 허용될 수 있다. 특정 실시태양에서, 억제성 올리고뉴클레오타이드는 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 억제성 RNA (siRNA 또는 RNAi, 또는 shRNA 포함), DNA 효소, 리보자임 (임의로 해머헤드형(hammerhead) 리보자임), 압타머, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 하나의 실시태양에서, 올리고뉴클레오타이드는 미국 특허 공개 번호 제20040158045호 서열 1을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 구성하는 적어도 10개의 염기에 상보성을 갖는다. 하나의 실시태양에서, 올리고뉴클레오타이드는 스크레로스틴 mRNA의 3' 비번역 영역에 주변에 위치하는 뉴클레오타이드를 표적한다.

[0045] 올리고뉴클레오타이드를 디자인하는데 사용되는 특정 서열은 표적물의 발현된 유전자 메세지 내에 포함되어 있는 뉴클레오타이드의 임의의 인접 서열일 수 있다. 억제성 올리고뉴클레오타이드 서열에 대한 표적 부위를 지배하는 인자로는 올리고뉴클레오타이드 길이, 결합 친화도, 및 표적 서열의 접근가능성을 포함한다. 표적 단백질 번역 및 표적 관련 표현형의 억제, 예로서, 배양물 중 세포에서의 세포 증식을 억제할 수 있도록 서열을 그의 억제 활성 효능에 관하여 시험관내에서 스크리닝될 수 있다. 일반적으로, RNA의 대부분의 영역 (5' 및 3' 비번역 영역, AUG 개시, 코딩, 스플라이스 접합부 및 인트론)이 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 사용함으로써 표적될 수 있다는 것은 공지되어 있다. 당업계에 공지된 프로그램 및 알고리즘을 사용하여 적절한 표적 서열을 선택할 수 있다. 추가로, 최적의 서열은 지정된 단일 가닥 핵산 서열의 2차 구조를 예측하도록 디자인된 프로그램을 사용하고, 유망한 상기 서열이 폴딩된 mRNA의 노출된 단일 가닥 영역에서 선택될 수 있도록 함으로써 선택될 수 있다. 적절한 올리고뉴클레오타이드를 디자인하는 방법 및 조성물은 예를 들면, 미국 특허 번호 제6,251,588호 (그의 내용 전문이 본원에서 참고로 인용된다)에서 살펴볼 수 있다.

[0046] 포스포로티오에이트 안티센스 올리고뉴클레오타이드가 사용될 수 있다. 포스포디에스테르 결합 뿐만 아니라, 해

테로사이클 또는 당의 변형을 통해 효능은 증가할 수 있다. 포스포로티오에이트는 포스포디에스테르 결합을 변형시키는데 사용된다. N3'-P5' 포스포라미데이트 결합은 올리고뉴클레오타이드를 뉴클레아제에 대해서 안정화시키고, RNA에 대한 결합을 증가시키는 것으로서 기술되었다. 펩티드 핵산 (PNA) 결합은 리보스 및 포스포디에스테르 백본의 완전한 치환이며, 이는 뉴클레아제에 대해서 안정성을 띠고, RNA에 대한 결합 친화도를 증가시키며, RNase H에 의해 절단되지 못하도록 한다. 그의 기본적인 구조는 또한 그를 안티센스 성분으로서 최적화시킬 수 있도록 쉽게 변형될 수 있다. 헤테로사이클 변형과 관련하여, 특정의 헤테로사이클 변형은 RNase H 활성을 간섭하기 않고 안티센스 효과를 증가시킨다고 입증되었다. 그러한 변형의 한 예는 C-5 티아졸 변형이다. 마지막으로, 당의 변형 또한 고려할 수 있다. 2'-O-프로필 및 2'-메톡시에톡시 리보스 변형은 세포 배양물 및 생체내에서 올리고뉴클레오타이드를 뉴클레아제에 대해 안정화시킬 수 있다.

[0047] 대부분의 mRNA는 다수의 2차 및 3차 구조를 갖는 것으로 나타났다. RNA 중 2차 구조 요소는 대개 동일 RNA 분자의 다른 영역 간의 왓슨-크릭(Watson-Crick)형 상호작용에 의해 형성된다. 중요한 2차 구조 요소로는 분자내 이중 가닥 영역, 헤어핀 루프, 이중가닥 RNA 중 벌즈 및 내부 루프를 포함한다. 3차 구조 요소는, 2차 구조 요소가 서로 접촉하거나 또는 단일 가닥 영역과 접촉함으로써 좀더 복잡한 3차 구조를 만들 때 형성된다. 많은 연구원들이 다수의 RNA 이중체 구조의 결합 에너지를 측정하였고, RNA의 2차 구조를 예측하는데 사용될 수 있는 규칙 세트를 유도하게 되었다 (예로서, 문헌 ([Jaeger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86(20):7706-10 (1989)]; 및 [Turner et al., *Annu. Rev. Biophys. Biophys. Chem.*, 17: 167-192 (1988)]) 참조). 상기 규칙은 RNA 구조 요소를 확인하는데, 및 siRNA, 리보자임, 또는 안티센스 기술을 위한 표적용 mRNA 세그먼트를 나타낼 수 있는 단일 가닥 RNA 영역을 확인하는데 유용하다.

[0048] 짧은 간섭 (si) RNA 기술 (RNAi로도 알려져 있다)은 일반적으로 특정 서열에 상동성인 이중 가닥 RNA (dsRNA)에 유도된 상기 서열의 mRNA를 분해하여, 상응하는 유전자의 발현을 "간섭"하는 것을 포함한다. 임의의 선택된 유전자는 상기 유전자에 대한 mRNA 모두 또는 그 상당부에 상응하는 dsRNA를 도입함으로써 억제될 수 있다. 긴 dsRNA가 발현되는 경우에는 먼저 리보뉴클레아제 III에 의해 길이가 21 내지 22개의 염기쌍 정도로 구성된 보다 짧은 dsRNA 올리고뉴클레오타이드로 프로세싱되는 것으로 보인다. 따라서, siRNA는 상대적으로 짧은 상동성 dsRNA의 도입 또는 발현에 의해 영향을 받을 수 있다. 예시적인 siRNA는 각 3' 말단에 2개의 뉴클레오타이드로 구성된 오버행과 함께 대략 19개의 뉴클레오타이드로 구성된 이중 가닥 RNA를 형성하는 약 21개의 뉴클레오타이드로 이루어진 센스 및 안티센스 스트랜드를 갖는다. 실제로, 상대적으로 짧은 상동성 dsRNA를 사용하는 것인 특별한 장점을 가질 수 있다.

[0049] 포유동물 세포는 더블-스트랜드 RNA (dsRNA)에 의해 영향을 받는 경로를 적어도 2개 갖는다. 서열-특이 siRNA 경로에서, 상기 기술된 바와 같이, 개시 dsRNA가 먼저 짧은 간섭 RNA로 분해된다. 특정 메신저 RNA가 분해를 위해 표적될 수 있도록 하는 서열 정보는 짧은 간섭 RNA가 제공하는 것으로 여겨진다. 대조적으로, 비특이 경로는 길이가 적어도 약 30개의 염기쌍이 되는 한, 임의 서열의 dsRNA에 의해 유발된다.

[0050] dsRNA가 2가지 효소: PKR(그가 활성 형태일 때에는 번역 개시 인자인 eIF2를 인산화시켜 모든 단백질 합성을 차단시킨다), 및 2', 5' 올리고아데닐레이트 신테타제 (2', 5'-AS) (이는 모든 mRNA를 표적하는 비특이적인 효소인 RNase L을 활성화시키는 분자를 합성한다)를 활성화시키기 때문에 비특이적인 효과가 일어난다. 비특이적인 경로는 긴장 또는 바이러그 감염에 대한 숙주 반응을 나타낼 수 있고, 일반적으로, 비특이적인 경로의 효과는 바람직하게 최소화된다. 유의적으로, 비특이적인 경로를 유도하는데에는 보다 긴 dsRNA가 필요한 것으로 보여지며, 따라서, 약 30개의 염기쌍으로 이루어진 것보다 더 짧은 dsRNA가 RNAi에 의해 유전자를 억제시키는 것으로 주시된다 (문헌 ([Hunter et al., *J. Biol. Chem.*, 250:409-17 (1975)]; [Manche et al., *Mol. Cell. Biol.* 12:5239-48 (1992)]; [Minks et al., *J. Biol. Chem.*, 254:10180-3 (1979)]; 및 [Elbashir et al., *Nature*, 411:494-8 (2001)])).

[0051] siRNA는 다양한 세포 유형에서 유전자 발현을 감소시키는데 있어서 효과적인 수단이라는 것이 입증되었다. siRNA 전형적으로 유전자 수준을 안티센스 기법을 사용하여 달성될 수 있는 수준보다 더 낮은 수준으로 감소시키고, 빈번하게는 전체적으로 발현되지 못하게 한다 (문헌 [Bass, *Nature*, 411: 428-9 (2001)]). 포유동물 세포에서, siRNA는 전형적으로 안티센스 실험에서 사용되는 농도보다 몇 차수 더 낮은 농도에서 효과적이다 (문헌 [Elbashir et al., *Nature*, 411:494-8 (2001)]).

[0052] RNAi에 영향을 미치기 위해서 사용되는 이중 가닥 올리고뉴클레오타이드는 길이가 30개 미만의 염기쌍, 예를 들면, 길이가 약 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 또는 17개 이하의 염기쌍인 것이 바람직하고, 이는 표적 mRNA에 혼성화될 수 있도록, 표적 mRNA에 충분히 상보적인 세그먼트를 포함한다. 임의로, dsRNA 올리고뉴클레

오티드는 3' 오버행 말단을 포함할 수 있다. 예시적인 2'-뉴클레오타이드 3' 오버행은 임의 유형의 리보뉴클레오타이드 잔기로 구성될 수 있으며, 이는 심지어는 2'-데옥시리보뉴클레오타이드 잔기로도 구성될 수 있는데, 이는 RNA 합성 비용을 절감시켜 주고, 세포 배양 배지 및 형질감염된 세포 내에서 siRNA의 뉴클레아제에 대한 내성을 증강시켜 줄 수 있다 (문헌 [Elbashir et al., 상기 문헌 참조]). 예시적인 dsRNA는 화학적으로 합성될 수 있거나, 적절한 발현 벡터를 사용하여 시험관내 또는 생체내에서 생산될 수 있다 (예로서, 문헌 [Elbashir et al., *Genes Dev.*, 15:188-200 (2001)] 참조). 당업계에 공지되어 있는 바와 같이, 예를 들면, T7 RNA 중합효소 프로모터와 같은 프로모터로부터 보다 긴 RNA가 전사될 수 있다.

[0053] 본 발명의 특정 실시태양에서, 50, 75, 100, 또는 심지어 500개 이상의 염기쌍으로 이루어진 보다 긴 dsRNA가 사용될 수 있다. 처리되는 세포의 성질, 유전자 표적 및 당업자가 쉽게 분별할 수 있는 기타 다른 요소에 따라서 비록 기타 다른 농도가 사용될 수 있지만, RNAi에 작용하는 dsRNA의 농도는 예를 들면, 약 0.05 nM, 0.1 nM, 0.5 nM, 1.0 nM, 1.5 nM, 25 nM, 또는 100 nM이다.

[0054] siRNA 기술의 추가적인 조성물, 방법 및 응용은 미국 특허 번호 제6,278,039호; 제5,723,750호; 및 제5,244,805호 (그의 전문이 본원에서 참고로 인용된다)에 제공되어 있다.

[0055] siRNA와 비교하여, shRNA는 침묵화 수명 및 전달 옵션에 있어서 이점을 제공한다. 예로서, 이에 관한 리뷰를 위해서 문헌 [Hannon et al., *Nature*, 431:371-378 (2004)]을 참조한다. siRNA와 유사한 특성을 갖는 짧은 이중체 RNA로 세포내에서 프로세싱되는 shRNA를 생산하는 벡터가 보고된 바 있다 (문헌 ([Brummelkamp et al., *Science*, 296:550-553 (2000)); [Paddison et al., *Genes Dev.*, 16: 948-958 (2002)])). 그러한 벡터는, 숙주 세포 계통 내로 상기 벡터를 안정적으로 통합시킨 후 지속적인 유전자 침묵화를 매개할 수 있는 유전자-침묵화 시약의 재생가능한 공급원을 제공한다. 추가로, 핵심 침묵화 '헤어핀' 카세트는 레트로바이러스, 렌티바이러스, 또는 아데노바이러스 벡터 내로 용이하게 삽입될 수 있고, 이는 이소성 mRNA 발현을 허용하는 DNA 작제물의 전달을 위해 고안된 무수히 많은 방법들 중 어느 것으로 shRNA가 광범위한 세포 유형 내로 전달되는 것을 촉진시킨다 (문헌 ([Brummelkamp et al., *Cancer Cell*, 2:243-247 (2002)); [Dirac et al., *J. Biol. Chem.*, 278:11731-11734 (2003)]; [Michiels et al., *Nat. Biotechnol.*, 20:1154-1157 (2002)]; [Stegmeier et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102:13212-13217 (2005)]; [Khvorova et al., *Cell*, 115:209-216 (2003)])).

[0056] 헤어핀은 원-방향 헤어핀 (즉, 5'-안티센스-루프-센스-3') 또는 오른-방향 헤어핀 (즉, 5'-센스-루프-안티센스-3')으로 조직화될 수 있다. siRNA는 또한 헤어핀의 조직화 구조에 따라 센스 스트랜드 또는 안티센스 스트랜드의 5' 또는 3' 말단에 오버행을 포함할 수도 있다. 바람직하게, 어느 오버행이든 존재한다면, 이는 헤어핀의 3' 말단 상에 존재하게 되고, 이는 1 내지 6개의 염기를 포함한다. 오버행은 비변형된 것일 수 있거나, 하나 이상의 특이성 또는 안정화 변형, 예를 들면, 2' 위치의 할로젠 또는 O-알킬 변형, 또는 뉴클레오타이드내 변형, 예를 들면 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 또는 메틸포스포네이트 변형을 포함할 수 있다. 오버행은 리보핵산, 데옥시리보핵산, 또는 리보핵산과 데옥시리보핵산의 조합일 수 있다.

[0057] 별법으로, 헤어핀은 추가로 5'-말단 첫번째 뉴클레오타이드(5'-most 뉴클레오타이드) 상에 포스페이트기를 포함할 수 있다. 5'-말단 첫번째 뉴클레오타이드의 인산화란 5'-말단 뉴클레오타이드의 당 부위의 5' 탄소에 부착된 포스페이트기가 하나 이상 존재한다는 것을 의미하는 것이다. 바람직하게, 다이스 프로세싱 후 안티센스 스트랜드를 형성하게 되는 상기 영역의 5' 말단 상에는 오직 1개의 포스페이트기만이 존재한다. 일례의 실시태양에서, 오른-방향 헤어핀은 5' 포스페이트기를 갖지 않는 5' 말단 (즉, 센스 영역의 유리 5' 말단)을 포함할 수 있거나, 센스 영역의 유리 5'-말단 첫번째 뉴클레오타이드의 5' 탄소를 가짐으로써 인산화를 방해하는 방식으로 변형될 수 있다. 인산화 차단기 (예로서, 5'-O-알킬기) 부가, 또는 5'-OH 관능기 제거 (예로서, 5'-말단 첫번째 뉴클레오타이드는 5'-데옥시 뉴클레오타이드이다)를 포함하나, 이에 한정되지 않는 다양한 방법에 의해 달성될 수 있다. 헤어핀이 원-방향 헤어핀인 경우, 바람직하게, 5'-말단 첫번째 뉴클레오타이드의 5' 탄소 위치는 인산화된다.

[0058] 길이가 26개의 염기쌍보다 긴 스템을 갖는 헤어핀은 다이스에 의해 프로세싱되는데, 몇몇 부분은 mRNA 분해를 촉진시키는 생성된 siRNA의 일부분이 아닐 수 있다. 따라서, 센스 뉴클레오타이드를 포함할 수 있는 제1 영역, 및 안티센스 뉴클레오타이드를 포함할 수 있는 제2 영역은 또한 상보적인 (또는 적어도 실질적으로 서로에 대해 상보적인) 뉴클레오타이드 연장물을 포함할 수 있지만, 이들은 표적 mRNA와 동일 또는 그에 상보적일 수 있거나, 그렇지 않을 수 있다. shRNA의 스템은 오버행을 제외한, 상보적 또는 부분적으로 상보적인 안티센스 및 센스 스트랜드로 구성될 수 있고, shRNA는 또한 하기를 포함할 수 있다: (1) 최종 다이스 절단 부위에 대해 원거리에 있는 것인 분자의 부분은 표적 mRNA에 실질적으로 상보적/상동성인 영역을 포함하고; 및 (2) 다이스 절단 부위

에 대해 근거리에서 있는 것인 스템 영역 (즉, 루프에 인접한 영역)은 표적 mRNA와는 관련이 없거나 오직 부분적으로만 관련이 있다 (예로서, 상보적/상동성이다). 이러한 제2 영역의 뉴클레오타이드 함량은 열역학적 특질 또는 프로파일을 포함하나, 이에 한정되지 않는 다수의 파라미터에 기초하여 선택될 수 있다.

[0059] 변형된 shRNA는 다이스로 프로세싱된 후 형성된 이중체에서 변형을 유지할 수 있다. 예시적인 실시태양에서, 헤어핀이 분자의 3' 말단 상에 2-6개의 뉴클레오타이드 오버행을 포함하는 오른-방향 헤어핀인 경우, (예로서, 5'-S-루프-AS-3'), 2'-O-메틸 변형은 헤어핀 5' 말단의 2번 위치, 1 및 2번 위치, 또는 1, 2, 및 3번 위치에 부가될 수 있다. 또한, 이러한 구조를 갖는 헤어핀의 다이스 프로세싱은 센스 스트랜드의 5' 말단을 온전한 상태로 유지할 수 있고, 이로써, 다이스로 프로세싱된 후 형성된 이중체에서 화학적 변형 패턴을 보존할 수 있다. 이러한 구조내 3' 오버행이 존재한다는 것은, 규정된 변형 패턴을 포함하는 평활 말단 분자가 2' 변형을 보유하는 뉴클레오타이드가 제거되는 방식으로 다이스에 의해 추가로 프로세싱될 수 있기 때문에 특히 이로울 수 있다. 3' 오버행이 존재/유지되는 경우, 센스-변형된 뉴클레오타이드를 보유하는, 생성된 이중체는 특이성 및 기능성을 침묵화시키는 것과 관련된 고도로 바람직한 특징을 가질 수 있다. 예시적인 변형 패턴의 예는 미국 특허 공개 번호 제20050223427호 및 국제 공개 번호 WO 2004/090105 및 WO 2005/078094 (그들 각각의 개시 내용 전문이 본원에 참고로 인용된다)에 기재되어 있다.

[0060] shRNA는 무작위로, 또는 임의의 이론적인 디자인 선택 방법에 따라 선택된 서열을 포함할 수 있다. 예를 들면, 이론적인 디자인 알고리즘은 국제 공개 번호 WO 2004/045543 및 미국 특허 공개 번호 제20050255487호 (그의 개시 내용 전문이 본원에 참고로 인용된다)에 기재되어 있다. 별법으로, 세포 기구에 의한 접근 또는 프로세싱을 촉진시킬 수 있는 평균 내부 안정성 프로파일 ("AISP") 또는 국소성 내부 안정성 프로파일 ("RISP")에 전체적으로 또는 부분적으로 기초하여 서열을 선택하는 것이 바람직할 수 있다.

[0061] 리보자임은 mRNA의 특이적인 절단을 촉매화시킬 수 있고, 이로써 번역을 방해하는 효소 RNA 분자이다. (그에 대한 리뷰를 위해서는 문헌 [Rossi, *Current Biology*, 4:469-471 (1994)] 참조). 리보자임의 작용 기전은 상보성 표적 RNA에 대한 리보자임 분자의 서열 특이적인 혼성화 후에 이어지는 엔도뉴클레오라이틱 절단 이벤트를 포함한다. 리보자임 분자는 바람직하게 (1) 표적 mRNA에 상보적인 하나 이상의 서열, 및 (2) mRNA 절단을 담당하는 주지된 촉매성 서열 또는 기능적으로 등가인 서열을 포함한다 (예로서, 미국 특허 번호 제5,093,246호 (그의 전문이 본원에서 참고로 인용된다) 참조).

[0062] 부위-특이적인 인식 서열에서 mRNA를 절단하는 리보자임은 표적 mRNA를 파괴시키는데 사용될 수 있지만, 해머헤드형 리보자임도 대안으로 사용될 수 있다. 해머헤드형 리보자임은 표적 mRNA와 상보적인 염기쌍을 형성하는 측면 영역에 의해 지시되는 위치에서 mRNA를 절단한다. 바람직하게, 표적 mRNA는 하기와 같은 두 염기 서열을 갖는다: 5'-UG-3'. 해머헤드형 리보자임을 작제하고 생산하는 것은 당업계에 잘 알려져 있고, 문헌 ([Haseloff and Gerlach, *Nature*, 334:585-591 (1988)]; 및 PCT 출원 번호 WO 89/05852 (이들의 전문이 본원에서 참고로 인용된다))에 좀 더 전체적으로 기재되어 있다.

[0063] 유전자를 포함하는 리보자임 표적 mRNA의 두 영역 (이들 각각은 적어도 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 인접 뉴클레오타이드이다 (그러나, 이들 모두가 같은 길이를 가질 필요는 없다))에 상보적인 혼성화 영역을 포함할 수 있다.

[0064] 해머헤드형 리보자임 서열은 예를 들면, 트랜스퍼 RNA (tRNA)와 같은 안정한 RNA에 매몰되어 있어 생체내 절단 효율은 증가될 수 있다 (문헌 ([Perriman et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92:6175-79 (1995)]; [de Feyter and Gaudron, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 74, Chapter 43, "Expressing Ribozymes in Plants," Turner, P. C. (ed.), Humana Press Inc., Totowa, N. J.]). 특히, tRNA 융합 리보자임의 RNA 폴리머라제 III-매개 발현이 당업계에 주시되어 있다 (문헌 [Kawasaki et al., *Nature*, 393:284-9 (1998)]; [Kuwabara et al., *Nature Biotechnol.*, 16:961-5 (1998)]; 및 [Kuwabara et al., *Mol. Cell*, 2:617-27 (1998)]; [Koseki et al., *J. Virol.*, 73:1868-77 (1999)]; [Kuwabara et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96:1886-91 (1999)]; [Tanabe et al., *Nature*, 406:473-4 (2000)]). 전형적으로는 주어진 표적 cDNA 서열 내에 잠재적인 해머헤드형 리보자임 절단 부위가 다수 존재한다. 효능을 증가시키고, 비-기능성 mRNA 전사체의 세포내 축적을 최소화시키기 위해서는 절단 인식 부위가 표적 mRNA의 5' 말단 부근에 위치하도록 리보자임을 공학처리하는 것이 바람직하다. 추가로, 표적 mRNA의 다른 부분을 코딩하는 표적 서열에 위치하는 임의의 절단 인식 부위를 사용하게 되면 하나 또는 또다른 하나의 표적 유전자를 선택적으로 표적할 수 있게 될 것이다.

[0065] 본 발명의 방법에 사용하기 위한 리보자임으로는 또한 예를 들면, 테트라하이메나 씨모필리아(*Tetrahymena thermophila*) (IVS, 또는 L-19 IVS RNA로 공지됨)에서 천연적으로 발생하고 (문헌 ([Zaug, et al., *Science*,

224:574-578 (1984)]; [Zaug et al., *Science*, 231:470-475 (1986)]; [Zaug et al., *Nature*, 324:429-433 (1986)]; 국제 특허 공개 번호 WO 88/04300; [Been et al., *Cell*, 47:207-216 (1986)])에 폭넓게 기재되어 있는 것과 같은 RNA 엔도리보뉴클레아제("Cech-형 리보자임")를 포함한다. Cech-형 리보자임은, 표적 RNA 서열에 혼성화한 후 표적 RNA 분해가 일어나는 여덟개의 염기 쌍 활성 부위를 갖는다. 하나의 실시태양에서, 본 발명의 방법은 표적 유전자 내에 존재하는 여덟개의 염기-쌍 활성 부위 서열을 표적하는 Cech-형 리보자임을 사용한다.

[0066] 리보자임은 (예로서, 개선된 안정성, 표적화를 위해) 변형된 올리고뉴클레오티드로 구성될 수 있고, 이는 발현 벡터를 통해 화학적으로 합성될 수 있거나, 제조될 수 있다. 안티센스 분자와는 달리, 리보자임을 촉매성을 띠기 때문에, 효능을 위해서는 세포내 농도가 좀더 낮아야 한다. 별법으로, 특정 실시태양에서, 리보자임은 먼저 RNAi에 의한 효과적인 녹다운을 일으키기에 충분한 서열 부분을 확인함으로써 디자인될 수 있다. 이어서, 같은 서열 부분을 리보자임 내로 도입할 수 있다.

[0067] 별법으로, 표적 유전자 발현은, 유전자의 조절 영역 (즉, 프로모터 및/또는 인핸서)에 상보적인 테옥시리보뉴클레오티드 서열을 표적하여 체내 표적 세포에서 유전자의 전사를 방해하는 삼중 나선 구조를 형성함으로써 감소될 수 있다 (일반적으로는, 문헌 ([Helene, C., *Anticancer Drug Des.*, 6:569-84 (1991)]; [Helene et al., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 660:27-36 (1992)]; 및 [Maher, L. J., *Bioassays*, 14:807-15 (1992)]) 참조).

[0068] 전사를 억제시키기 위한 삼중 나선 형성에 사용되는 핵산 분자는 바람직하게 단일 가닥이고, 이는 테옥시리보뉴클레오티드로 구성된다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 염기 조성은 일반적으로 이중체의 한 가닥 상에 존재할 퓨린 또는 피리미딘의 꽤 큰 연장물을 요구하는, 호스틴 (Hoogsteen) 염기 쌍 형성 법칙을 통하여 삼중 나선 형성을 증진시켜야 한다. 뉴클레오티드 서열은 피리미딘에 의거할 수 있는데, 이로써 생성되는 삼중 나선의 3개 연합 가닥을 가로질러 TAT 및 CGC 삼중자가 생성될 것이다. 피리미딘이 풍부한 분자는 해당 가닥과 나란한 방향으로 이중체의 단일 가닥의 퓨린 풍부 영역에 대한 염기 상보성을 제공한다. 또한, 예를 들어, G 잔기 연장물을 함유하는 퓨린 풍부한 핵산 분자를 선택할 수 있다. 이들 분자는 GC 쌍이 풍부한 DNA 이중체와 삼중 나선을 형성할 것이며, 대다수의 퓨린 잔기는 표적화 이중체의 단일 가닥 상에 위치하여 삼중체 내의 3개 가닥에 걸쳐 CGC 삼중자가 생성된다.

[0069] 삼중 나선 형성을 위해 표적으로 될 수 있는 표적 서열은 소위 "스위치백 (switchback)" 핵산 분자를 생성함으로써 증가시킬 수 있다. 스위치백 분자는 교대 5'-3', 3'-5' 방식으로 합성하여, 이들이 먼저 이중체의 한 가닥과 염기 쌍을 형성한 다음, 다른 가닥과 염기 쌍을 형성하도록 하여 퓨린 또는 피리미딘의 꽤 큰 연장물이 이중체의 한 가닥 상에 존재해야 하는 필요성을 없애준다.

[0070] 별법으로, DNA 효소는 표적 유전자, 예를 들면 스크레로스틴 유전자의 발현을 억제시키는데 사용될 수 있다. DNA 효소는 안티센스 및 리보자임 기술 두 기술 모두의 기계적인 특성 중 일부를 도입한다. DNA 효소는 안티센스 올리고뉴클레오티드와 같은 특정 표적 핵산 서열을 인식할 수 있도록 디자인된다. 그러나, 이들 효소는 또한 촉매성을 띠고, 표적 핵산을 특이적으로 절단한다.

[0071] DNA 효소로는 산토로(Santoro) 및 조이스(Joyce)에 의해 확인된 2가지 기본형을 포함한다 (예를 들면, 미국 특허 번호 제6,110,462호 참조). 10-23 DNA 효소는 두 아암(arm)을 연결하는 루프 구조를 포함한다. 루프 구조는 생리학적 조건하에서 촉매적 기능을 제공하는 반면, 두 아암은 특정 표적 핵산 서열을 인식함으로써 특이성을 제공한다.

[0072] 바람직하게, 독특한 또는 실질적으로 독특한 서열은 대략 18 내지 22개의 뉴클레오티드로 구성된 G/C가 풍부한 서열이다. G/C 함량이 높으면 DNA 효소와 표적 서열 간에 보다 강하게 상호작용할 수 있게 도움을 준다. 메시지에 대해 효소를 표적하게 될 특이적인 안티센스 인식 서열은 DNA 효소의 두 아암 사이에서 분할될 수 있다.

[0073] DNA 효소를 제조하고 투여하는 방법은 예를 들면, 미국 특허 번호 제6,110,462호에서 살펴볼 수 있다. 별법으로, 당업자는 안정성을 개선시키고 분해에 대한 내성을 개선시킬 수 있도록 안티센스 올리고뉴클레오티드와 같은 DNA 효소가 임의로 변형될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0074] 억제성 올리고뉴클레오티드는 프로모터를 비롯한, 적절한 조절 서열과 함께 억제성 올리고뉴클레오티드를 코딩하는 DNA가 그 안으로 배치되어 있는 바이러스 벡터 또는 플라스미드를 비롯한 벡터를 통해 형질전환되거나 형질감염됨으로써 세포로 직접 투여되거나, 전달될 수 있고, 이로써 원하는 세포에서 억제성 올리고뉴클레오티드의 발현이 이루어질 수 있다. 공지된 방법으로는 표준 일과성 형질감염, 안정한 형질감염 및 레트로바이러스

내지 아데노바이러스 범위의 바이러스를 사용한 전달을 포함한다. 복제성 또는 복제-결핍 벡터에 의한 핵산 억제제의 전달이 주시된다. 발현은 또한 구성적 프로모터 또는 유도성 프로모터 시스템에 의해 유도될 수 있다 (문헌 [Paddison et al., *Methods Mol. Biol.*, 265:85-100 (2004)]). 다른 실시태양에서, 발현은 조직 또는 발생-특이 프로모터의 제어하에서 이루어질 수 있다.

[0075] 예를 들면, 벡터는 캐리어 조성물, 예를 들면 리포펙트아민(Lipofectamine) 2000 (라이프 테크놀로지스(Life Technologies)) 또는 올리고펙트아민(Oligofectamine) (라이프 테크놀로지스)를 사용하여 형질감염에 의해 도입될 수 있다. 형질감염율은 hGFP-코딩 pAD3의 공-형질감염 이후에 형광 현미경을 사용하여 포유동물 세포주에 대해 체크할 수 있다 (문헌 [Kehlenback et al., *J. Cell Biol.*, 141:863-74 (1998)]).

[0076] 전달 경로는 상기 기술된 기준에 따라 측정된 바와 같이, 최대의 억제 효과를 제공하는 경로가 될 것이다. 양이온 리포좀에 의해 매개되는 전달, 레트로바이러스 벡터에 의한 전달 및 직접적인 전달이 효율적이다.

[0077] 억제성 올리고뉴클레오타이드의 유효성은 새로운 단백질의 합성이 억제된 후 내인성 골의 전환을 위한 충분한 시간이 경과한 후에 역전사효소 연쇄 반응 또는 존재하는 인간 스크레로스틴 mRNA의 수준을 측정하는 노던 블롯 분석법, 또는 인간 스크레로스틴 단백질을 인식하는 항체를 사용하는 웨스턴 블롯 분석법을 비롯한 다수의 분석법들 중 임의의 것에 의해 평가될 수 있다.

[0078] 본 발명의 방법에서 사용하기 위한 특정 스크레로스틴 억제제, 예로서, 스크레로스틴 결합제의 활성은, 골 무기질 함량 또는 골밀도 증가를 검출하는 방법으로 상기 기술된 방법을 비롯한 다양한 방법으로 측정될 수 있다. 골부피를 조정할 수 있는 스크레로스틴 억제제의 능력은 체중으로부터 계산되거나, 기타 다른 방법을 사용함으로써 계산될 수 있다(문헌 [Guinness-Hey, *Metab. Bone Dis. Relat. Res.*, 5:177-181 (1984)]). 제약 조성물 및 방법이 예를 들면, 골손실, 골 흡수, 골 형성, 골 강도, 또는 골 무기질화의 파라미터에 미치는 효과를 시험하기 위해서 당업계에서는 동물 및 특정 동물 모델이 사용된다. 그러한 모델의 예로는 난소절제술을 받은 래트 모델을 포함한다 (문헌 [Kalu, *Bone and Mineral*, 15:175-192 (1991)]; [Frost and Jee, *Bone and Mineral*, 18:227-236 (1992)]; 및 [Jee and Yao, *J. Musculoskel. Neuron. Interact.*, 1:193-207 (2001)]). 본원에 기술된 스크레로스틴 결합제 활성을 측정하는 방법은 또한 기타 다른 스크레로스틴 억제제의 효능을 측정하는데 사용될 수도 있다.

[0079] 별법으로, 스크레로스틴 억제제는 골 마커 수준을 조정할 수 있는 그의 능력에 기초하여 선택될 수 있다. 골 마커는 골 재형성 과정 동안 생산된 생성물이고, 뼈, 골모세포, 및/또는 파골세포에 의해 방출된다. 골 흡수 및/또는 골 형성 "마커" 수준의 변동이 골 재형성/형성의 변화를 암시한다. 국제 골다공증 협회(IOF: International Osteoporosis Foundation)는 골 마커를 사용하여 골밀도 요법을 모니터링할 것을 권고한다 (예로서, 문헌 [Delmas et al., *Osteoporos Int.*, Suppl. 6:S2-17 (2000)] (이는 본원에서 참고로 인용된다) 참조). 골 흡수 (또는 파골세포 활성)를 나타내는 마커로는 예를 들면, C-텔로펩티드 (예로서, 1형 콜라겐의 C-말단 텔로펩티드 (CTX) 또는 혈청 가교-연결된 C-텔로펩티드), N-텔로펩티드 (1형 콜라겐의 N-말단 텔로펩티드 (NTX)), 테옥시피리딘올린 (DPD), 피리딘올린, 뇨의 하이드록시프롤린, 갈락토실 하이드록시리신, 및 타르트레이트-내성 산성 포스파타제 (예로서, 혈청 타르트레이트-내성 산성 포스파타제 이소폼 5b)를 포함한다. 골 형성/무기질화 마커로는 골-특이 알칼리성 포스파타제 (BSAP), I형 프로콜라겐의 N- 및 C-말단 확장부로부터 방출된 펩티드 (PINP, PICP), 및 오스테오칼신 (OstCa)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 임상 샘플, 예를 들면, 뇨 및 혈액 중 마커를 검출하고 측량할 수 있는 수개의 키트가 상업적으로 이용가능하다.

[0080] 본 발명은 추가로 하기 실시예에서 추가로 설명된다. 하기 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 목적으로만 제공되는 것이며, 어느 방식으로든 본 발명의 범주를 제공하고자 하는 것이다.

[0081] 실시예 1

[0082] 본 실시예는 골 치유를 증강시킬 수 있는 스크레로스틴 억제제, 즉, 항-스크레로스틴 모노클로날 항체 (Sc1-mAb)의 능력을 설명한다.

[0083] 외부 고정식 대퇴골 절골술 모델 (문헌 ([Murnaghan et al., *Journal of Orthopaedic Research*, 23(3):625-631 (2005)] 및 [Connolly et al., *Journal of Orthopaedic Research*, 21 :843-849 (2003)])에 추가로 기재되어 있다)을 사용하여 마우스에서 항-스크레로스틴 항체가 골 치유에 미치는 효과에 대하여 조사하였다. 80마리의 수컷 CD 1 마우스 (9주령)의 우측 대퇴골에 절골술을 하였다. 전신 마취 및 무균 조건하에서 마우스의 면도된 피부 및 대퇴근막을 통해 좌측 무릎부터 큰돌기까지 측면을 절개하였다. 비절개박리에 의해 넓은근과 슬건 사이에 있는 평면을 절개하여 대퇴골을 노출시켰다. 두 피질을 관통하는 4개의 핀 구멍을 뚫고, 대퇴골에 대한

저에너지 골간-중앙 절골술을 실시하였다. 주문 제작된 드릴 지그와 수동식 톱을 사용하여 안쪽에 있는 2개의 핀 구멍 사이에서 횡단 절골술이 정확하게 집중될 수 있도록 하였다. 한쪽 단일 평면에 핀 4개가 있는 외부 미니 고정근을 가하여 골절을 안정화시켰다. 대퇴근막 및 피부를 폴리글락틴 흡수성 봉합사를 사용하여 봉합하였다. 수술 후, 마우스에 하기와 같이 비히클, 인간 부갑상선 호르몬-(1-34) [PTH], 또는 항-스클레로스틴 모노클로날 항체 (Scl-mAb)를 피하로 주사하였다: 염수 비히클 (체중 1 g당 5 μ l), 매주 2번 (1군); PTH (40 μ g/kg), 4주 동안 매주 5번 (2군); Scl-mAb (25 mg/kg), 맨 첫번째주에만 주당 2번 (3군); 및 Scl-mAb (25 mg/kg), 4주 동안 매주 2번 (4군).

[0084] 4주가 끝날 때 동물 모두를 희생시켰다. 매주 X-선 분석과 기계적인 시험을 통해 치료의 생물학적 효과에 대하여 모니터링하였다. 기계적인 시험을 위해서 각 대상체의 대퇴골 2개 모두를 절개하였다. 대퇴 절골술 모델의 기술적인 어려움으로 인하여 몇몇 대퇴골에서 배열 상태가 어긋나거나, 부정확하게 배치되었고, 이에, 다음 분석에서는 제외시켰다. 전체로, 비히클 처리군 (1군)으로부터는 10개의 대퇴골을, PTH 처리군 (2군)으로부터는 14개의 대퇴골을, 맨 첫번째주에만 처리한 처리군 (3군)으로부터 15개의 대퇴골을, 및 4주간 처리한 처리군 (4군)으로부터 14개의 대퇴골을 3점 굴절 시험에서 사용하여 골 강도를 측정하였다.

[0085] 골절된 대퇴골에서의 기계적인 시험을 통해서 Scl-mAb 치료로 강도 파라미터가 증가한 것이 밝혀졌다. 비히클만을 받은 1군과 비교하였을 때 4주간 처리한 처리군 (4군)에서는 최대 하중 및 강직성이 각각 117% 및 195% ($p<0.05$) 만큼 증가하였다. 1군, 2군 (PTH 처리군), 및 3군 (맨 첫번째주에만 Scl-mAb를 받은 군)들 간에는 최대 하중 및 강직성에 있어서 어떤 유의적인 차이도 없었다.

[0086] 상기 기술된 결과는, 외부 고정식 대퇴골 절골술 마우스 모델에서 항-스클레로스틴 항체를 사용하여 스클레로스틴을 억제시키는 것이 골절 부위의 골 치유를 개선시켰고, 골 강도를 증가시켰다는 것을 입증한다.

[0087] 실시예 2

[0088] 본 실시예는 생체내에서 골 치유를 증강시키는 본 발명의 방법의 용도를 설명한다.

[0089] 폐쇄성 대퇴골 골절 모델 (문헌 ([Bonnarens et al., *J Orthop. Res.*, 2:97-101 (1984)] 및 [Li et al., *J Bone Miner. Res.*, 18(11):2033-42 (2003)])에 기재되어 있다)을 사용하여 래트에서 Scl-mAb (스클레로스틴 결합제) 치료가 골절 치유에 미치는 효과에 대하여 조사하였다. 수컷 SD 래트 (9주령)의 대퇴골에 표준, 폐쇄성 골간-중앙 골절을 일으켰다. 간략하면, 마취시킨 후, 핀 (직경 1.8 mm)을 우측 대퇴골의 골수 공간 내로 도입하고, 골간-중앙 골절은 급강하 하중으로 구동되는 둔단 킬로틴으로 구성된 기기를 통해 형성하였다. 수술 후, 래트에 염수 비히클 (체중 1 g당 1 μ l)을 2주 동안 매주 2번 (1군) 또는 4주 동안 매주 2번 (2군); Scl-mAb (25 mg/kg)를 2주 동안 매주 2번 (3군); Scl-mAb (25 mg/kg)를 2주 동안 매주 2번(4군); 또는 Scl-mAb (25 mg/kg)를 4주 동안 매주 2번 (5군) 피하 주사하였다. 3군에 있는 대상체는 2주가 끝날 때 희생시켰다. 4 및 5군에 있는 대상체는 4주 후에 희생시켰다.

[0090] 매주 X-선 분석을 통해 치료 방법에 대한 생물학적 반응에 대하여 모니터링하였다. 기계적인 시험을 위해서 대퇴골 2개 모두를 절개하였다. 폐쇄성 대퇴 골절 모델의 기술적인 어려움으로 인하여 몇몇 대퇴골에서 배열 상태가 어긋나거나, 부정확하게 배치되었고, 이에, 다음 분석에서는 제외시켰다. 전체로, 1군의 비히클 처리된 대상체로부터는 8개의 대퇴골이, 그리고, 3군으로부터는 8개의 Scl-mAb-처리된 대퇴골이 강도 시험에 적절한 것으로 간주되었다. 2군 대상체로부터의 11개의 대퇴골, 5군 대상체로부터의 11개의 대퇴골, 및 4군 대상체로부터의 10개의 대퇴골 (즉, "온/오프 처리군")이 강도 시험에 적절한 것으로 간주되었다.

[0091] 골절된 대퇴골에서의 기계적인 시험을 통해서 Scl-mAb 치료로 강도 파라미터가 증가한 것이 밝혀졌다. 2주째 비히클 처리군 (1군)과 비교하였을 때 Scl-mAb-처리군 (3군)에서는 최대 하중 및 강직성이 각각 34% 및 39% 만큼 증가하였다. 4주째 매치되는 비히클-처리군 (2군)과 비교하였을 때 온/오프 처리군 (4군)에서는 골절된 대퇴골의 최대 하중 및 강직성이 각각 105% 및 110% 만큼 현저히 증가하였다. 유사하게, 비히클-처리군 (2군)과 비교하였을 때 4주 동안 Scl-mAb를 받은 대상체 (5군)에서는 골절된 대퇴골의 최대 하중 및 강직성이 각각 54% 및 70% 만큼 증가하였다.

[0092] 본 실시예의 결과는 폐쇄성 대퇴 골절 래트 모델에서 Scl-mAb, 스클레로스틴 결합제를 투여하는 것이 골절된 대퇴골의 골 치유를 개선시켰고, 골 강도를 증가시켰다는 것을 입증한다.

[0093] 실시예 3

[0094] 본 실시예는 영장류에서 골 치유를 증강시키는 스클레로스틴 억제제, 즉, 항-스클레로스틴 모노클로날 항체의

용도를 설명한다.

- [0095] 비인간 영장류는 해부학적 구조, 피질 골 재형성, 및 치유되는 과정에서 경과되는 시간이 유사하기 때문에 인간의 골절 치유에 대한 우수한 모델이 된다. 안정화된 비골 절골술 모델 (문헌 ([Seeherman et al., *J Bone Joint Surg. Am.*, 86:1961-1972 (2004)]; [Seeherman et al., *J Bone Joint Surg. Am.*, 88:144-160 (2006)], 및 [Radomsky et al., *Journal of Orthopaedic Research*, 17:607-614 (1999)])에 기재되어 있다)은 사이노몰거스 원숭이 및 개코원숭이에서 치료제가 골절 치유에 미치는 효과를 조사하는데 사용되어 왔다. 비골 절골술 모델에는 외상이 최소 한도로 존재하고, 이는 일관되게 공지된 시간프레임으로 치유되고, (양쪽 비골 상에서) 양측으로 실시될 수 있다. 이러한 모델은 어린 수컷 사이노몰거스 원숭이에서 Sc1-mAb가 10주만에 걸쳐 골절 치유에 미치는 효과를 조사하는데 사용되었다.
- [0096] 44마리의 수컷 사이노몰거스 원숭이 (4-5세)의 양측 비골에 절골술을 하였다. 간략하면, 비골 골간을 통해 단일 횡단 절골술을 수행하고, 커슈너-와이어(Kirschner-wire)를 골간으로부터 비골의 원위 방향을 통해 골수 공간 아래로 통과시켰다. 이등분된 비골을 재배열하고, 골수내 핀은 근위부 절반을 거쳐 역행으로 통과시켜 절골술을 안정화시킨다. 수술 후, 10주 동안 2주마다 비히클 또는 Sc1-mAb (25 mg/kg)를 피하로 주사하였다. Sc1-mAb의 약물학적 효과는 2주마다 혈청 바이오마커에 의해 모니터링하고, 기준선, 6주째, 및 10주째에 이중 에너지 X선 흡수계측법 (DXA) 및 말초 정량적 전산화 단층 촬영술 (pQCT)에 의한 밀도 측정에 의해서 모니터링할 수 있다. 원숭이 1마리당 한쪽 비골을 pQCT 및 염전 시험하여 골절 치료에 미치는 효과를 생체외에서 평가하였다.
- [0097] 본 연구를 통해 비히클-처리된 대상체와 비교하여 Sc1-mAb-처리된 대상체에서 골 형성 마커인 오스테오칼신은 유의적으로 증가한 것으로 나타났고 (2, 4, 6, 8, 및 10주째 $p<0.05$), 최대 증가는 50%로 2주째에 이루어졌다. 골 형성 마커 P1NP 또한 Sc1-mAb 처리에 의해 유의적으로 증가한 것으로 나타났고 (2, 4, 및 10주째 $p<0.05$), 오직 비히클만을 받은 대조군 동물과 비교하였을 때 최대 증가는 62%로 2주째에 이루어졌다. 수술 후 10주 경과시, 비히클-처리된 대상체에서 관찰되는 것과 비교하였을 때에 Sc1-mAb 처리는 기준선으로부터 허리 골 무기질 밀도의 변화율(%)을 유의적으로 증가시켰다 (평균 $\pm$ SE; Sc1-mAb: $16.6\pm1.2\%$, 비히클: $4.4\pm0.5\%$). pQCT에 의해 측정된 바, Sc1-mAb 처리는 요골 골간의 피질 형상에도 또한 긍정적인 영향을 미쳤다. 골막성 시야계에서 기준선으로부터의 변화율(%)은 비히클-처리된 대상체에서는 2.5% (± 0.3)인 것으로부터 Sc1-mAb-처리된 대상체에서는 4.1% (± 0.4)인 것으로 증가하였다.
- [0098] 전체로, 16마리의 비히클-처리된 대상체로부터의 골절 및 12마리의 Sc1-mAb-처리된 것으로부터의 골절이 생체외 pQCT 스캐닝 및 강도 시험에 적절한 것으로 간주되었다. 말초 QCT를 통해 비히클-처리군과 비교하여 Sc1-mAb-처리군에서 전체 가골 골부피가 유의적으로 23%가 증가한 것으로 밝혀졌으며 ($p<0.05$), 총가골 면적은 비유의적으로 방식으로 20%만큼 증가하였다 ($p=0.09$). 가골은 보다 덜 조밀한 영역 ("연성 가골")으로부터 조밀한 영역 ("경성 가골") (이는 가골 성숙이 진행되고 있음을 반영하는 것이다)을 분리하는 골 무기질 밀도를 역치값으로 가졌다. 비히클 처리군과 비교하여 Sc1-mAb 처리된 대상체에서 경성 가골 면적과 골 무기질 함량 (BMC)은 각각 26% 및 29% 만큼 유의적으로 증가한 반면, 연성 가골 면적 및 그와 관련된 BMC에는 변함이 없었다.
- [0099] 생물 역학 분야의 독립된 숙련가를 통해 염전 강도 시험 및 x-선은 맹검 방법을 통해 고찰되었다. 비히클-처리군으로부터 4개의 추가 시험을 제외시켜, 1군당 12개의 골절을 강도 파라미터에 대하여 시험하였다. 골절 부위를 갖는 골절의 파괴적인 염전 시험은 Sc1-mAb 처리를 사용한 강도 파라미터에 있어서 증가한 것으로 나타났다. 염전 강직성은 대조군과 비교하여 Sc1-mAb-처리군에서 48% 만큼 유의적으로 증가한 것을 나타낸 반면 ($p<0.05$), 최대 토크 (+32%, $p=0.07$) 및 에너지 (+38%, $p=0.12$)는 비유의적으로 증가하였다.
- [0100] 이러한 결과는 항-스클레로스틴 모노클로날 항체가 영장류 절골술 모델에서 골 치유를 개선시켰다는 것을 나타낸다. 스클레로스틴 결합체인 Sc1-mAb를 2주에 1번씩 피하 주사하였을 때, 골 형성이 증가 (이는 골 형성 마커의 증가로 입증된다) 하였고, 이로써, 어린 수컷 원숭이에서 골밀도는 증가하게 되었고, 피질 형상도 개선되었다. 본 실시예는 절골술 후 10주가 경과하였을 때, 골절된 비골 가골의 골부피와 염전 강직성을 증가시키기 위한 본 발명의 방법의 효능을 입증한다.
- [0101] 특허, 특허 출원, 문헌 공개 문헌 등을 비롯한, 본원에 인용된 참고 문헌 모두 그의 전문이 본원에서 참고로 인용된다.
- [0102] 본 발명은 바람직한 실시태양을 중점적으로 하여 기술되었지만, 바람직한 화합물 및 방법의 변형물을 사용할 수 있고, 본 발명은 본원에 구체적으로 기술된 것 이외로도 수행할 수 있는 것으로 한다는 것이 당업계의 숙련인에

게는 자명할 것이다. 따라서, 본 발명은 하기 특허청구범위에 의해 정의되는 본 발명의 정신 및 범주내 포함되는 모든 변형을 포함한다.

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> AMGEN INC.

Hua Zhu Ke

<120> Method for Treating Bone Fracture

<130> 31173/42552A

<150> 61/013,917

<151> 2007-12-14

<160> 396

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 190

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Gln Gly Trp Gln Ala Phe Lys Asn Asp Ala Thr Glu Ile Ile Pro Glu

1 5 10 15

Leu Gly Glu Tyr Pro Glu Pro Pro Pro Glu Leu Glu Asn Asn Lys Thr

20 25 30

Met Asn Arg Ala Glu Asn Gly Gly Arg Pro Pro His His Pro Phe Glu

35 40 45

Thr Lys Asp Val Ser Glu Tyr Ser Cys Arg Glu Leu His Phe Thr Arg

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Cys Ser Gly Gln Cys Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile

85 90 95

Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro Ser Gly Pro Asp Phe Arg Cys Ile

100 105 110

Pro Asp Arg Tyr Arg Ala Gln Arg Val Gln Leu Leu Cys Pro Gly Gly

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

Thr Glu Ala Ala Arg Pro Gln Lys Gly Arg Lys Pro Arg Pro Arg Ala
 165 170 175
 Arg Ser Ala Lys Ala Asn Gln Ala Glu Leu Glu Asn Ala Tyr
 180 185 190

<210> 2
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 2

Asp Val Ser Glu Tyr Ser Cys Arg Glu Leu His Phe Thr Arg
 1 5 10

<210> 3
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 3

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

1 5 10 15

<210> 4
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 4

Trp Trp Arg Pro Ser Gly Pro Asp Phe Arg Cys Ile Pro Asp Arg Tyr

1 5 10 15

<210> 5
 <211> 12
 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys Lys Arg Leu Thr Arg

1 5 10

<210> 6

<211> 26

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Cys Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp

1 5 10 15

Trp Arg Pro Ser Gly Pro Asp Phe Arg Cys

20 25

<210> 7

<211> 214

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 7

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

1 5 10 15

Asp Ile Val Thr Met Thr Cys Gln Ala Ser Gln Gly Thr Ser Ile Asn

20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Asp

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln His Ser Tyr Leu Pro Tyr

85 90 95

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

100 105 110

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

165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
 180 185 190
 Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210

<210> 8

<211> 645

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 8

gatgtccaga tgattcagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctttgggaga catagtcacc 60

atgacttgcc aggcaagtca gggcactagc attaatttaa actggtttca gcaaaaacca 120

gggaaggctc ctaagctcct gatctatggt tcaagcaact tggaagatgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtagata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctggaggat 240

gaagatctgg caacttatTT ctgtctacaa catagttatc tcccgtacac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctccccacca 360

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420

cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480

aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gtttag 645

<210> 9

<211> 236

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 9

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gln Gly Thr Ser Ile Asn Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys

50 55 60

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp Gly Val

65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

85 90 95

Ile Ser Ser Leu Glu Asp Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln

100 105 110

His Ser Tyr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu

165 170 175

Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp

180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr

195 200 205

Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr

210 215 220

Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

225 230 235

<210> 10

<211> 711

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 10

atgaacacga gggccctgc tgattcctt gggttcctgt tgctctggtt tttaggtgcc 60
agatgtgatg tccagatgat tcagtcctca tctcctctgt ctgcatcttt gggagacata 120
gtcaccatga ctgcccaggc aagtcagggc actagcatta atttaactg gtttcagcaa 180
aaaccaggga aggtccttaa gtcctgatc tatggttcaa gcaacttgga agatggggtc 240
ccatcaaggt tcagtggcag tagatatggg acagatttca ctctcaccat cagcagcctg 300

gaggatgaag atctggcaac ttatttctgt ctacaacata gttatctccc gtacacgttc 360
ggagggggga ccaagctgga aataaaacgg gctgatgctg caccaactgt atccatcttc 420
ccaccatcca gtgagcagtt aacatctgga ggtgcctcag tcgtgtgctt ctgaacaac 480
ttctacccca aagacatcaa tgtcaagtgg aagattgatg gcagtgaacg acaaaatggc 540
gtcctgaaca gttggaactg tcaggacagc aaagacagca cctacagcat gagcagcacc 600
ctcacgttga ccaaggacga gtatgaacga cataacagct atacctgtga ggccactcac 660
aagacatcaa cttcaccat tgtcaagagc ttcaacagga atgagtgtta g 711

<210> 11

<211> 443

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 11

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Glu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

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

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

<210> 12

<211> 1332

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 12

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctggtgacgc ctggggcttc agtgaagata	60
tcttgaagg cttctggata cacattcact gaccactaca tgagctgggt gaagcagagt	120
catggaaaaa gccttgagtg gattggagat attaatccct attctggtga aactacctac	180
aaccagaagt tcaagggcac ggccacattg actgtagaca agtcttccag tatagcctac	240
atggagatcc gcggcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagatgat	300
tacgacgct ctccgtttgc ttactggggc caagggactc tggctactgt ctctgcagcc	360
aaaacgacac ccccatctgt ctatccactg gccctggat ctgctgccca aactaactcc	420
atggtgaccc tgggatgcct ggtcaagggc tatttccctg agccagtgc agtgacctgg	480
aactctggat cctgtccag cgggtgtgcac accttcccag ctgtcctgca gtctgacctc	540
tacactctga gcagctcagt gactgtcccc tccagcacct ggcccagcga gaccgtcacc	600

tgcaacgttg cccacccggc cagcagcacc aaggtggaca agaaaattgt gcccagggat 660
 tgtggttgta agccttgcat atgtacagtc ccagaagtat catctgtctt catcttcccc 720
 ccaaagccca aggatgtgct caccattact ctgactccta aggtcacgtg tgttgtgta 780

gacatcagca aggatgatcc cgaggtccag ttcagctggt ttgtagatga tgtggagggtg 840
 cacacagctc agacgaacc ccgggaggag cagttcaaca gcactttccg ctgagtcagt 900
 gaacttccca tcatgcacca ggactggctc aatggcaagg agttcaaag cagggtcaac 960
 agtccagctt tcctgcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg cagaccgaag 1020
 gctccacagg tgtacacat tccacctccc aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt 1080
 ctgacctgca tgataacaga cttcttccct gaagacatta ctgtggagtgc gcagtggaat 1140
 gggcagccag cggagaacta caagaacact cagcccatca tggacacaga tggctcttac 1200

ttcatctaca gcaagctcaa tgtgcagaag agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc 1260
 tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac caccatactg agaagagcct ctccactct 1320
 cctggtaaat ga 1332

<210> 13

<211> 462

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 13

Met Arg Cys Arg Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly

1 5 10 15

Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Thr

20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe

35 40 45

Thr Asp His Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Glu Thr Thr Tyr Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Ile Ala Tyr Met Glu Ile Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val

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

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

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

<210> 14

<211> 1389

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 14

atgagatgca ggtggatctt tctctttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60

gtccagctgc aacagtctgg acctgaactg gtgacgcctg gggcttcagt gaagatatct 120

tgttaaggctt ctggatacac attcactgac cactacatga gctgggtgaa gcagagtcac 180

ggaaaaagcc ttgagtggat tggagatatt aatccctatt ctggtgaaac tacctacaac 240

cagaagtta agggcacggc cacattgact gtagacaagt cttccagtat agcctacatg 300

gagatccgcg gctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag agatgattac 360

gacgcctctc cgtttgctta ctggggccaa gggactctgg tcaactgtctc tgcagccaaa 420

acgacacccc catctgtcta tccactggcc cctggatctg ctgcccaaac taactccatg 480

gtgaccctgg gatgcctggt caagggtat ttcctgagc cagtgcacgt gacctggaac 540

tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc ttcccagctg tcctgcagtc tgacctctac 600

actctgagca gctcagtgac tgtccctcc agcacctggc ccagcgagac cgtcacctgc 660

aacgttgccc acccgccag cagcaccaag gtggacaaga aaattgtgcc cagggattgt 720

ggttgtaagc cttgcatatg tacagtccca gaagtatcat ctgtcttcat cttccccca 780

aagcccaagg atgtgtcac cattactctg actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac 840
atcagcaagg atgatcccga ggtccagttc agctggtttg tagatgatgt ggagggtcac 900

acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag ttcaacagca ctttccgctc agtcagtga 960
cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat ggcaaggagt tcaaatgcag ggtcaacagt 1020
ccagctttcc ctgccccat cgagaaaacc atctccaaaa ccaaaggcag accgaaggct 1080
ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag gagcagatgg ccaaggataa agtcagtctg 1140
acctgcatga taacagactt cttccctgaa gacattactg tggagtggca gtggaatggg 1200
cagccagcgg agaactacaa gaacactcag cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc 1260
atctacagca agctcaatgt gcagaagagc aactggggagg caggaaatac tttcacctgc 1320

tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac catactgaga agagcctctc ccactctcct 1380
ggtaaatga 1389

<210> 15
<211> 218
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 15

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

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

100 105 110
Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln

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

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

210 215
 <210> 16
 <211> 657
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <400> 16
 gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttgactgtgt ctctaggcct gagggccacc 60

atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttatat gaactggtac 120
 cagcagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatcaa tctagaatct 180
 gggatcccag ccaggtttag tggcaatggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240
 cctgtggagg aggaggatgc tgtaacctat tactgtcaac aaagtaatga ggatccgtgg 300
 acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 360
 atcttccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 420
 aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 480

aatggcgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 540
 agcacctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 600
 actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgttag 657

<210> 17
 <211> 238
 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 17

Met Glu Thr Asp Thr Ile Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Ser Leu Gly Leu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser

35 40 45

Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser

65 70 75 80

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Asn Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

85 90 95

Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Val Thr Tyr Tyr Cys

100 105 110

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu

115 120 125

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

130 135 140

Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu

145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly

165 170 175

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

180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp

195 200 205

Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr

210 215 220

Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

225	230	235	
<210>	18		
<211>	717		
<212>	DNA		
<213>	Mus musculus		
<400>	18		
atggagacag acacaatcct gctatgggtg ctgctgctct gggttcagg ctccactggt			60
gacattgtgc tgacceaatc tccagcttct ttgactgtgt ctctaggcct gagggccacc			120
atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttatat gaactgggtac			180
cagcagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatcaa tctagaatct			240
gggatcccag ccaggtttag tggcaatggg tctgggacag acttcaccct caacatccat			300
cctgtggagg aggaggatgc tgtaacctat tactgtcaac aaagtaatga ggatccgtgg			360
acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc			420
atcttccac catccagtga gcagttaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg			480
aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa			540
aatggcgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc			600
agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc			660
actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgttag			717
<210>	19		
<211>	449		
<212>	PRT		
<213>	Mus musculus		
<400>	19		
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr			
1 5 10 15			
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Cys			
20 25 30			
Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile			
35 40 45			
Gly Asp Ile Asn Pro Phe Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe			
50 55 60			
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr			

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

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

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

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

 305 310 315 320

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

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

435 440 445
 Lys

<210> 20

<211> 1350

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 20

gaggtccagc tgcaacaatc tggacctgag ctggtgaagc ctgggacttc agtgaagatg	60
tcctgtaagg cttctggata cacattcact gactgctaca tgaactgggt gaagcagagc	120
catgggaaga gccttgaatg gattggagat attaatcctt tcaacggtgg tactacctac	180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac	240
atgcagctca acagcctgac atctgacgac tctgcagtct attactgtgc aagatcccat	300
tattacttcg atggtagagt cccttgggat gctatggact actggggtca aggaacctca	360
gtcaccgtct cctcagccaa aacgacaccc ccatctgtct atccactggc ccctggatct	420
gtgcccacaa ctaactccat ggtgacctg ggatgcctgg tcaagggcta tttccctgag	480
ccagtgcagc tgacctggaa ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac cttccagct	540

gtcctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtga ctgtccctc cagcacctgg 600
cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc caccggcca gcagaccaa ggtggacaag 660
aaaattgtgc ccagggatg tggttgtaag ccttgcatat gtacagtccc agaagtatca 720

tctgtcttca tcttccccc aaagcccaag gatgtgctca ccattactct gactcctaag 780
gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatcccg aggtccagtt cagctggttt 840
gtagatgatg tggagggtga cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc 900
actttccgct cagtcagtga acttcccatc atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag 960
ttcaaatgca gggtaacag tgcagctttc cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020
accaaaggca gaccgaaggc tccacagggtg tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg 1080
gccaaaggata aagtcagtct gacctgcatg ataacagact tcttccctga agacattact 1140

gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaacactca gcccatcatg 1200
gacacagatg gctcttactt catctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag 1260
gcaggaaata ctttcacctg ctctgtgtta catgagggcc tgcacaacca ccatactgag 1320
aagagcctct ccactctcc tggtaaatga 1350

<210> 21

<211> 468

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 21

Met Gly Trp Asn Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe

35 40 45

Thr Asp Cys Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Phe Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser His Tyr Tyr Phe Asp Gly Arg Val Pro Trp
 115 120 125
 Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 130 135 140

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

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

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

 Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro

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

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

Ser Pro Gly Lys

465

<210> 22

<211> 1407

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 22

atgggatgga aciggaatctt tctcttcttc ttgtcaggaa ctgcaggtgt ctactctgag	60
gtccagctgc aacaatctgg acctgagctg gtgaagcctg ggacttcagt gaagatgtcc	120
tgtgaaggctt ctggatacac attcactgac tgctacatga actgggtgaa gcagagccat	180
gggaagagcc ttgaatggat tggagataatt aatcctttca acggtggtac tacctacaac	240
cagaagtcca agggcaaggc cacattgact gtagacaaat cctccagcac agcctacatg	300
cagctcaaca gctgacatc tgacgactct gcagttctatt actgtgcaag atccattat	360
tacttcgatg gtagagtccc ttgggatgct atggactact ggggtcaagg aacctcagtc	420
accgtctctc cagccaaaac gacaccccca tctgtctatc cactggcccc tggatctgct	480
gcccaaaacta atccatggt gacctgggga tgcttggtca agggctatctt ccctgagcca	540
gtgacagtga cctggaactc tggatccctg tccagcgggtg tgcacacctt cccagctgtc	600

ctgcagtctg acctctacac tctgagcagc tcagtgactg tcccctccag cacctggccc 660
agcgagaccg tcacctgcaa cggtgcccac cggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa 720
attgtgcccc gggattgtgg ttgtaagcct tgcataatga cagtcccaga agtatcatct 780

gtcttcatct tcccccaaa gcccaaggat gtgctcacca ttactctgac tcctaaggtc 840
acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat gatcccagg tccagttcag ctggtttgta 900
gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg caaccccgagg aggagcagtt caacagcact 960
ttccgctcag tcagtgaact tcccatcatg caccaggact ggctcaatgg caaggagttc 1020
aatgcaggg tcaacagtgc agctttccct gcccccatcg agaaaacat ctccaaaacc 1080
aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac accattccac ctcccaagga gcagatggcc 1140
aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata acagacttct tccctgaaga cattactgtg 1200

gagtggcagt ggaatgggca gccagcgagg aactacaaga aactcagcc catcatggac 1260
acagatggct cttacttcat ctacagcaag ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggca 1320
ggaaatactt tcacctgtc tgtgttacat gagggcctgc acaaccacca tactgagaag 1380
agcctctccc actctctggg taaatga 1407

<210> 23

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Rabbit-mouse chimera

<400> 23

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

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

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

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

 195 200 205
 Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

 210 215

<210> 24

<211> 654

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<220><221> misc_feature

<223> Rabbit-mouse chimera

<400> 24

gcgcaagtgc tgaccagac tccagcctcc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaattgcc agtcagtcga gagggtttat gataacaact ggtagcctg gtttcagcag 120

aaaccagggc agcctccaa gctcctgatt tatgatgcat ccgatctggc atctggggtc 180

ccatcgcggt tcagtggcag tggatctggg acacagtcca ctctacccat cagcggcgtg 240

cagtggtccg atgctgccac ttactactgt caaggcgctt ataagatgt tatttatgct 300

ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgtacggatg ctgcaccaac tgtatccatc 360
 ttcccacat ccagttagca gttacatct ggaggtgcct cagtcgtgtg cttcttgaac 420
 aatttctacc ccaagacat caatgtcaag tgaagattg atggcagtga acgacaaaat 480
 ggcgctctga acagttggac tgatcaggac agcaaagaca gcacctacag catgagcagc 540
 accctcagc tgaccaagga cgagtatgaa cgacataaca gctatacctg tgaggccact 600

cacaagacat caacttcacc cattgtcaag agcttcaaca ggaatgagtg ttag 654

<210> 25

<211> 239

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Rabbit-mouse chimera

<400> 25

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser

35 40 45

Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Trp Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro

50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser

65 70 75 80

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe
145 150 155 160

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp
165 170 175

Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp
180 185 190

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys
195 200 205

Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys
210 215 220

Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225 230 235

<210> 26

<211> 720

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> misc_feature

<223> Rabbit-mouse chimera

<400> 26

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60
acatttgccg aagtgtgac ccagactcca gcctccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120
gtcaccatca attgccagtc cagtcagagt gtttatgata acaactgggt agcctgggtt 180

cagcagaaac cagggcagcc tccaagctc ctgatttatg atgcatccga tctggcatct 240
ggggtcccat cgcggttcag tggcagtga tctgggacac agttcactct caccatcagc 300
ggcgtgcagt gtccgatgc tgccacttac tactgtcaag gcgcttataa tgatgttatt 360
tatgtcttcg gcggaggagc cgaggtggtg gtcaaagta cggatgctgc accaactgta 420
tccatcttcc caccatccag tgagcagtta acatctggag gtgcctcagt cgtgtgcttc 480
ttgaacaact tctaccccaa agacatcaat gtcaagtga agattgatgg cagtgaacga 540
caaaatggcg tctgaacag ttggactgat caggacagca aagacagcac ctacagcatg 600

agcagacccc tcacgttgac caaggacgag tatgaacgac ataacagcta tacctgtgag 660

gccactcaca agacatcaac ttcacccatt gtcaagagct tcaacaggaa tgagtgttag 720

<210> 27

<211> 433

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Humanized Antibody

<400> 27

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

1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Trp

20 25 30

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile Gly

35 40 45

Thr Ile Asp Ser Gly Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Met Asp Leu Lys Met Thr

65 70 75 80

Ser Leu Thr Thr Gly Asp Thr Ala Arg Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Trp

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu

130 135 140

Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His

145 150 155 160

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser

165 170 175

Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn

180 185 190
 Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro
 195 200 205
 Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser

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

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

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

 405 410 415
 Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly
 420 425 430

Lys

<210> 28

<211> 1302

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<220><221> misc_feature

<223> Humanized Antibody

<400> 28

cagtcgctgg aggagtcgga gggtcgctg gtcacgcctg ggacaccct gacactcacc 60
 tgcacagcct ctggattctc cctcagtagt tatggatga actgggtcgc ccaggtcca 120

ggggaggggc tggaatggat cggaaccatt gattctggtg gtaggacgga ctacgcgagc 180
 tgggcaaaag gccgattcac catctccaga acctcgacta cgatggatct gaaaatgacc 240
 agtctgacga ccggggacac ggcccgttat tctgtgcca gaaattgaa ctgtggggc 300
 caaggcacc tcgtaccgt ctgagcgct tctacaaagg gccatctgt ctatccactg 360
 gcccctggat ctgtgccc aactaactcc atggtgaccc tgggatgcct ggtcaagggc 420
 tatttcctg agccagtac agtgacctgg aactctggat cctgtccag cgggtgtcac 480
 accttcccag ctgtcctgca gtctgacctc tacactctga gcagctcagt gactgtccc 540

tccagcacct ggcccagcga gaccgtcacc tgcaacgttg cccaccggc cagcagcacc 600
 aaggtggaca agaaaattgt gccagggat tgtggttga agccttgc atgtacagtc 660
 ccagaagtat catctgtctt catcttcccc ccaaagccca aggatgtgct caccattact 720
 ctgactccta aggtcacgtg tgttgtggtg gacatcagca aggatgatcc cgaggtccag 780
 ttcagctggt ttgtagatga tgtggaggtg cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag 840
 cagttcaaca gcactttccg ctgagtcagt gaacttccca tcatgcacca ggactggctc 900
 aatggcaagg agttcaaatg cagggtcaac agtgcagctt tccctgcccc catcgagaaa 960

accatctcca aaaccaaagg cagaccgaag gctccacagg tgtacacat tccactccc 1020
 aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt ctgacctgca tgataacaga cttcttcct 1080
 gaagacatta ctgtggagtg gcagtggat gggcagccag cggagaacta caagaacact 1140
 cagcccatca tggacacaga tggctcttac ttcgtctaca gcaagctcaa tgtgcagaag 1200
 agcaactggg aggcaggaat tactttcacc tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac 1260
 caccatactg agaagagcct ctccactct cctggtaaat ga 1302

<210> 29

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Humanized Antibody

<400> 29

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly

1 5 10 15

Val His Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro

20 25 30

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

35 40 45

Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu

50 55 60

Trp Ile Gly Thr Ile Asp Ser Gly Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Ser Trp

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala

130 135 140

Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr

145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser

165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu

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

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

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

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

Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His

435	440	445	
Ser Pro Gly Lys			
450			
<210>	30		
<211>	1359		
<212>	DNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic Polynucleotide		
<220><221>	misc_feature		
<223>	Humanized Antibody		
<400>	30		
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccactgtcag	60		
tcgctggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc	120		
acagcctctg gattctccct cagtagttat tggatgaact gggtcgcca ggctccaggg	180		
gaggggctgg aatggatcgg aaccattgat tctggtggtg ggacggacta cgcgagctgg	240		
gcaaaaggcc gattcacat ctccagaacc tcgactacga tggatctgaa aatgaccagt	300		
ctgacgaccg gggacacggc ccgttatttc tgtgccagaa attggaactt gtggggccaa	360		
ggcaccctcg tcaccgtctc gagcgcttct acaaagggcc catctgtcta tccactggcc	420		
cctggatctg ctgccc aaac taactccatg gtgacctgg gatgcctggt caagggtat	480		
ttccctgagc cagtgcagtc gacctggaac tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc	540		
ttcccagctg tctgcagtc tgacctctac actctgagca gctcagtgac tgtcccctcc	600		
agcacctggc ccagcgagac cgtcacctgc aacgttgccc acccggccag cagcaccaag	660		
gtggacaaga aaattgtgcc cagggattgt ggttgtaagc cttgcatatg tacagtccca	720		
gaagtatcat ctgtcttcat ctcccccca aagcccaagg atgtgctcac cattactctg	780		
actcctaagg tcacgttgtt tgtggttagac atcagcaagg atgatccga ggtccagttc	840		
agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac acagctcaga cgcaacccg ggaggagcag	900		
ttcaacagca ctttccgctc agtcagtgaa cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat	960		
ggcaaggagt tcaaatgcag ggtcaacagt gcagctttcc ctgccccat cgagaaaacc	1020		
atctccaaaa ccaaaggcag accgaaggct ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag	1080		
gagcagatgg ccaaggataa agtcagctctg acctgcatga taacagactt cttccctgaa	1140		

gacattactg tggagtggca gtggaatggg cagccagcgg agaactacaa gaacactcag 1200
 cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc gtctacagca agctcaatgt gcagaagagc 1260
 aactgggagg caggaaatac ttccacctgc tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac 1320
 catactgaga agagcctctc ccactctcct ggtaaataga 1359

<210> 31

<211> 213

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 31

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

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

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

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

180 185 190
Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe

195 200 205
Asn Arg Asn Glu Cys

210

<210> 32

<211> 642

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 32

caaattgttc tcaccagtc tccaacaatc gtgtctgcat ctccaggga gaaggtcacc 60

ctaattcgca gtgccagttc aagtgtagt ttcgtggact ggttcagca gaagccaggc 120

acttctccca aacgtggat ttacagaaca tccaacctgg gttttggagt ccctgctcgc 180

ttcagtggcg gtggatctgg gacctctcac tctctcacia tcagccgaat ggaggtgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccagcaaagg agtacttacc caccacgtt cgggtgctggg 300

accaagctgg aactgaaacg ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc 360

agtgagcagt taacatctgg aggtgcctca gtcgtgtgct tcttgaacaa cttctacccc 420

aaagacatca atgtcaagt gaagattgat ggcagtgaac gacaaaatgg cgtcctgaac 480

agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg 540

accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg aggccactca caagacatca 600

acttcaccca ttgtcaagag cttcaacagg aatgagtgtt ag 642

<210> 33

<211> 235

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 33

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Leu Ile Cys Ser Ala Ser

35 40 45

Ser Ser Val Ser Phe Val Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser
50 55 60

Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Arg Thr Ser Asn Leu Gly Phe Gly Val Pro
65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Ser His Ser Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Arg Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg
100 105 110

Ser Thr Tyr Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
115 120 125

Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu
130 135 140

Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
145 150 155 160

Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
165 170 175

Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser
180 185 190

Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu
195 200 205

Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser
210 215 220

Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225 230 235

<210> 34

<211> 708

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 34

atgcattttc aagtgcagat ttccagcttc ctgctaataca gtgcctcagt catagtgtcc 60

agagggcaaa ttgttctcac ccagctctcca acaatcgtgt ctgcatctcc aggggagaag 120

gtcacccctaa tctgcagtgc cagttcaagt gtaagtttcg tggactgggt ccagcagaag 180
 ccaggcaatt ctcccaaag ctggatttac agaacatcca acctgggttt tggagtcctt 240
 gctcgttca gtggcgggtg atctgggacc tctcactctc tcacaatcag ccgaatggag 300
 gctgaagatg ctgccactta ttactgccag caaaggagta cttaccacc cacgttcggt 360
 gctgggacca agctggaact gaaacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca 420
 ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgttctt gaacaacttc 480
 taccctaaag acatcaatgt caagtgaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc 540

ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcacctc 600
 acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 660
 acatcaactt cacccattgt caagagcttc aacaggaatg agtgtag 708

<210> 35

<211> 449

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 35

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg His Pro Ser Gly Lys Asn Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Val

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Asn Ser Gln Val

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Ile Glu Asp Phe Asp Tyr Asp Glu Glu Tyr Tyr Ala Met

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140
 Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160

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

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

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

 Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln
 370 375 380

Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met
 385 390 395 400
 Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys
 405 410 415

Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu
 420 425 430
 Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 36

<211> 1350

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 36

caggttactc tgaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtcgt 60
 acttggtctt tctctgggtt ttacttgagc acttctggta tgggtgtagg ctggattcgt 120
 caccatcag ggaagaatct ggagtggctg gcacacattt ggtgggatga tgtcaagcgc 180

tataaccag tctgaagag ccgactgact atctccaagg atacctcaa cagccaggta 240
 ttctcaaga tcgccaatgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcgaata 300
 gaggactttg attacgacga ggagtattat gctatggact actggggtca aggaacctca 360
 gtcatcgtct cctcagccaa aacgacaccc ccactgtct atccactggc ccctggatct 420
 gtgcccacaa ctaactccat ggtgaccttg gtagcctgg tcaagggtca ttccctgag 480
 ccagtacag tgacctgaa ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac cttccagct 540
 gtctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtga ctgtccctc cagcacctgg 600

cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc caccggcca gcagcaccaa ggtggacaag 660
 aaaattgtgc ccagggttg tggttgtaag ccttgcatat gtacagtccc agaagtatca 720
 tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag gatgtgtca ccattactct gactcctaag 780
 gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatcccg aggtccagtt cagctggttt 840
 gtagatgatg tggaggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc 900
 actttccgct cagtcagtga acttcccatc atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag 960

ttcaaagtca gggtaaacag tgcagctttc cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020

accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg 1080

gccaaaggata aagtcagtct gacctgcatg ataacagact tcttcctga agacattact 1140

gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaactca gccatcatg 1200

gacacagatg gctcttactt cgtctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag 1260

gcaggaaata ctttcacctg ctctgtgtta catgagggcc tgcacaacca ccatactgag 1320

aagagcctct cccactctcc tggtaaatga 1350

<210> 37

<211> 468

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 37

Met Gly Arg Leu Thr Ser Ser Phe Leu Leu Leu Ile Val Pro Ala Tyr

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu

35 40 45

Ser Thr Ser Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg His Pro Ser Gly Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Glu Asp Phe Asp Tyr Asp Glu Glu Tyr

115 120 125

Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Ile Val Ser Ser

130 135 140

Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala

145 150 155 160
 Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
 165 170 175
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
 180 185 190

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

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

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

 Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val
 385 390 395 400

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

Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
 450 455 460

Ser Pro Gly Lys

465

<210> 38

<211> 1407

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 38

atgggcaggc ttacttcttc attcctgcta ctgattgtcc ctgcatatgt cctgtcccag	60
gttactctga aagagtctgg ccctgggata ttgcagccct cccagaccct cagtctgact	120
tgttctttct ctgggttttc actgagcact tctggatatgg gtgtaggctg gattcgtcac	180
ccatcaggga agaattctgga gtggctggca cacatttggt gggatgatgt caagcgtat	240
aaccagtc tgaagagccg actgactatc tccaaggata cctccaacag ccaggtattc	300
ctcaagatcg ccaatgtgga cactgcagat actgccacat actactgtgc tcgaatagag	360
gactttgatt acgacgagga gtattatgct atggactact ggggtcaagg aacctcagtc	420
atcgtctcct cagccaaaac gacaccccca tctgtctatc cactggcccc tggatctgct	480
gccccaaacta actccatggt gacctggga tgcctggtea agggctatct cctgagcca	540
gtgacagtga cctggaactc tggatccctg tccagcgggtg tgcacacctt cccagctgtc	600
ctgcagtctg acctctacac tctgagcagc tcagtgtactg tcccctccag cacctggccc	660
agcgagaccg tcacctgcaa cggtgcccac cgggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa	720
attgtgcccc gggattgtgg ttgtaagcct tgcataatgta cagtcccaga agtatcatct	780
gtcttcatct tcccccaaa gcccaaggat gtgctcacca ttactctgac tcctaaggtc	840
acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat gatcccagg tccagttcag ctggtttgta	900
gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg caaccccgagg aggagcagtt caacagcact	960
ttccgctcag tcagtgaact tccatcatg caccaggact ggctcaatgg caaggagtgc	1020

aaatgcaggg tcaacagtgc agctttccct gcccccatcg agaaaacat ctccaaaacc 1080

aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac accattccac ctccaagga gcagatggcc 1140

aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata acagacttct tcctgaaga cattactgtg 1200

gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag aactacaaga acactcagcc catcatggac 1260

acagatggct cttacttctg ctacagcaag ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggca 1320

ggaaatactt tcacctgtc tgtgttacat gagggcctgc acaaccacca tactgagaag 1380

agcctctccc actctcctgg taaatga 1407

<210> 39

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 39

Asp His Tyr Met Ser

1 5

<210> 40

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 40

Asp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Glu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 41

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 41

Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 42

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 42

Gln Ala Ser Gln Gly Thr Ser Ile Asn Leu Asn

1 5 10

<210> 43

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 43

Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp

1 5

<210> 44

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 44

Leu Gln His Ser Tyr Leu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 45

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 45

Asp Cys Tyr Met Asn

1 5

<210> 46

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 46

Asp Ile Asn Pro Phe Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 47
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 47
 Ser His Tyr Tyr Phe Asp Gly Arg Val Pro Trp Asp Ala Met Asp Tyr
 1 5 10 15

<210> 48
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 48

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn
 1 5 10 15

<210> 49
 <211> 7
 <212> PRT

<213> Mus musculus
 <400> 49

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 1 5

<210> 50
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 50

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr
 1 5

<210> 51
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Rabbit-mouse chimera

<400> 51

Ser Tyr Trp Met Asn

1 5

<210> 52

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Rabbit-mouse chimera

<400> 52

Thr Ile Asp Ser Gly Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 53

<211> 4

<212> PRT

<213> Rabbit-Mouse Chimera

<400> 53

Asn Trp Asn Leu

1

<210> 54

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Rabbit-mouse chimera

<

<400> 54

Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 55

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Rabbit-mouse chimera

<400> 55

Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser

1 5

<210> 56

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Rabbit-mouse chimera

<400>

> 56

Gln Gly Ala Tyr Asn Asp Val Ile Tyr Ala

1 5 10

<210> 57

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 57

Thr Ser Gly Met Gly Val Gly

1 5

<210> 58

<211> 16

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 58

His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Val Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 59

<211> 14
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 59
 Glu Asp Phe Asp Tyr Asp Glu Glu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10
 <210> 60
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 60
 Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Phe Val Asp

1 5 10
 <210> 61
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 61
 Arg Thr Ser Asn Leu Gly Phe

1 5
 <210> 62
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 62
 Gln Gln Arg Ser Thr Tyr Pro Pro Thr

1 5
 <210> 63
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 63
 Cys Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp

1 5 10 15

Trp Arg Pro Ser

20

<210> 64

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 64

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

1 5 10 15

Arg Pro Ser Gly

20

<210> 65

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 65

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

1 5 10 15

Pro Ser Gly Pro

20

<210> 66

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 66

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

1 5 10 15

Ser Gly Pro Asp

20

<210> 67

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 67

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

1 5 10 15

Gly Pro Asp Phe

20

<210> 68

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 68

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

1 5 10 15

Pro Asp Phe Arg

20

<210> 69

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 69

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

1 5 10 15

Asp Phe Arg Cys

20

<210> 70

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 70

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

1 5 10

<210> 71

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 71

Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys

1 5

<210> 72

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 72

Cys Arg Glu Leu His Phe Thr Arg

1 5

<210> 73

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 73

Cys Ile Pro Asp Arg Tyr Arg

1 5

<210> 74

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<220><221> misc_feature

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 74

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

acatttgctc aagtctgac ccagagtcca agcagtctct ccgccagcgt aggcgatcgt 120

gtgactatta cctgtcaatc tagtcagagc gtgtatgata acaattggct ggcgtggtac 180

cagcaaaaac cgggcaaagc cccgaagctg ctcatctatg acgcgtccga tctggctagc 240

gggtgtccaa gccgtttcag tggcagtggc agcgggtactg actttaccct cacaatttcg 300

tctctccagc cggaagattt cgccacttac tattgtcaag gtgcttacia cgatgtgatt 360

tatgccttcg gtcagggcac taaagtagaa atcaaactg 399

<210> 75

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 75

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

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

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

35 40 45
Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

50 55 60
Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser

65 70 75 80
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

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

100 105 110
Gln Gly Ala Tyr Asn Asp Val Ile Tyr Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys

115 120 125
Val Glu Ile Lys Arg

130

<210

> 76

<211> 393

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<220><221> misc_feature

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 76

atggagactg ggctgcgctg gcttctctctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccactgtgag 60
gtgcagctgt tggagtctgg aggcgggctt gtccagcctg gagggagcct gcgtctctct 120
tgtgcagcaa gcggcttcag cttatctctt tactggatga attgggtgcg gcaggcacct 180
gggaagggcc tggagtgggt gggcaccatt gattccggag gccgtacaga ctacgcgtct 240
tgggcaaagg gccgtttcac catttccgc gacaactcca aaaataccat gtacctccag 300

atgaactctc tccgcgcaga ggacacagca cgttattact gtgcacgcaa ctggaatctg 360
tggggtaag gtactcttgt aacagtctcg agc 393

<210> 77

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 77

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly

1 5 10 15

Val His Cys Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln

20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu

35 40 45

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

50 55 60

Glu Trp Val Gly Thr Ile Asp Ser Gly Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Ser

65 70 75 80

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

85 90 95

Met Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Arg Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 78

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 78

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 79

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 79

Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser

1 5

<210> 80

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 80

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 81

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 81

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 82

<211> 24

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 82

Gln Gly Trp Gln Ala Phe Lys Asn Asp Ala Thr Glu Ile Ile Pro Gly

1 5 10 15

Leu Arg Glu Tyr Pro Glu Pro Pro

20

<210> 83

<211> 20

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 83

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

1 5 10 15

Leu Glu Asn Asn

20

<210> 84

<211> 20

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<

400> 84

Pro Glu Pro Pro Gln Glu Leu Glu Asn Asn Gln Thr Met Asn Arg Ala

1 5 10 15

Glu Asn Gly Gly

20

<210> 85

<211> 20

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 85

Glu Asn Gly Gly Arg Pro Pro His His Pro Tyr Asp Thr Lys Asp Val

1 5 10 15

Ser Glu Tyr Ser

20

<210> 86

<211> 14

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 86

Cys Arg Glu Leu His Tyr Thr Arg Phe Val Thr Asp Gly Pro

1 5 10

<210> 87

<211> 25

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 87

Cys Arg Glu Leu His Tyr Thr Arg Phe Val Thr Asp Gly Pro Ser Arg

1 5 10 15

Ser Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu Val

20 25

<210> 88

<211> 23

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 88

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

1 5 10 15

Gly Pro Arg Ala Arg Leu Leu

20

<210> 89

<211> 25

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 89

Cys Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Val Lys Trp

1 5 10 15

Trp Arg Pro Asn Gly Pro Asp Phe Arg

20 25

<210> 90

<211> 20

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 90

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

1 5 10 15

Ser Arg Lys Val

20

<210> 91

<211> 16

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 91

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

1 5 10 15

<210> 92

<211> 23

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 92

Lys Arg Leu Thr Arg Phe His Asn Gln Ser Glu Leu Lys Asp Phe Gly

1 5 10 15

Pro Glu Thr Ala Arg Pro Gln

20

<210> 93

<211> 16

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 93

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

1 5 10 15

<210> 94

<211> 24

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 94

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

1 5 10 15

Arg Lys Pro Arg Pro Arg Ala Arg

20

<210> 95

<211> 23

<212>

> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 95

Lys Gly Arg Lys Pro Arg Pro Arg Ala Arg Gly Ala Lys Ala Asn Gln

1 5 10 15

Ala Glu Leu Glu Asn Ala Tyr

20

<210> 96

<211> 18

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 96

Pro Asn Ala Ile Gly Arg Val Lys Trp Trp Arg Pro Asn Gly Pro Asp

1 5 10 15

Phe Arg

<210> 97

<211> 22

<212> PRT

<213>

> Rattus norvegicus

<400> 97

Lys Trp Trp Arg Pro Asn Gly Pro Asp Phe Arg Cys Ile Pro Asp Arg

1 5 10 15
 Tyr Arg Ala Gln Arg Val
 20
 <210> 98
 <211> 213
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus
 <400> 98
 Met Gln Leu Ser Leu Ala Pro Cys Leu Ala Cys Leu Leu Val His Ala
 1 5 10 15
 Ala Phe Val Ala Val Glu Ser Gln Gly Trp Gln Ala Phe Lys Asn Asp
 20 25 30

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

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

 Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys Lys Arg Leu Thr Arg Phe His Asn Gln
 165 170 175
 Ser Glu Leu Lys Asp Phe Gly Pro Glu Thr Ala Arg Pro Gln Lys Gly
 180 185 190

Arg Lys Pro Arg Pro Arg Ala Arg Gly Ala Lys Ala Asn Gln Ala Glu

195

200

205

Leu Glu Asn Ala Tyr

210

<210> 99

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 99

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser

1

5

<210> 100

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 100

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr

1

5

<210> 101

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 101

Arg Ala Ser Gln Val Ile Thr Asn Tyr Leu Tyr

1

5

10

<210> 102

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 102

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser

1

5

<210>

> 103

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 103

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 104

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 104

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 105

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 105

Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser

1 5

<210> 106

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 106

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 107

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 107

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 108

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 108

Tyr Thr Ser Arg Leu Phe Ser

1 5

<210> 109

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 109

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 110

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 110

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 111

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 111

Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser

1 5

<210> 112

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 112

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 113

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400>

113

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 114

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 114

Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 115

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 115

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 116

<211> 12

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 116

Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asn Leu His

1 5 10

<210> 117

<211> 213

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 117

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

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

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

 180 185 190
 Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe
 195 200 205
 Asn Arg Asn Glu Cys

210

<210> 118

<211> 642

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 118

caaattgttc tctcccagtc tccagcaatc ctgtctacat ctccagggga gaaggtcaca 60
atgacttgca gggccagctc aagtgtatat tacatgcact ggtaccagca gaagccagga 120
tcctcccca aacctggat ttatgccaca tccaacctgg cttctggagt cctgttcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcaca tcaccagagt ggaggtgaa 240
gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtgacc cactcacgtt cgggtgctggg 300
accaagtgg agctgaaacg ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc 360
agtgagcagt taacatctgg aggtgcctca gtcgtgtgct tcttgaacaa cttctacccc 420
aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggcaagtgaac gacaaaatgg cgtcctgaac 480
agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg 540
accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg aggccactca caagacatca 600

acttcaccca ttgtcaagag cttcaacagg aatgagtgtt ag 642

<210> 119

<211> 235

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 119

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Val Tyr Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp

100 105 110

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

115 120 125

Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu

130 135 140

Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe

145 150 155 160

Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg

165 170 175

Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser

180 185 190

Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu

195 200 205

Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser

210 215 220

Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

225 230 235

<210> 120

<211> 708

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 120

atggattttc aagtgcagat tttcagcttc ctgctaataca gtgcttcagt cattatgtcc 60

aggggacaaa ttgttctctc ccagcttcca gcaatcctgt ctacatctcc aggggagaag 120

gtcacaaatga cttgcagggc cagctcaagt gtatattaca tgcaactggta ccagcagaag 180

ccaggatcct cccccaacc ctggatttat gccacatcca acctggcttc tggagtcctt 240

gttcgcttca gtggcagtggt gtctgggacc tcttactctc tcacaatcac cagagtggag 300

gtggaagatg ctgccactta ttactgccag cagtggagta gtgaccact cacgttcggt 360

gtctgggacca agctggagct gaaacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca 420

ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgttctt gaacaacttc 480

taccccaaag acatcaatgt caagtggag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgctc 540

ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcacctc 600
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 660
acatcaactt caccattgt caagagcttc aacaggaatg agtgtag 708

<210> 121

<211> 445

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 121

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

1 5 10 15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr

20 25 30
Phe Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45
Gly Arg Leu Asp Pro Glu Asp Gly Glu Ser Asp Tyr Ala Pro Lys Phe

50 55 60
Gln Asp Lys Ala Ile Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95
Glu Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Phe Phe Pro Tyr Trp Gly

100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser

115 120 125
Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val

130 135 140
Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

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

165 170 175
Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro

195 200 205

Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly

210 215 220

Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile

225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys

245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln

260 265 270

Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln

275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu

290 295 300

Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg

305 310 315 320

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

325 330 335

Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro

340 345 350

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

355 360 365

Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln

370 375 380

Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly

385 390 395 400

Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu

405 410 415

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

420 425 430

His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys

435	440	445
<210> 122		
<211> 1338		
<212> DNA		
<213> Mus musculus		
<400> 122		
gaggttcagg tgcagcagtc tgggccagaa cttgtgaagc caggggcctc agtcaagttg	60	
tcctgcacag cttctggctt caacattaaa gactacttta tacactgggt gaagcagagg	120	
cctgaacagg gcctggagtg gattggaagg cttgatcctg aggatggtga aagtgattat	180	
gccccgaagt tccaggacaa ggccattatg acagcagaca catcatcaa cacagcctat	240	
cttcagctca gaagcctgac atctgaggac actgccatct attattgtga gagagaggac	300	
tacgatggta cctacacett ttttccttac tggggccaag ggactctggt cactgtctct	360	
gcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaaact	420	
aactccatgg tgacctggg atgcctggtc aagggtatt tcctgagcc agtgacagtg	480	
acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct	540	
gacctctaca ctctgagcag ctcagtact gtccctcca gcacctggcc cagcgagacc	600	
gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc	660	
agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcac	720	
ttcccccaa agcccaagga tgtgtcacc attactctga ctctaaagt cacgtgtgtt	780	
gtggtagaca tcagcaagga tgatcccag gtccagtca gctggtttgt agatgatgtg	840	
gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccgg gaggagcagt tcaacagcac tttccgtca	900	
gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg	960	
gtcaacagtg cagctttccc tgccccatc gagaaaacca tctccaaac caaaggcaga	1020	
ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa	1080	
gtcagtctga cctgcatgat aacagacttc ttcctgaag acattactgt ggagtggcag	1140	
tggaatgggc agccagcgga gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc	1200	
tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact	1260	
ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc	1320	
cactctctg gtaaatga	1338	
<210> 123		
<211> 464		

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 123

Met Lys Cys Ser Trp Val Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly

1 5 10 15

Val Asn Ser Glu Val Gln Val Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys

20 25 30

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

35 40 45

Lys Asp Tyr Phe Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile

100 105 110

Tyr Tyr Cys Glu Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Phe Phe Pro

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro

165 170 175

Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr

180 185 190

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val

195 200 205

Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val

210 215 220

Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg

225 230 235 240

Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser

245 250 255

Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu

260 265 270

Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro

275 280 285

Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala

290 295 300

Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val

305 310 315 320

Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe

325 330 335

Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

340 345 350

Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile

355 360 365

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

370 375 380

Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp

385 390 395 400

Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp

405 410 415

Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser

420 425 430

Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly

435 440 445

Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys

450 455 460

<210> 124

<211> 1395

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 124

atgaaatgca gctgggtcat cttcttctg atggcagtgg ttacaggggt caattcagag	60
gttcagggtgc agcagtcctgg gccagaactt gtgaagccag gggcctcagt caagttgtcc	120
tgcacagctt ctggcttcaa cattaagac tactttatac actgggtgaa gcagaggcct	180
gaacagggcc tggagtggat tggaggctt gatcctgagg atggtgaaag tgattatgcc	240
ccgaagtcc aggacaaggc cattatgaca gcagacacat catccaacac agcctatctt	300
cagctcagaa gcctgacatc tggagacact gccatctatt attgtgagag agaggactac	360
gatggtacct acaccttttt tcttactgg ggccaaggga ctctggtcac tgtctctgca	420
gcaaaaacga ccccccatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac	480
tccatggtga cctgggatg cctggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc	540
tggaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac	600
ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc cctccagca cctggcccag cgagaccgtc	660
acctgcaacg ttgccaccc ggccagcagc accaagggtg acaagaaaat tgtgccagg	720
gattgtggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc	780
ccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgttgtg	840
gtagacatca gcaaggatga tcccagggtc cagttcagct ggtttgtaga tgatgtggag	900
gtgcacacag ctgagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc	960
agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttaa atgcagggtc	1020
aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaacatct ccaaaaccaa aggagaccg	1080
aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc	1140
agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtgg	1200
aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct	1260
tacttcatct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc	1320
acctgtcttg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctccac	1380
tctcctggta aatga	1395

<210> 125

<211> 215

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 125

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Thr Ile Ser Ser Asn

20 25 30

His Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Ser Asp Thr Ser Pro Lys Pro Trp

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro

85 90 95

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

100 105 110

Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser

115 120 125

Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met

165 170 175

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

180 185 190

Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210 215

<210> 126

<211> 648

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 126

gaaattgtgc tcaccagtc tccagcatic atggctgcat ctccggggga gaaggtcacc 60

atcacctgca gtgtcagttc aactataagt tccaaccact tgcactggtt ccagcagaag 120

tcagacacct cccccaacc ctggatttat ggcacatcca acctggcttc tggagtcctt 180

gttcgcttca gtggcagtgg atctgggacc tcttattctc tcacaatcag cagcatggag 240

gctgaggatg ctgccactta ttactgtcaa cagtggagta gttaccact cactgttcggc 300

gctgggacca agctggagct gagacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca 360

ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 420

taccccaaag acatcaatgt caagtgggaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc 480

ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccttc 540

acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 600

acatcaactt caccatttgt caagagcttc aacaggaatg agtgttag 648

<210> 127

<211> 237

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 127

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Met Ala Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Ser Asn His Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Ser Asp

50 55 60

Thr Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln

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

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

225 230 235
<210> 128
<211> 714
<212> DNA
<213> Mus musculus
<400> 128
atggattttc atgtgcagat tttcagcttc atgctaatca gtgtcacagt cattttgtcc 60
agtggagaaa ttgtgtcac ccagctccca gcactcatgg ctgcatctcc gggggagaag 120
gtcaccatca cctgcagtgt cagttcaact ataagttcca accacttgca ctggttcag 180
cagaagttag acacctcccc caaacctgg atttatggca catccaacct ggcttctgga 240
gtccctgttc gcttcagtggt cagtggtatct gggacctctt attctctcac aatcagcagc 300

atggaggctg aggatgctgc cacttattac tgtcaacagt ggagtagtta cccactcacg 360
ttcggcgctg ggaccaagct ggagctgaga cgggctgatg ctgcaccaac tgtatccatc 420
ttcccacat ccagttagca gttacatct ggaggtgcct cagtcgtgtg cttcttgaac 480

aacttctacc ccaaagacat caatgtcaag tggaagattg atggcagtga acgacaaaat 540
 ggcgtcctga acagttggac tgatcaggac agcaaagaca gcacctacag catgagcagc 600
 accctcacgt tgaccaagga cgagtatgaa cgacataaca gctatacctg tgaggccact 660
 cacaagacat caacttcacc cattgtcaag agcttcaaca ggaatgagtg ttag 714

<210> 129

<211> 449

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 129

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu His Trp Met Arg Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Asp Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe

50 55 60

Gln Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Thr Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe

100 105 110

Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Ile Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr

115 120 125

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

130 135 140

Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His

165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser

180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn

195 200 205

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

210 215 220

Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp

260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr

275 280 285

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

290 295 300

Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350

Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr

355 360 365

Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln

370 375 380

Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met

385 390 395 400

Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys

405 410 415

Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu

420	425	430
Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly		
435	440	445
Lys		
<210> 130		
<211> 1350		
<212> DNA		
<213> Mus musculus		
<400> 130		
gaggttcagc tgcagcagtc tggggctgaa ctgttgaggc caggggcctt agtcaagttg	60	
tcctgcacag ctctgactt caacattaaa gacttctatc tacactggat gaggcagcgg	120	
cctgaacagg gcctggactg gattggaagg attgatcctg agaatggtga tactttatat	180	
gacccgaagt tccaggacaa ggccactctt acaacagaca catcctccaa cacagcctac	240	
ctgcagctca gcggcctgac atctgagacc actgccgtct attactgttc tagagaggcg	300	
gattatttcc acgatggtac ctctactgg tacttcgatg tctggggcgc agggaccaca	360	
atcacgtct ctcagccaa aacgacaccc ccactgtct atccactggc ccctggatct	420	
gctgccc aaa ctaactccat ggtgacctg ggatgcctgg tcaagggcta tttccctgag	480	
ccagtgcag tgacctggaa ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac ctcccagct	540	
gtcctgcagt ctgacctcta cactctgagc agtcagtga ctgtccctc cagcacctgg	600	
cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc caccggcca gcagaccaa ggtggacaag	660	
aaaattgtgc ccagggatg tggttgtaag ccttgcatat gtacagtccc agaagtatca	720	
tctgtcttca tcttcccc aaagcccaag gatgtgctca ccattactct gactcctaag	780	
gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatcccg aggtccagtt cagctggttt	840	
gtagatgatg tggaggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc	900	
actttccgct cagtcagtga acttccatc atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag	960	
ttcaaatgca gggtaacag tgcagctttc cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa	1020	
accaaaggca gaccgaaggc tccacagggtg tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg	1080	
gccaaaggata aagtcagtct gacctgcatg ataacagact tcttccctga agacattact	1140	
gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaacactca gcccatcatg	1200	
gacacagatg gctcttactt catctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag	1260	

gcaggaaata ctttcacctg ctcgtgtgta catgagggcc tgcacaacca ccatactgag 1320
aagagcctct cccactctcc tggtaaata 1350

<210> 131
<211> 468
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 131

Met Lys Cys Ser Trp Val Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly
1 5 10 15

Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg
20 25 30

Pro Gly Ala Leu Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Asp Phe Asn Ile
35 40 45

Lys Asp Phe Tyr Leu His Trp Met Arg Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu
50 55 60

Asp Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp
65 70 75 80

Pro Lys Phe Gln Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn
85 90 95

Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Thr Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ser Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr
115 120 125

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

Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala
145 150 155 160

Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
165 170 175

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu

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

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

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

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

Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His

450

455

460

Ser Pro Gly Lys

465

<210> 132

<211> 1407

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 132

atgaaatgca gctgggtcat cttcttcttg atggcagtgg ttacaggggt caattcagag	60
gttcagctgc agcagctctgg ggctgaactt gtgaggccag gggccttagt caagttgtcc	120
tgcacagctt ctgacttcaa cattaagac ttctatctac actggatgag gcagcggcct	180
gaacagggcc tggactggat tggaaggatt gatcctgaga atggtgatgac tttatatgac	240
ccgaagtacc aggacaagc cactcttaca acagacacat cctccaacac agcctacctg	300
cagctcagcg gcctgacatc tgagaccact gccgtctatt actgttctag agaggcggat	360
tatttccacg atggtacctc ctactggtac ttcgatgtct ggggcgcagg gaccacaatc	420
accgtctcct cagccaaaac gacaccccca tctgtctatc cactggcccc tggatctgct	480
gccccaaacta actccatggt gaccctggga tgcctggtca agggctatct cctgagcca	540
gtgacagtga cctggaactc tggatccctg tccagcgggtg tgcacacctt cccagctgtc	600
ctgcagtctg acctctacac tctgagcagc tcagtgtactg tcccctccag cacctggccc	660
agcgagaccg tcacctgcaa cggtgcccac ccggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa	720
attgtgcccc gggattgtgg ttgtaagcct tgcataatga cagtcccaga agtatcatct	780
gtcttcatct tcccccaaa gcccaaggat gtgctcacca ttactctgac tcctaaggtc	840
acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat gatcccagg tccagttcag ctggtttgta	900
gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg caaccccgagg aggagcagtt caacagcact	960
ttccgctcag tcagtgaact tcccatcatg caccaggact ggctcaatgg caaggagttc	1020
aatgacagg tcaacagtgc agctttccct gcccccacg agaaaacat ctccaaaacc	1080
aaaggcagac cgaaggtccc acaggtgtac accattccac ctcccaagga gcagatggcc	1140
aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata acagacttct tccctgaaga cattactgtg	1200
gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag aactacaaga aactcagcc catcatggac	1260
acagatggct ctacttcat ctacagcaag ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggca	1320

ggaaatactt tcacctgctc tgtgttacat gagggcctgc acaaccacca tactgagaag 1380
 agcctctccc actctcctgg taaatga 1407
 <210> 133
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 133
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ile Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr Asn Leu Glu Gln
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
 100 105 110
 Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
 115 120 125
 Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
 130 135 140
 Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
 145 150 155 160
 Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
 180 185 190
 Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser

195

200

205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210

<210> 134

<211> 645

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 134

gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggctctcc 60
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa 240
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac ttccggaggg 300
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctcccacca 360

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645

<210> 135

<211> 234

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 135

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln

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

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

65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr

85 90 95

Asn Leu Glu Gln Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr

145 150 155 160

Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln

165 170 175

Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

180 185 190

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg

195 200 205

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro

210 215 220

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

225 230

<210> 136

<211> 705

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 136

atgatgtcct ctgtcagtt ccttggtctc ctgttgcctt gtttcaagg taccagatgt 60

gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc 120

atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 180

gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 240

aggttcagtgc gcagtggtgc tggaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa 300
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tticggaggg 360
gggaccaagc tggaataaaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctccccacca 420
tccagtgagc agttaacatc tggagggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540

aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gtttag 705

<210> 137

<211> 447

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 137

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val

100 105 110

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro

115 120 125

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

130 135 140

Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val

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

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

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

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

Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
405 410 415

Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
420 425 430

His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 138

<211> 1344

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 138

gaggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
tcctgcaagg ctcttgata tacattcact gactacaaca tgcaactgggt gaagcagaac 120
caaggaaaga ccctagagtg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tgctggctac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300
tacgatgata tctacgacga ctggctacttc gatgtctggg gcgcaggagc cacgggtcacc 360
gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgtctgcc 420
caactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtc acaccttccc agctgtcctg 540
cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600

gagaccgtca cctgcaacgt tgcccaccgc gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660
gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
tgtgttgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat 840
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgaggagg agcagttcaa cagcactttc 900
cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
tgcagggtca acagtgcagc ttccctgtcc cccatcgaga aaaccatctc caaaacaaa 1020

ggcagaccga aggtccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctgagcccat catggacaca 1200

gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
ctctcccact ctcttggtaa atga 1344

<210> 139

<211> 466

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 139

Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly

1 5 10 15

Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys

20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe

35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro

165 170 175

Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val

180 185 190
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
 195 200 205
 Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys
 210 215 220
 Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val
 225 230 235 240
 Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val
 245 250 255

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

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

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

Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His
435 440 445

Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
450 455 460

Gly Lys

465

<210> 140

<211> 1401

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 140

atgggatgga gctggacatt tctcttcttc ctgtcaggaa ctgcagggtg cctctctgag	60
gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc	120
tgcaaggctt ctggataaac attcaactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagaaccaa	180
ggaaagaccc tagagtggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac	240
cagaagtcca agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg	300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggctac	360
gatgatattc acgacgactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcacctgc	420
tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgcctcccaa	480
actaactcca tggatgacct gggatgcctg gtcaagggtc atttcctga gccagtgaca	540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgcctgcag	600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtccctt ccagcacctg gcccagcgag	660
accgtcacct gcaacgttgc ccaccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg	720
cccagggtat gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc	780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgtc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt	840
gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt ttagatgat	900
gtggagggtc acacagtcca gacgaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc	960
tcagtcatgt aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc	1020
agggtcaaca gtgcagcttt ccctgcccc atcgagaaaa ccatctcaa aaccaaggc	1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat	1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccttg aagacattac tgtggagtgg	1200

cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
 ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
 actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
 tccactctc ctggtaaata a 1401

<210> 141

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 141

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210
 <210> 142
 <211> 642
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <220><221> misc_feature
 <223> Humanized Antibody Sequence
 <400> 142

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctctccgcat ccgtaggcga ccgcgtaacc 60

ataacatgta gagcatctca agatatttcc aactatttga attggtacca acaaaaaccc 120
 ggcaaagcac ctaaactcct catttactat acatcaagac tctctccgg cgttccatca 180
 cgattctcag gctccggctc cggcacagat ttcacactca ctatttctc cctccaacca 240
 gaagattttg caacctatta ctgtcaacaa ggcgatacac tccatacac attcggcggc 300
 ggcacaaaag ttgaaattaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat ctcccgcca 360
 tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
 cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 143
 <211> 236
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 143

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp

180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr

195 200 205

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

210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

225 230 235

<210> 144

<211> 708

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<220><221> misc_feature

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 144

atggacatga gggccccgc tcagctcctg gggtcctgc tactctggct ccgaggtgcc 60

agatgtgaca tccagatgac ccagtcctca tctcctctt ccgcatccgt aggcgaccgc 120

gtaaccataa catgtagagc atctcaagat atttccaact atttgaattg gtaccaacaa 180

aaaccggca aagcacctaa actctcatt tactatacat caagactcct ctccggcggtt 240

ccatcacgat ttcaggtctc cggctccggc acagatttca cactcactat ttcctccctc 300

caaccagaag attttgcaac ctattactgt caacaaggcg atacactccc atacacattc 360

ggcggcggca caaaagtga aattaaacgt acggtggctg caccatctgt ctctatcttc 420

ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 480

ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac 540

tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600

ctgacgctga gcaaagcaga ctacagaaaa cacaagtct acgcctgcga agtcacccat 660

cagggcctga gctcgcccgt cacaagagc ttcaacaggg gagagtgt 708

<210> 145

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 145

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

1 5 10 15

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

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

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

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

260 265 270
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

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

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

<210> 146

<211> 1347

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<220><221> misc_feature

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 146

gaggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtaaaaaaac caggagcaag cgttaaagtt	60
tcttgtaaag caagcggata tacatttaca gattacaaca tgcatgggt aagacaagcg	120
ccaggacaag gattggaatg gatgggcgaa attaaccta atagtggagg agcaggctac	180
aatcaaaaat tcaaaggag agttacaatg acaacagaca caagcacttc aacagcatat	240
atggaactgc gacacttag aagcgacgat acagctgtat actattgcgc acgacttggg	300
tatgatgata tatatgatga ctggtatttc gatgtttggg gccagggaac aacagttacc	360
gtctctagtg cctccaccaa gggcccatcg gtcttcccc tggcgccctg ctccaggagc	420
acctccgaga gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg	480
acggtgtcgt ggaactcagg cgctctgacc agcggcgtgc acaccttccc agctgtccta	540
cagtctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag caacttcggc	600
accagacct acacctgcaa cgtagatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaca	660
gttgagcgca aatgttgtgt cgagtgccca ccgtgccag caccacctgt ggcaggaccg	720
tcagtcttc tcttcccc aaacccaag gacacctca tgatctccg gacctctgag	780
gtcacgtgcg tgggtgtgga cgtgagccac gaagaccccg aggtccagtt caactggtac	840
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccac gggaggagca gttcaacagc	900
acgttccgtg tggtcagcgt cctcaccgtt gtgcaccagg actggctgaa cggcaaggag	960
tacaagtgca aggtctcaa caaaggctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa	1020
accaaagggc agccccgaga accacaggtg tacacctgc ccccatccg ggaggagatg	1080
accaagaacc aggtcagct gacctgcctg gtcaaaggct tctacccag cgacatcgcc	1140
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacacc tcccatgctg	1200
gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag	1260
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgagctc tgcacaacca ctacacgcag	1320
aagagcctct cctgtctcc gggtaaa	1347

<210> 147

<211> 468

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 147

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
1 5 10 15

Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Met Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser
85 90 95

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr
115 120 125

Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
130 135 140

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
145 150 155 160

Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
165 170 175

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
180 185 190

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
195 200 205

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr
210 215 220

Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val
225 230 235 240

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val

245 250 255

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

260 265 270

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

275 280 285

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

290 295 300

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr

305 310 315 320

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

370 375 380

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

385 390 395 400

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

405 410 415

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

420 425 430

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

435 440 445

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

450 455 460

Ser Pro Gly Lys

465

<210> 148

<211> 1404

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 148

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag	60
gtgcagctgg tgcagagcgg cgccgaggta aaaaaaccag gagcaagcgt taaagtttct	120
tgtaaagcaa gcggatatac atttacagat tacaacatgc attgggtaag acaagcgcca	180
ggacaaggat tggaatggat gggcgaaatt aaccctaata gtggaggagc aggctacaat	240
caaaaattca aaggagaggt tacaatgaca acagacacaa gcacttcaac agcatatatg	300
gaactgcgat cacttagaag cgacgataca gctgtatact attgcgcacg acttgggtat	360
gatgatatat atgatgactg gtatttcgat gtttggggcc aggaacaac agttaccgtc	420
tctagtgcct ccaccaaggg cccatcggtc ttccccctgg cgccctgctc caggagcacc	480
tccgagagca cagcggccct gggtgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg	540
gtgtcgtgga actcaggcgc tctgaccagc ggctgcaca ctttcccagc tgtctacag	600
tcctcaggac tctactcct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcaa cttcggcacc	660
cagacctaca cctgcaacgt agatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagacagtt	720
gagcgcaaat gttgtgtcga gtgcccaccg tgcccagcac cacctgtggc aggaccgtca	780
gtcttctctt tcccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccgac cctgaggtc	840
acgtgcgtgg tgggtggacgt gagccacgaa gaccccagg tccagttcaa ctggtacgtg	900
gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccacggg aggagcagtt caacagcacg	960
ttccgtgtgg tcagcgtcct caccgttgtg caccaggact ggctgaacgg caaggagtac	1020
aagtgcgaag tctccaacaa aggcctccca gccccatcg agaaaaccat ctccaaaacc	1080
aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga ggagatgacc	1140
aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggttctt accccagcga catcgccgtg	1200
gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacacctcc catgctggac	1260
tccgacggct ccttcttct ctacagcaag ctaccgtgg acaagagcag gtggcagcag	1320
gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggtctgac acaaccacta cagcagaag	1380
agcctctccc tgctccggg taaa	1404

<210> 149

<211> 214

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 149

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Leu Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Phe Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

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

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 150

<211> 645

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 150

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60
atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtttca gcagaaacca 120
gatggaactc ttaaactcct gatcttctac acatcaagat taaactcagg agttccatca 180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 240
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcgggggg 300
gggaccaagc tggaaataag acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctccccacca 360

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatacaga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gtttag 645

<210> 151

<211> 234

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 151

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Cys Phe Gln

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

65 70 75 80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
85 90 95
Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp

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

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

195 200 205
 His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 210 215 220
 Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

225 230

<210> 152

<211> 705

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 152

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggcttc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 120

atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtttca gcagaaacca 180

gatggaactc ttaaactcct gatcttctac acatcaagat tacactcagg agttccatca 240

aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 300

gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcgggggg 360

gggaccaagc tggaaataag acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caattctac 480

cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540

aacagtggga ctgatacagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 705

<210> 153

<211> 447

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 153

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Leu Val Tyr Asp Gly Ser Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val

100 105 110

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro

115 120 125

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

130 135 140

Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

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

180 185 190

Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala
195 200 205

His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
210 215 220

Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
225 230 235 240

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr
245 250 255

Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
275 280 285

Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
290 295 300

Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
305 310 315 320

Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro
340 345 350

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

Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
385 390 395 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
405 410 415

Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
420 425 430

His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 154

<211> 1344

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 154

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg ctcttgata cacattcact gactacaaca tgcactgggt gaaacagaac 120

caaggaaaga gcctagagtg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tagtggctac 180

aacaaaaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcttccag cacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggtc 300

tacgatggca gctacgagga ctggctacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag caaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgtgcc 420

caaaactaact ccatggtgac cctgggatgc ctgggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480

acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg 540

cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600

gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660

gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720

ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctccaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780

tgtgttgttg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat 840

gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgaggagg agcagttcaa cagcactttc 900

cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960

tgcagggtca acagtgcagc ttccctgtcc cccatcgaga aaaccatctc caaaacaaa 1020

ggcagaccga aggtccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080

gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140

tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctgagcccat catggacaca 1200

gatggctctt atttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260

aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320

ctctccact ctcttgtaa atga 1344

<210> 155

<211> 466

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 155

```

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

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

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

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
           195          200          205
Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys
           210          215          220
Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val

```

225 230 235 240
 Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val
 245 250 255

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

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

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

 Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
 450 455 460
 Gly Lys
 465

<210> 156

<211> 1401

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 156

atgggatgga gctggacctt tctcttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag	60
gtccagctgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc	120
tgcaaggctt ctggatacac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa acagaaccaa	180
ggaaagagcc tagagtggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtag tggctacaac	240
caaaagttca aaggcaaggc cacattgact gtagacaagt cttccagcac agcctacatg	300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attggtctac	360
gatggcagct acgaggactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcacctgc	420
tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccaa	480
actaactcca tggatgacct gggatgcctg gtcaagggtt atttcctga gccagtgaca	540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag	600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtccctt ccagcacctg gcccagcgag	660
accgtcacct gcaacgttgc ccaccgggc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg	720
cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc	780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgtc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt	840
gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctgggt tgtagatgat	900
gtggagggtc acacagctca gacgaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc	960
tcagtcatg aacttccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc	1020
agggtaaca gtgcagcttt ccctgcccc atcgagaaaa ccatctcaa aaccaaaggc	1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat	1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttcctg aagacattac tgtggagtgg	1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat	1260
ggctcttact tcactacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat	1320
actttcacct gcctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc	1380
tccactctc ctggtaaatg a	1401

<210> 157

<211> 214

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 157

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Cys Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Thr Asn Tyr

20 25 30

Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile

130 135 140

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

145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser

165 170 175

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

180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210

<210> 158

Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp

100

105

110

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

115

120

125

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

130

135

140

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr

145

150

155

160

Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln

165

170

175

Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

180

185

190

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg

195

200

205

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro

210

215

220

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

225

230

<210> 160

<211> 702

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 160

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 120

atctgttgca gggcaagtca ggtcattacc aattatttat actggtatca gcagaaacca 180

gatggaactt ttaaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca 240

aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggaacag 300

gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg 360

gggaccaagc tggaataaaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttccacca 420

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480

cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 702

<210> 161

<211> 447

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 161

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Met Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Gln Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Leu Gly Tyr Val Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val

100 105 110

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro

115 120 125

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

130 135 140

Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

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

180	185	190
Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala		
195	200	205
His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp		
210	215	220
Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val		
225	230	235
Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr		
245	250	255
Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu		
260	265	270
Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln		
275	280	285
Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser		
290	295	300
Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys		
305	310	315
Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile		
325	330	335
Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro		
340	345	350
Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met		
355	360	365
Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn		
370	375	380
Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr		
385	390	395
Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn		
405	410	415
Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu		
420	425	430

His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys

435	440	445	
<210> 162			
<211> 1341			
<212> DNA			
<213> Mus musculus			
<400> 162			
gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg	60		
tcctgcaagg ctcttgata cacattcact gactacaaca tgcaactggat gaagcagaac	120		
caaggaaaga gcctagaatg gataggagaa attaataccta acagtgggtgg tgctggctac	180		
aaccagcagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag gacagcctac	240		
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc	300		
tacgttggta attacgagga ctggctacttc gatgtctggg gcgcaggagac cacggtcacc	360		
gtctctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggccctgg atctgtctgcc	420		
caaaactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatittccc tgagccagtg	480		
acagtgaact ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg	540		
cagtttgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc	600		
gagaccgtca cctgcaacgt tgcccaccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt	660		
gtgccagggt attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc	720		
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctacacatta ctctgactcc taaggtcacg	780		
tgtgttgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat	840		
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgaggagg agcagttcaa cagcactttc	900		
cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa	960		
tgagggtgca acagtgcagc ttccctgtcc cccatcgaga aaaccatctc caaaacaaaa	1020		
ggcagaccga aggtccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag	1080		
gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag	1140		
tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctgagcccat catggacaca	1200		
gatggctctt acitcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga	1260		
aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggctgcaca accaccatac tgagaagagc	1320		
ctctccact ctcttgtaa a	1341		
<210> 163			

<211> 466

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 163

Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly

1 5 10 15

Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys

20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe

35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Met Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Val Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro

165 170 175

Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val

180 185 190

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

195 200 205

Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys

210 215 220

Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val
225 230 235 240

Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val
245 250 255

Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile
260 265 270

Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp
275 280 285

Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His
290 295 300

Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
305 310 315 320

Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
325 330 335

Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu
340 345 350

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr
355 360 365

Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu
370 375 380

Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp
385 390 395 400

Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile
405 410 415

Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln
420 425 430

Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His
435 440 445

Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
450 455 460

Gly Lys

465

<210> 164

<211> 1398

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 164

atgggatgga gctggacctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
gtccagctgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120

tgcaaggctt ctggatacac attcactgac tacaacatgc actggatgaa gcagaaccaa 180
ggaaagagcc tagaatggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac 240
cagcagttca aaggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaggac agcctacatg 300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggctac 360
gttggttaatt acgaggactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcacctgc 420
tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgcctcccaa 480
actaactcca tggtagacct gggatgcctg gtcaagggtt atttccctga gccagtgaca 540

gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgcctgcag 600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtccctt ccagcacctg gccacgcgag 660
accgtcacct gcaacgttgc ccaccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgtc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt ttagatgat 900
gtggaggtgc acacagctca gacgaacc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960

tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc 1020
agggtcaaca gtgcagcttt cctgcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc 1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat 1140
aaagtcatgc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg 1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
ggctcttact tcacttacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380

tcccactctc ctggtaaa 1398

<210> 165

<211> 214

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 165

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr Asn Leu Glu Gln

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile

130 135 140

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

145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser

165 170 175

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

180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210

<210> 166

<211> 645

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 166

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggctctcc 60
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa 240
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ticcgtacac tttcggaggg 300
gggaccaaac tggaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctcccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645

<210> 167

<211> 234

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 167

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

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

100 105 110
Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

115 120 125
Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln

130 135 140
Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr

145 150 155 160
Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln

165 170 175
Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

180 185 190
Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg

195 200 205
His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro

210 215 220
Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

225 230

<210> 168

<211> 705

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 168

atgatgtcct ctgctcagtt ccttgggtctc ctgttgcctt gttttcaagg taccagatgt 60

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc 120

atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 180

gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 240

aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatctaca cctggagcaa 300

gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tticggaggg 360

gggaccaaac tggaataaaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420

tccagtgagc agttaacatc tggagggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 705

<210> 169

<211> 447

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 169

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu Asp Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val

100 105 110

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro

115 120 125

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

130 135 140

Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala
195 200 205

His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
210 215 220

Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
225 230 235 240

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr
245 250 255

Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
275 280 285

Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
290 295 300

Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
305 310 315 320

Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro
340 345 350

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

Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
385 390 395 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
405 410 415

Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu

420	425	430
His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys		
435	440	445
<210> 170		
<211> 1344		
<212> DNA		
<213> Mus musculus		
<400> 170		
gaggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg	60	
tcctgcaagg ctcttgata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac	120	
caaggaaaga ccctagactg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tgctggctac	180	
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac	240	
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc	300	
tacgatgata tctacgacga ctgggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc	360	
gtctctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgtgcc	420	
caactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg	480	
acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtc acacttccc agctgtcctg	540	
cagtctgacc tctacactct gacgagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc	600	
gagaccgtca cctgcaacgt tgcccaccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt	660	
gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc	720	
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg	780	
tgtgttgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat	840	
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgaggagg agcagttcaa cagcactttc	900	
cgctcagtc gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa	960	
tgcagggtca acagtgcagc ttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaacaaa	1020	
ggcagaccga aggtccaca ggtgtacacc attccactc ccaaggagca gatggccaag	1080	
gataaagtc gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag	1140	
tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctgagcccat catggacaca	1200	
gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga	1260	
aatacttca cctgctctgt gttacatgag ggctgcaca accaccatac tgagaagagc	1320	
ctctccact ctcttgtaa atga	1344	

<210> 171

<211> 466

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 171

Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly

1 5 10 15

Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys

20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe

35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu

50 55 60

Asp Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro

165 170 175

Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val

180 185 190

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

195 200 205

Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys

210	215	220	
Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val			
225	230	235	240
Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val			
	245	250	255
Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile			
	260	265	270
Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp			
	275	280	285
Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His			
	290	295	300
Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg			
305	310	315	320
Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys			
	325	330	335
Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu			
	340	345	350
Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr			
	355	360	365
Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu			
	370	375	380
Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp			
385	390	395	400
Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile			
	405	410	415
Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln			
	420	425	430
Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His			
	435	440	445
Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro			
	450	455	460

Gly Lys

465

<210> 172

<211> 1401

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 172

atgggatgga gctggacctt tctcttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60

gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120

tgcaaggctt ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagaaccaa 180

ggaaagacc tagactggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac 240

cagaagtta agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg 300

gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggctac 360

gatgatattc acgacgactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420

tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccaa 480

actaactcca tggtagacct gggatgcctg gtcaagggtt atttcctga gccagtgaca 540

gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag 600

tctgacctct acactctgag cagctcagt actgtccct ccagcacctg gccagcgag 660

accgtcacct gcaacgttgc ccaccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg 720

cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780

atcttcccc caaagcccaa ggatgtgtc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840

gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt ttagatgat 900

gtggaggtgc acacagtca gacgaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960

tcagtcatgt aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc 1020

agggtcaaca gtgcagcttt ccctgcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc 1080

agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctcca aggagcagat ggccaaggat 1140

aaagtcagtc tgacctgat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg 1200

cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260

ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320

actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagacctc 1380

tccactctc ctggtaaatg a 1401

<210> 173

<211> 214

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 173

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr Asn Leu Glu Gln

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile

130 135 140

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

145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser

165 170 175

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

180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210

<210> 174

<211> 642

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 174

gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc 60

atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tattttcagg agtcccatca 180

aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatctaca cctggagcaa 240

gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac ttccggaggg 300

gggaccaagg tggaataaaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctcccacca 360

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420

cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480

aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 642

<210> 175

<211> 234

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 175

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Cys Phe Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr
85 90 95

Asn Leu Glu Gln Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
100 105 110

Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
115 120 125

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
130 135 140

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
145 150 155 160

Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
165 170 175

Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
180 185 190

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
195 200 205

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
210 215 220

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225 230

<210> 176

<211> 702

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 176

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60

gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc 120

atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa attggtatca gcagaaacca 180

gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tattttcagg agtcccatca 240

aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttacia cctggagcaa 300

gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 360

gggaccaagg tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
aacagtgtga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
ttgaccaagg acgagtaiga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 702

<210> 177

<211> 450

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 177

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Thr

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Gln Gly Lys Thr Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val

100 105 110

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala

115 120 125

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

130 135 140

Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Asp Val His Thr Phe

165 170 175
 Pro Ala Leu Leu Gln Ser Gly Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr

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

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

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

 370 375 380
 Thr Asn Asn Gly Gln Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val
 385 390 395 400
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu
 405 410 415

Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His

420

425

430

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

435

440

445

Gly Lys

450

<210> 178

<211> 1350

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 178

gaggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctgggacttc agtgaagatg 60
tcctgcaagg ctcttgata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagacc 120
caaggaaaga ccctagagtg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tgctggctac 180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aaaattgggc 300

tacgatgata tctacgacga ctggtatttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag ccaaaacaac agcccatcg gtctatccac tggccctgt gtgtggagat 420
acaactggct cctcggtagc tctaggatgc ctggtcaagg gttatttccc tgagccagtg 480
accttgacct ggaactctgg atccctgtcc agtcatgtgc acaccttccc agctctcctg 540
cagtctggcc tctacacct cagcagctca gtgactgtaa ccacctggcc cagccagacc 600
atcacctgca atgtggccca cccggcaagc agcaccaaag tggacaagaa aattgagccc 660
agagggtccc caacacataa accctgtcct ccatgccag ctcctaacct ctgggtgga 720

ccatccgtct tcatcttccc tccaaagatc aaggatgtac tcatgatctc cctgagcccc 780
atggtcacgt gtgtggtggt ggatgtgagc gaggatgacc cagatgtcca tgtcagctgg 840
ttcgtgaaca acgtggaagt acacacagct cagacacaaa cccatagaga ggattacaac 900
agtactatcc gggtagctgac tgcctcccc atccagcacc aggactggat gagtggcaag 960
gagttcaaat gcaaggtcaa caacaagcc ctcccagcgc ccatcgagag aacctctca 1020
aaacccaaag ggccagtaag agctccacag gtatatgtct tgcctccacc agaagaagag 1080
atgactaaga aacaggtcac tctgacctgc atgatcacag acttcatgcc tgaagacatt 1140

tacgtggagt ggaccaacaa cgggcaaaca gagctaaact acaagaacac tgaaccagtc 1200

ctggactctg atggttctta cttcatgtac agcaagctga gagtggaaaa gaagaactgg 1260
 gtggaaagaa atagctactc ctgttcagtg gtccacgagg gtctgcacaa tcaccacacg 1320
 actaagagct tctcccggaac tccgggtaaa 1350

<210> 179

<211> 469

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 179

Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
 1 5 10 15

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

Pro Gly Thr Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Gln Gly Lys Thr Leu
 50 55 60

Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn
 65 70 75 80

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Lys Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr
 115 120 125

Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys
 130 135 140

Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr
 145 150 155 160

Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro
 165 170 175

Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Asp Val
 180 185 190

His Thr Phe Pro Ala Leu Leu Gln Ser Gly Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
195 200 205

Ser Val Thr Val Thr Thr Trp Pro Ser Gln Thr Ile Thr Cys Asn Val
210 215 220

Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg
225 230 235 240

Gly Ser Pro Thr His Lys Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Asn Leu
245 250 255

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val
260 265 270

Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
275 280 285

Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val His Val Ser Trp Phe Val Asn Asn Val
290 295 300

Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser
305 310 315 320

Thr Ile Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met
325 330 335

Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ala
340 345 350

Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Pro Val Arg Ala Pro
355 360 365

Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln
370 375 380

Val Thr Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr
385 390 395 400

Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Gln Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr
405 410 415

Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu
420 425 430

Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser

435	440	445	
Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser			
450	455	460	
Arg Thr Pro Gly Lys			
465			
<210>	180		
<211>	1407		
<212>	DNA		
<213>	Mus musculus		
<400>	180		
atgggatgga gctggacctt tctcttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag		60	
gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg ggacttcagt gaagatgtcc		120	
tgcaaggctt ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagacccaa		180	
ggaaagacc tagagtggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac		240	
cagaagtta agggaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg		300	
gagctccga gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaa attgggctac		360	
gatgatatct acgacgactg gtatttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcacctc		420	
tcctcagcca aaacaacagc cccatcggtc tatccactgg cccctgtgtg tggagataca		480	
actggctcct cggtgactct aggatgctg gtcaagggtt atttcctga gccagtgacc		540	
ttgacctgga actctggatc cctgtccagt gatgtgcaca ccttcccagc tctcctgag		600	
tctggcctct acaccctcag cagctcagt actgtaacca cctggcccag ccagaccatc		660	
acctgcaatg tggcccacc ggcaagcagc accaaagtgg acaagaaaat tgagcccaga		720	
gggtccccaa cacataaacc ctgtcctcca tgcccagctc ctaacctctt ggggtggacca		780	
tccgtcttca tcttccctcc aaagatcaag gatgtactca tgatctccct gagcccatg		840	
gtcacgtgtg tgggtgtgga tgtgagcgag gatgaccag atgtccatgt cagctggttc		900	
gtgaacaacg tggaagtaca cacagctcag acacaaacc atagagagga ttacaacagt		960	
actatccggg tggctcagtgc cctcccacac cagcaccagg actggatgag tggcaaggag		1020	
ttcaaatgca aggtcaacaa caaagccctc ccagcgccca tcgagagAAC catctcaaaa		1080	
cccaaagggc cagtaagagc tccacaggta tatgtcttgc ctccaccaga agaagagatg		1140	
actaagaaac aggtcactct gacctgcatt atcacagact tcattgcctga agacatttac		1200	
gtggagtgga ccaacaacgg gcaaacagag ctaaactaca agaacactga accagtcctg		1260	

gactctgatg gttcttactt catgtacagc aagctgagag tggaaaagaa gaactgggtg 1320
gaaagaaata gctactcctg ttcagtgggc cagagggtc tgcacaatca ccacagact 1380
aagagcttct cccggactcc gggtaaa 1407

<210> 181

<211> 214

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 181

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

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

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

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Leu Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210

<210> 182

<211> 645

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 182

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc 60
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa 240
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tticggaggg 300
gggaccaaac tggaataaaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctcccacta 360

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gtttag 645

<210> 183

<211> 234

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 183

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Cys Phe Gln

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

50 55 60
 Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser

 65 70 75 80
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr

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

 100 105 110
 Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

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

 130 135 140
 Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr

 145 150 155 160
 Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln

 165 170 175
 Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

 180 185 190
 Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg

 195 200 205
 His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro

 210 215 220
 Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

 225 230

 <210> 184
 <211> 705
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <400> 184

 atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60
 gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc 120

 atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 180

gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 240
 aggttcagt gtagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa 300
 gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tticggaggg 360
 gggaccaaac tggaataaaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctcccacta 420
 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540

aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 705

<210> 185

<211> 447

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 185

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val

100 105 110

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro

115 120 125

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

130 135 140

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

Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala
195 200 205

His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
210 215 220

Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
225 230 235 240

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr
245 250 255

Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
275 280 285

Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
290 295 300

Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
305 310 315 320

Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro
340 345 350

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

Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr

385 390 395 400
 Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
 405 410 415

Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
 420 425 430
 His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 186

<211> 1344

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 186

gaggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
 tcttgcgaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac 120
 caaggaaaga ccctagaatg gataggagaa attaataccta acagtgggtg tgctggctac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300
 tacgatgata tctacgaca ctggctactc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360
 gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgtctgcc 420
 caaactaact ccattggtgac cctgggatgc ctgggtcaagg gctatittccc tgagccagtg 480
 acagtgcact ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtc acaccttccc agctgtcctg 540
 cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600

gagaccgtca cctgcaacgt tgcccaccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660
 gtgccaggagg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
 ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
 tgtgttgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat 840
 gatgtggagg tgacacagc tcagacgcaa ccccgaggagg agcagttcaa cagcactttc 900
 cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttaaaa 960
 tgcagggtca acagtgcagc ttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaacaaa 1020

ggcagaccga aggtccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
 gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140

tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca 1200
 gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
 aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggcttcgaca accaccatac tgagaagagc 1320
 ctctccact ctctggtaa atga 1344

<210> 187

<211> 466

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 187

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

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

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

180 185 190
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
 195 200 205
 Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys
 210 215 220
 Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val
 225 230 235 240
 Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val
 245 250 255

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

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

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

Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His
435 440 445

Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
450 455 460

Gly Lys

465

<210> 188

<211> 1401

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 188

atgggatgga gctggacatt tctcttcttc ctgtcaggaa ctgcagggtg cctctctgag	60
gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc	120
tgcaaggctt ctggataaac attcaactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagaaccaa	180
ggaaagaccc tagaatggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac	240
cagaagtcca agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg	300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggctac	360
gatgatattc acgacgactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcacctgc	420
tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgcctcccaa	480
actaactcca tggatgacct gggatgcctg gtcaagggtc atttcctga gccagtgaca	540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgcctgcag	600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtccctt ccagcacctg gcccagcgag	660
accgtcacct gcaacgttgc ccaccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg	720
cccagggtat gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc	780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgtc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt	840
gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt ttagatgat	900
gtggagggtc acacagctca gacgcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc	960
tcagtcatgt aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc	1020
agggtcaaca gtgcagcttt ccctgcccc atcgagaaaa ccatctcaa aaccaaggc	1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat	1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccttg aagacattac tgtggagtgg	1200

cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
 ggctcttact tcattctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
 actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
 tccactctc ctggtaaatg a 1401

<210> 189

<211> 213

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 189

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

1 5 10 15

Asp Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile

20 25 30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Arg Ser Trp Ile Tyr

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser

165 170 175

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

180 185 190

Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe

195 200 205

Asn Arg Asn Glu Cys

210

<210> 190

<211> 642

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 190

caaattgttc tctcccagtc tccagcattc ctgtctgtat ctccagggga taaggtcaca 60

atgacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtttcagca gaagccagga 120

tcctcccca gatcctggat ttatgccaca tccaacctgg cttctggagt ccctggctgc 180

ttcagtgga gtgggtctgg gacctcttac tctctcaca tcagcagagt ggaggtgag 240

gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtgacc cactcacgtt cgggtgctggg 300

accaagctgg agctgaaacg ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc 360

agtgagcagt taacatctgg aggtgcctca gtcgtgtgct tcttgaacaa cttctacccc 420

aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggcagtgaac gacaaaatgg cgtcctgaac 480

agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg 540

accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg aggccactca caagacatca 600

acttcacca ttgtcaagag cttcaacagg aatgagtgtt ag 642

<210> 191

<211> 235

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 191

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

1 5 10 15

Val Ile Met Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Phe

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Tyr Ile His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser

50 55 60

Pro Arg Ser Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro

65 70 75 80

Gly Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile

85 90 95

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp

100 105 110

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

115 120 125

Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu

130 135 140

Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe

145 150 155 160

Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg

165 170 175

Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser

180 185 190

Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu

195 200 205

Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser

210 215 220

Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

225 230 235

<210> 192

<211> 708

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 192

atggattttc aagtgcagat ttccagcttc ctgctaataca gtgcttcagt cataatgtcc 60

agaggacaaa ttgttctctc ccagttctcca gcattctctgt ctgtatctcc aggggataag 120

gtcacaaatga ctgacagggc cagctcaagt ataagttaca tacactgggt tcagcagaag 180
ccaggatcct cccccagatc ctggatttat gccacatcca acctggcttc tggagtcctt 240
ggtcgcttca gtggcagtggt gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagagtggag 300
gctgaggatg ctgccactta ttactgccag cagtggagta gtgaccact cacgttcggt 360
gctgggacca agctggagct gaaacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca 420
ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgttctt gaacaacttc 480

taccccaaag acatcaatgt caagtggaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgctc 540
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccttc 600
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 660
acatcaactt cacccattgt caagagcttc aacaggaatg agtgtag 708

<210> 193

<211> 445

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 193

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Pro Gly Lys Ala Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

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

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

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

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

Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
385 390 395 400

Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
405 410 415

Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
420 425 430

His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 194

<211> 1338

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 194

gaagttcagc tgcaacagtc tggggcagac ctgtgtcagc caggggcctc agtcaaggtg 60

tctgtcacag ctcttggtt cgacattaag gactactata tacactggat gaaacagagg 120

cctgaccagg gcctggagtg gattggaagg gttgatcctg acaatggtga gactgaattt 180

gccccgaagt tccggggcaa ggccactttt acaacagaca catctccaa cacagcctac 240

ctacaactca gaggcctgac atctgaggac actgccatct attactgtgg gagagaagac 300

tacgatggta cctacacctg gtttccttat tggggccaag ggactctggt cactgtctct 360

gcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaaact 420

aactccatgg tgaccctggg atgcctggtc aagggtctatt tccctgagcc agtgacagtg 480

acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct 540

gacctctaca ctctgagcag ctgagtact gtcccctcca gcacctggcc cagcgagacc 600

gtcacctgca acgttgccca ccgcccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc 660

agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcac 720

ttcccccaa agcccaagga tgtgtcacc attactctga ctccaaagg cactgtgtt 780

gtggtagaca tcagcaagga tgatcccag gtccagtca gctggtttgt agatgatgtg 840

gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccg gaggagcagt tcaacagcac tttccgtca 900

gtcagtgaac ttccatcat gcaccaggac tggtcfaatg gcaaggagtt caaatgcagg 960

gtcaacagtg cagctttccc tgccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga 1020

ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa 1080

gtcagtcctga cctgcatgat aacagacttc ttcctgaag acattactgt ggagtggcag 1140
 tggaatgggc agccagcgga gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc 1200
 tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact 1260
 ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gaggcctctcc 1320

cactctcctg gtaaatga 1338

<210> 195

<211> 464

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 195

Met Lys Cys Ser Trp Val Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala

65 70 75 80

Pro Lys Phe Pro Gly Lys Ala Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn

85 90 95

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

100 105 110

Tyr Tyr Cys Gly Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro

165	170	175
Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr		
180	185	190
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val		
195	200	205
Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val		
210	215	220
Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg		
225	230	235
		240
Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser		
245	250	255
Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu		
260	265	270
Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro		
275	280	285
Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala		
290	295	300
Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val		
305	310	315
		320
Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe		
325	330	335
Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr		
340	345	350
Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile		
355	360	365
Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys		
370	375	380
Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp		
385	390	395
		400
Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp		
405	410	415

Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser
420 425 430

Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly
435 440 445

Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
450 455 460

<210> 196

<211> 1395

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 196

atgaaatgca gctgggtcat cttcttcttg atggcagtgg ttacaggggt caattcagaa 60
gttcagctgc aacagtctgg ggcagacctt gtgcagccag gggcctcagt caaggtgtcc 120
tgcacagctt ctggcttcga cattaaggac tactatatac actggatgaa acagaggcct 180

gaccagggcc tggagtggat tggagggtt gatcctgaca atggtgagac tgaatttgcc 240
ccgaagtacc cgggcaaggc cacttttaca acagacacat cctccaacac agcctaccta 300
caactcagag gcctgacatc taggacact gccatctatt actgtgggag agaagactac 360
gatggtacct acacctgttt tccttattgg ggccaaggga ctctggtcac tgtctctgca 420
gccaaaacga ccccccatc tgtctatcca ctggccctg gatctgctgc ccaaactaac 480
tccatggtga ccctgggatg cctggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc 540
tggaaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac 600

ctctacactc tgagcagetc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag cgagaccgtc 660
acctgcaacg ttgccacccc ggccagcagc accaagggtg acaagaaaat tgtgccagg 720
gattgtggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc 780
cccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgttgtg 840
glagacatca gcaaggatga tcccagggtc cagttcagct gggttgtaga tgatgtggag 900
gtgcacacag ctgagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc 960
agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttaa atgcagggtc 1020

aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg 1080
aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc 1140
agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtgg 1200

aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct 1260
tacttcatct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc 1320
acctgtcttg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctccac 1380
tctcctggta aatga 1395

<210> 197

<211> 214

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 197

Asp Leu Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Phe Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asn Tyr Ser Leu Thr Ile Thr Asn Leu Glu Gln

65 70 75 80

Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile

130 135 140

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

145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser

165 170 175

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

180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210

<210> 198

<211> 645

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 198

gatctccaga tgacacagac tacttcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60

atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gatggaactg ttaagctcct gatcttctac acatcaacat tacagtcagg agtcccatcg 180

aggttcagtg gcagtgggtc tggaacaaat tattctctca ccattaccaa cctggagcaa 240

gatgatgctg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggaataaaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatecat cttccacca 360

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420

cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480

aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645

<210> 199

<211> 234

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 199

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln

1 5 10 15

Gly Ser Arg Cys Asp Leu Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser

20 25 30

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

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

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

 Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 180 185 190
 Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 195 200 205
 His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 210 215 220
 Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230
 <210> 200
 <211> 705
 <212>
 > DNA
 <213> Mus musculus
 <400> 200
 atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgctct gttttcaagg ttccagatgt

60

gatctccaga tgacacagac tacttcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 120
atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 180
gatggaactg ttaagctcct gatcttctac acatcaacat tacagtcagg agtcccatcg 240
aggttcagtg gcagtggtgc tggaaacaaat tattctctca ccattacaa cctggagcaa 300
gatgatgctg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg 360
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctccccacca 420

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gtttag 705

<210> 201

<211> 447

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 201

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

1	5	10	15
Ser	Val	Lys	Met
Ser	Cys	Lys	Ala
Ser	Gly	Tyr	Thr
Phe	Thr	Asp	Tyr
20	25	30	
Asn	Met	His	Trp
Met	Lys	Gln	Asn
Gln	Gly	Lys	Ser
Leu	Glu	Trp	Ile
35	40	45	
Gly	Glu	Ile	Asn
Pro	Asn	Ser	Gly
Gly	Gly	Ser	Gly
Tyr	Asn	Gln	Lys
Phe	50	55	60
Lys	Gly	Lys	Ala
Thr	Leu	Thr	Val
Asp	Lys	Ser	Ser
Ser	Thr	Ala	Tyr
65	70	75	80
Met	Glu	Leu	Arg
Ser	Leu	Thr	Ser
Glu	Asp	Ser	Ala
Val	Tyr	Tyr	Cys
85	90	95	
Ala	Arg	Leu	Gly
Tyr	Tyr	Gly	Asn
Tyr	Glu	Asp	Trp
Tyr	Phe	Asp	Val
100	105	110	
Trp	Gly	Ala	Gly
Thr	Thr	Val	Thr
Val	Ser	Ser	Ala
Lys	Thr	Thr	Pro
115	120	125	

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

130 135 140

Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

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

180 185 190

Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala

195 200 205

His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp

210 215 220

Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val

225 230 235 240

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr

245 250 255

Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu

260 265 270

Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln

275 280 285

Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser

290 295 300

Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys

305 310 315 320

Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro

340 345 350

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

355 360 365

Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn

370	375	380	
Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr			
385	390	395	400
Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn			
405	410	415	
Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu			
420	425	430	
His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys			
435	440	445	
<210> 202			
<211> 1344			
<212> DNA			
<213> Mus musculus			
<400> 202			
gaggtccagt tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg	60		
tcctgcaagg ctcttgata cacattcact gactacaaca tgcactggat gaagcagaac	120		
caaggaaaga gcctagagtg gataggagag attaatccta acagtgggtg ttctggttac	180		
aaccagaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac	240		
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc	300		
tactatggta actacgagga ctggtatttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc	360		
gtctcctctg caaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc	420		
caaactaact ccattggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg	480		
acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtg acaccttccc agctgtcctg	540		
cagtctgacc tctacactct gacgagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc	600		
gagaccgtca cctgcaacgt tgcccaccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt	660		
gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc	720		
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg	780		
tgtgttgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat	840		
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgaggagg agcagttcaa cagcactttc	900		
cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa	960		
tgcagggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaacaaa	1020		

ggcagaccga aggcctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctgagcccat catggacaca 1200
gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260

aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
ctctcccaact ctcttggtaa atga 1344

<210> 203

<211> 466

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 203

Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ser Gly

1 5 10 15

Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys

20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe

35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Met Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro

165 170 175

Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val

180 185 190

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

195 200 205

Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys

210 215 220

Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val

225 230 235 240

Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val

245 250 255

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

260 265 270

Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp

275 280 285

Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His

290 295 300

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

305 310 315 320

Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

325 330 335

Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu

340 345 350

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr

355 360 365

Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu

370 375 380

Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp

385 390 395 400

Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile

405	410	415	
Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln			
420	425	430	
Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His			
435	440	445	
Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro			
450	455	460	
Gly Lys			
465			
<210> 204			
<211> 1401			
<212> DNA			
<213> Mus musculus			
<400> 204			
atgggatgga gctggacctt tctcttcttc ctgtcaggaa cttcgggtgt cctctctgag	60		
gtccagtgtc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc	120		
tgcaaggctt ctggatacac attcactgac tacaacatgc actggatgaa gcagaaccaa	180		
ggaaagagcc tagagtggat aggagagatt aatcctaaca gtggtgggtc tggttacaac	240		
cagaagtcca aaggcaagcc cacattgact gtagacaagt cctccagcac agcctacatg	300		
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggctac	360		
tatggttaact acgaggactg gtatttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcacctgc	420		
tcctctgcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgetgcccac	480		
actaactcca tggtagacct gggatgcctg gtcaagggtt atttcctga gccagtgaca	540		
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag	600		
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtccctt ccagcacctg gccacgcgag	660		
accgtcacct gcaacgttgc ccaccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg	720		
cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacgtcc cagaagtatc atctgtcttc	780		
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgtc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt	840		
gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt ttagatgat	900		
gtggaggtgc acacagctca gacgcaacc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc	960		
tcagtcagtg aatttccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc	1020		

agggtcaaca gtgcagcttt cctgcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc 1080
 agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat 1140
 aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccttg aagacattac tgtggagtgg 1200
 cagtggaaatg ggagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
 ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
 actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380

tcccactctc ctggtaaag a 1401

<210> 205

<211> 215

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 205

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser

115 120 125

Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser
180 185 190

Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210 215

<210> 206

<211> 645

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 206

cagattgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60
atgacctgca gggccagctc aagtgttaact tccagttact tgaactggta ccagcagaag 120

ccaggatctt ccccaaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc aggagtccca 180
gtctgcttca gtggcagtggt gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagtgtggag 240
gctgaggatg ctgccactta ttactgccag cagtatgatt ttttcccatc gacgttcggt 300
ggaggcacca agctggaaat caagcgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca 360
ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 420
taccctaaag acatcaatgt caagtgggaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgctc 480
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcacccctc 540

acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 600
acatcaactt caccatcgt caagagcttc aacaggaatg agtgt 645

<210> 207

<211> 237

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 207

Met Asp Ser Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Leu
1 5 10 15

Val Lys Met Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile

20 25 30
 Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser

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

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

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

 225 230 235

<210> 208

<211> 711

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 208

atggattctc aagtgcagat tttcagcttc cttctaataca gtgccttagt caaaatgtcc	60
agaggacaga ttgttctcac ccagttctcca gcaatcatgt ctgcatctcc aggggagaag	120
gtcaccatga cctgcagggc cagctcaagt gtaacttcca gttacttgaa ctggtaccag	180
cagaagccag gatcttcccc caaactctgg atttatagca catccaacct ggcttcagga	240
gtcccagctc gcttcagtgg cagtgggtct gggacctctt actctctcac aatcagcagt	300

gtggaggctg aggatgctgc cacttattac tgccagcagt atgatttttt cccatcgacg	360
ttcggtggag gcaccaagct ggaaatcaag cgggctgatg ctgcaccaac tgtatccatc	420
ttccaccat ccagtgagca gttaacatct ggagggtgcct cagtcgtgtg cttcttgaac	480
aacttctacc ccaaagacat caatgtcaag tggaagattg atggcagtga acgacaaaat	540
ggcgctctga acagttggac tgatcaggac agcaaagaca gcacctacag catgagcagc	600
accctcacgt tgaccaagga cgagtatgaa cgacataaca gctatacctg tgaggccact	660
cacaagacat caacttcacc catcgtaag agcttcaaca ggaatgagtg t	711

<210> 209

<211> 445

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 209

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Glu Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro

195 200 205

Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly

210 215 220

Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile

225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys

245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln

260 265 270

Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln

275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu

290 295 300

Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg

305 310 315 320

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

325 330 335

Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro

340 345 350

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

355	360	365	
Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln			
370	375	380	
Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly			
385	390	395	400
Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu			
405	410	415	
Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn			
420	425	430	
His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys			
435	440	445	
<210> 210			
<211> 1335			
<212> DNA			
<213> Mus musculus			
<400> 210			
gaggtccagc tgcaacaatc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagatg			60
tcctgtaagg ctcttgata cacattcact gactactaca tgaactgggt gaagcagagc			120
catggagaga gccttgagtg gattggagat attaatcctt acaacgatga tactacctac			180
aaccacaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccaa cacagcctac			240
atgcagctca acagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagagacg			300
gccgttatta ctacgaatgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctec			360
tcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat cactggccc ctggatctgc tgcccaaact			420
aactccatgg tgacctggg atgcctggtc aagggtatt tccctgagcc agtgacagtg			480
acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct			540
gacctctaca ctctgagcag ctcaagtact gtcccctcca gcacctggcc cagcgagacc			600
gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc			660
agggtattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcac			720
ttccccccaa agcccaagga tgtgtctacc attactctga ctccaaaggt cacgtgtgtt			780
gtggtagaca tcagcaagga tgatcccag gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg			840
gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccgaggaggacagt tcaacagcac tttccgctca			900

gtcagtgaaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagt t caaatgcagg 960
gtcaacagtg cagctttccc tgcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga 1020
ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa 1080
gtcagttctga cctgcatgat aacagacttc ttcctgaag acattactgt ggagtggcag 1140

tggaatgggc agccagcgga gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc 1200
tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact 1260
ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gacccctctcc 1320
cactctctctg gtaaa 1335

<210> 211

<211> 464

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 211

Met Gly Trp Asn Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
1 5 10 15

Val Tyr Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Glu Ser Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn
65 70 75 80

His Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp
115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr
130 135 140

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

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

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

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

385						390						395						400
Asn	Gly	Gln	Pro	Ala	Glu	Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr	Gln	Pro	Ile	Met	Asp			
					405						410						415	
Thr	Asp	Gly	Ser	Tyr	Phe	Ile	Tyr	Ser	Lys	Leu	Asn	Val	Gln	Lys	Ser			
					420						425						430	
Asn	Trp	Glu	Ala	Gly	Asn	Thr	Phe	Thr	Cys	Ser	Val	Leu	His	Glu	Gly			
					435						440						445	
Leu	His	Asn	His	His	Thr	Glu	Lys	Ser	Leu	Ser	His	Ser	Pro	Gly	Lys			
					450						455						460	

<210> 212

<211> 1392

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 212

atgggatgga actggatctt tctcttcctc ttgtcaggaa ctgcagggtg ctactctgag	60
gtccagctgc aacaatctgg acctgagctg gtgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc	120
tgtaaaggctt ctggatacac attcactgac tactacatga actgggtgaa gcagagccat	180
ggagagagcc ttgagtggat tggagatatt aatccttaca acgatgatac tacctacaac	240
cacaagtcca agggcaaggc cacattgact gtagacaaat cctccaacac agcctacatg	300
cagctcaaca gcttgacatc tgaggactct gcagttctatt actgtgcaag agagacggcc	360

gttattacta cgaatgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctctctca	420
gccaaaaacga caccctccatc tgtctatcca ctggccccctg gatctgctgc ccaaactaac	480
tccatggtga ccttgggatg cctggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc	540
tggaaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagttctgac	600
ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc ccttcagca cctggcccag cgagaccgtc	660
acctgcaacg ttgccaccc ggccagcagc accaaggtgg acaagaaaat tgtgccagg	720
gatttgtgtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tateatctgt cttcatcttc	780

cccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgttgtg 840
gtagacatca gcaaggatga tcccagggtc cagttcagct ggttttgtaga tgatgtggag 900
gtgcacacag ctgagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc 960
agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc 1020

aacagtgcag ctttcctgc ccccatcgag aaaacatct ccaaaaccaa aggcagaccg 1080
aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc 1140
agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtgg 1200

aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct 1260
tacttcatct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc 1320
acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctccac 1380
tctcctggta aa 1392

<210> 213

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 213

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

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

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

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

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

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 214

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<220><221> misc_feature

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 214

gacatccagc tgacccagag cccagcttc ctttcgcat ccgttggtga ccgagtaaca 60

atcacatgcc gcgcctcacc ttcagttaca tcttcttacc ttaattggta tcaacaaaaa 120

ccaggaaaag cacctaaact tcttatatac tctacatcta atctcgcatc aggagttccc 180

tctcgatttt caggatctgg atcaggcaca gaatttacac ttactatata atcactccaa 240

ccagaagact tcgccactta ttactgccaa caatacgatt ttttccaag cacattcgga 300

ggaggtacaa aagtagaaat caagcgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg cctccaatc gggtactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctcg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag 600

ggcctgagct cgcccgctac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 215

<211> 237

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 215

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala

165 170 175

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

180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
 195 200 205
 Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
 210 215 220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 216

<211> 711

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<220><221> misc_feature

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 216

atggacatga gggccccgc tcagctcctg gggctcctgc tactctggct cccaggtgcc 60

agatgtgaca tccagctgac ccagagcccc agcttccttt ccgcatccgt tggtgaccga 120

gtacaatca catgccgcgc ctcatcttca gttacatctt cttatcttaa ttggtatcaa 180

caaaaaccag gaaaagcacc taaacttctt atatactcta catctaactc cgcacagga 240

gttcctctc gattttcagg atctggatca ggcacagaat ttacacttac tatatcatca 300

ctccaaccag aagacttcgc cacttattac tgccaacaat acgatttttt tccaagcaca 360

ttcggaggag gtacaaaagt agaaatcaag cgtacgggtg ctgcaccatc tgtcttcac 420

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 480

aacttctatc ccagagaggg caaagtacag tggaagggtg ataacgcct ccaatcgggt 540

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 600

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 660

catcagggcc tgagctcgcc cgtcaciaag agcttcaaca ggggagagtg t 711

<210> 217

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 217

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys

210 215 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val

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

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

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

 405 410 415
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445
 <210> 218
 <211> 1341
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide

<220><221> misc_feature

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 218

gaggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtcaagaaac ctggagcaag cgtaaaggtt 60

agttgcaaag catctggata cacatttacc gactactaca tgaattgggt acgacaagcc 120

cctggacaaa gacttgaatg gatgggagac attaacctt ataacgacga cactacatac 180

aatcataaat ttaaaggaag agttacaatt acaagagata catccgcac aaccgcctat 240

atggaacttt cctcattgag atctgaagac actgctgttt attactgtgc aagagaaact 300

gccgttatta ctactaacgc tatggattac tggggtaag gaaccactgt taccgtctct 360

agtgcctcca ccaagggccc atcggctctt ccctggcgc cctgctccag gagcacctcc 420

gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480

tcgtggaact caggcgctct gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc 540

tcaggactct actccctcag cagcgtgggt accgtgccct ccagcaactt cggcacccag 600

acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag 660

cgcaaatgtt gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc 720

ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 780

tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc 900

cgtgtggtea gcgtctcac cgttgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaaacaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtea gctgacctg cctggtcaaa ggtttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctccat gctggactcc 1200

gacggctctt ttttctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 219

<211> 466

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 219

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe

35 40 45

Thr Asp Tyr Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu

50 55 60

Glu Trp Met Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

165 170 175

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

180 185 190

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

195 200 205

Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn

210 215 220

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

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

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

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

<210> 220

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<220><221> misc_feature

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 220

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag	60
gtgcagctgg tgcagagcgg cgccgaggtc aagaaacctg gagcaagcgt aaaggttagt	120
tgcaaagcat ctggatacac atttaccgac tactacatga attgggtacg acaagcccct	180
ggacaaagac ttgaatggat gggagacatt aacccttata acgacgacac tacatacaat	240
cataaattta aaggaagagt tacaattaca agagatacat ccgcatcaac cgcttatatg	300
gaactttcct cattgagatc tgaagacact gctgtttatt actgtgcaag agaaactgcc	360
gttattacta ctaacgctat ggattactgg ggtcaaggaa ccactgttac cgtctctagt	420
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag	480
agcacagcgg cctgggctg cctggtaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgctg	540
tggaaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtctca	600
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc	660
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc	720
aatgttgtg tcgagtgccc accgtgcca gcaccactg tggcaggacc gtcagtcttc	780
cttttcccc caaaaccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc	840
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactgta cgtggacggc	900
gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt	960
gtggtcagcg tctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc	1020
aaggtctcca acaaaggcct ccagcccc atcgagaaaa ccatctcaa aaccaaggga	1080
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac	1140
caggtcagcc tgacctgct ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatcg cgtggagtgg	1200
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac	1260
ggctcttct tctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcagggaac	1320
gtcttctcat gtcctgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacga gaagacctc	1380

tcctgtctc cgggtaaa

1398

<210> 221

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 221

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Thr Ile Ser Ser Asn

20 25 30

His Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

180 185 190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195 200 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 222
<211> 645
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polynucleotide
<220><221> misc_feature
<223> Humanized Antibody Sequence
<400> 222

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctctcagcat ccgtaggcga tagagttaca 60
ataacatgca gcgtatcatc aactatatca tcaaatcatc ttcattgggt ccaacagaaa 120
cccggaag caccataatc acttatatac ggcacatcaa atctcgcatc aggcgttcct 180

tcaagatfff caggctctgg ctccagcacc gactttactc ttacaatatc ctccctccaa 240
cccgaagact tcgcaacctt ttactgtcaa caatggctct catatccact cacatttggc 300
ggcggcacia aagtagaaat taaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttccc 360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
tatcccagag aggccaaagt acagtgggag gtggataacg cctccaatc gggtactcc 480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg 540
acgtgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag 600

ggcctgagct cgcccgctcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 223
<211> 237
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<220><221> MISC_FEATURE
<223> Humanized Antibody Sequence
<400> 223

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
20 25 30
Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser
35 40 45
Ser Thr Ile Ser Ser Asn His Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60
Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
65 70 75 80
Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95
Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
100 105 110
Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125
Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
130 135 140
Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
145 150 155 160
Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
165 170 175
Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
180 185 190
Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
195 200 205
Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
210 215 220
Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235
<210> 224

<211> 711

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<220><221> misc_feature

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 224

```
atggacatga gggccccgc tcagtcctg gggctcctgc tactctggct ccgaggtgcc      60
agatgtgaca tccagatgac ccagctccca tcctccctct cagcatccgt aggcgataga    120
gttacaataa catgcagcgt atcatcaact atatcatcaa atcatcttca ttggttccaa    180

cagaaacccg gcaaagcacc taaatcactt atatacggca catcaaactt cgcacacaggc    240
gttccttcaa gattttcagg ctctggctca ggcaccgact ttactcttac aatatacctcc    300
ctccaacccg aagacttcgc aacctattac tgtcaacaat ggtcctcata tccactcaca    360
tttggcggcg gcacaaaagt agaaattaaa cgtacggtgg ctgcaccatc tgtcttcac    420
ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat    480
aacttctatc ccagagaggg caaagtacag tggaagggtg ataacgcct ccaatcgggt    540
aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc    600

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aacacaaaag tctacgcctg cgaagtcacc    660
catcagggcc tgagctcgcc cgtcaciaag agcttcaaca ggggagagtg t              711
```

<210> 225

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 225

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1           5           10           15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Phe Asn Ile Lys Asp Phe

                20           25           30
Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
```

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

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

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

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

 275 280 285

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

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

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

450

<210> 226

<211> 1353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 226

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctgactt caacattaaa gacttctatc tacactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gattggaagg attgatcctg agaatggtga tactttatat 180

gacccgaagt tccaggacaa ggtcaccatg accacagaca cgtccaccag cacagcctac 240

atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaggcg 300
gattatttcc acgatgttac ctctactggt tacttcgatg tctggggccg tggcacctg 360
gtcacctgtc ctagtcctc caccaagggc ccacgggtct tccccctggc gccctgctcc 420
aggagcacct ccgagagcac agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480

ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgtc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccagct 540
gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcaac 600
ttcggcacc agacctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 660
aagacagttg agcgcaaatg ttgtgtcgag tgcccaccgt gccagcacc acctgtggca 720
ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa cccaaggaca cctcatgat ctcccgacc 780
cctgaggta cgtgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accccgaggt ccagttcaac 840
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaaa agccacggga ggagcagttc 900

aacagcacgt tccgtgtggt cagcgtctc accgttgtgc accaggactg gctgaacggc 960
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa ggctctccag ccccatcga gaaaaccatc 1020
tccaaaacca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca cctgcccc atccccggag 1080
gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgctgtgca aaggcttcta cccagcgac 1140
atgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacacctccc 1200
atgtggact ccgacggctc cttcttctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1260
tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatcatg aggtctgca caaccactac 1320

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 1353

<210> 227

<211> 470

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 227

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Phe Asn Ile
35 40 45

Lys Asp Phe Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp
65 70 75 80

Pro Lys Phe Gln Asp Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser
85 90 95

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr
115 120 125

Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135 140

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
145 150 155 160

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
165 170 175

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

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
195 200 205

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
210 215 220

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
225 230 235 240

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
245 250 255

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
260 265 270

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

275 280 285
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 290 295 300
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 305 310 315 320
 Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 325 330 335
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 340 345 350

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

 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 420 425 430
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 435 440 445
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 450 455 460
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470
 <210> 228
 <211> 1410
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <220><221> misc_feature

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 228

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccaactccgag	60
gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgagggtg aagaagcctg gggcctcagt gaaggtctcc	120
tgcaaggctt ctgacttcaa cattaagac ttctatctac actgggtgcg acaggcccct	180
ggacaagggc ttgagtggat tggaaggatt gatcctgaga atggtgatac tttatatgac	240
ccgaagtcc aggacaaggt caccatgacc acagacacgt ccaccagcac agcctacatg	300
gagctgagga gcctgagatc tgacgacacg gccgtgtatt actgtgcgag agaggcggat	360
tatttccacg atggtacctc ctactggtac ttcatgtct ggggccgtgg caccctggtc	420
accgtctcta gtgcctccac caagggccca tcggtcttcc ccctggcgcc ctgctccagg	480
agcacctccg agagcacagc ggccctgggc tgcttggta aggactactt cccgaaccg	540
gtgacgggtg ctggaactc aggcgctctg accagcggcg tgcacacctt cccagctgtc	600
ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcaacttc	660
ggcaccaga cctacacctg caacgtagat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag	720
acagttgagc gcaaagtgtg tgtcgagtgc ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga	780
ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct	840
gaggtcacgt gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaactgg	900
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cacgggagga gcagttaac	960
agcacgttcc gtgtggtcag cgtcctcacc gttgtgcacc aggactggct gaacggcaag	1020
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc	1080
aaaaccaaag ggcagcccc agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag	1140
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc	1200
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac acctcccatg	1260
ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg	1320
cagcagggga acgtcttctc atgtccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg	1380
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa	1410

<210> 229

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 229

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

1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile

20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

35 40 45
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu

65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr

85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro

100 105 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr

115 120 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys

130 135 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu

145 150 155 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser

165 170 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala

180 185 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe

195 200 205
Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 230

<211> 639

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<220><221> misc_feature

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 230

gacatccagt tgaccacgtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtatcagca aaaaccaggg 120

aaagccccta agctcctgat ctatgccaca tccaacctgg cttctggggg cccatcaagg 180

ttcagcggca gtggatctgg gacagaattc actctcaca tcagcagcct gcagcctgaa 240

gattttgcaa cttattactg tcagcagtgg agtagtgacc cactcacgtt cggcggaggg 300

accaaggtgg agatcaaacg tacggtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 360

gatgagcagt tgaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 420

agagaggcca agtacagtg gaaggtggat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag 480

agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 540

agcaaagcag actacagaaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcacca tcagggcctg 600

agctcgcccc tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt 639

<210> 231

<211> 235

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 231

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
50 55 60

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
65 70 75 80

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp
100 105 110

Ser Ser Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
130 135 140

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
145 150 155 160

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
165 170 175

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
180 185 190

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
195 200 205

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
210 215 220

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 232

<211> 705

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<220><221> misc_feature

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 232

atggacatga gggccccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60
 agatgtgaca tccagttgac ccagcttcca tccttcctgt ctgcatctgt aggagacaga 120
 gtcaccatca cttgcagggc cagctcaagt ataagttaca tacactggta tcagcaaaaa 180
 ccagggaag ccctaagct cctgatctat gccacatcca acctggcttc tggggccca 240

tcaagttca gggcagtg atctgggaca gaattcactc tcacaatcag cagcctgcag 300
 cctgaagatt ttgcaactta ttactgtcag cagtggagta gtgaccact cacgttcggc 360
 ggagggacca aggtggagat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttccc 420
 ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataactc 480
 tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg cctccaatc gggttaactc 540
 caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg 600
 acgtgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 660

ggcctgagct cgcccgctac aaagagcttc aacaggggag agtgt 705

<210> 233

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 233

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Ile Lys Asp Tyr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

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

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 234

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<220><221> misc_feature

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 234

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggatt cgacattaag gactactata tacactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatcggaagg gttgatcctg acaatggtga gactgaattt 180

gccccgaagt tcccgggcaa ggtcaccatg accacagaca cgtccatcag cacagcctac 240

atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaagac 300

tacgatggta cctacacctg gtttccttat tggggccaag ggactctggt caccgtctct 360

agtgccctca ccaagggccc atcggctctt ccctggcgc cctgctccag gagcacctcc 420

gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480

tcgtggaact caggcgctct gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc 540

tcaggactct acicccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcaactt cggcacccag 600
 acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag 660
 cgcaaatgtt gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc 720
 ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 780
 tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac 840
 ggcggtggagg tgcataatgc caagacaaaag ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgttgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
 tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaaacaaaa 1020
 gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
 aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctcccat gctggactcc 1200
 gacggctcct tcttctctta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260
 aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 235

<211> 466

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 235

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Ile

35 40 45

Lys Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala

65 70 75 80

Pro Lys Phe Pro Gly Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ile Ser
85 90 95

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro
115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
130 135 140

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
145 150 155 160

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
165 170 175

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
180 185 190

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
195 200 205

Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
210 215 220

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
225 230 235 240

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
245 250 255

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
260 265 270

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
275 280 285

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
290 295 300

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
305 310 315 320

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

325 330 335
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 340 345 350

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 370 375 380

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
 405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450 455 460

Gly Lys

465

<210> 236

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<220><221> misc_feature

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 236

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc cactccgag	60
gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgagggtg aagaagcctg gggcctcagt gaaggtctcc	120
tgcaaggctt ctggattcga cattaaggac tactatatac actgggtgcg acaggccct	180
ggacaagggc ttgagtggat cggaaggggtt gatcctgaca atggtgagac tgaatttgcc	240
ccgaagtcc cgggcaaggt caccatgacc acagacacgt ccatcagcac agcctacatg	300

gagctgagca ggctgagatc tgacgacacg gccgtgtatt actgtgagag agaagactac 360

gatggtacct acacctggtt tctttattgg ggccaaggga ctctggtcac cgtctctagt 420

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 480

agcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgctg 540

tggaaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtctca 600

ggactctact cctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 660

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 720

aaatgttgtg tcgagtgcc accgtgccca gcaccactg tggcaggacc gtcagtcttc 780

ctcttcccc caaaacccaa ggacacctc atgatctccc ggacctga ggtcacgtgc 840

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactgta cgtggacggc 900

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 960

gtggtcagcg tctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 1020

aaggtctcca acaaaggcct cccagcccc atcgagaaaa ccatctcaa aaccaaagg 1080

cagccccgag aaccacaggt gtacacctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1140

caggtcagcc tgacctgct ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatgc cgtggagtgg 1200

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctccatgct ggactccgac 1260

ggctcttct tctctacag caagtcacc gtggacaaga gcaggtggca gcagggaac 1320

gtcttctcat gtcctgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacagca gaagagcctc 1380

tccctgtctc cgggtaaa 1398

<210> 237

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 237

Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 238

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 238

Gln Gln Trp Thr Thr Thr Tyr Thr

1 5

<210> 239

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 239

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 240

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 240

Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser

1 5

<210> 241

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 241

Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr

1 5

<210>

> 242

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 242

Lys Ala Ser Gln Asp Val Phe Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 243

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 243

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr

1 5

<210> 244

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 244

Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 245

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 245

Asp Tyr Asn Met His

1 5

<210> 246

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 246

Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 247

<211> 14

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 247

Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 248

<211> 5
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 248
 Asp Tyr Asn Met His
 1 5

<210> 249
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 249

Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 250
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 250

Leu Val Tyr Asp Gly Ser Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10

<210> 251
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 251
 Asp Tyr Asn Met His
 1 5

<210> 252
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 252

Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Gln Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 253

<211> 14

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 253

Leu Gly Tyr Val Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 254

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 254

Asp Tyr Asn Met His

1 5

<210> 255

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 255

Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 256

<211> 14

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 256

Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 257

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 257

Asp Tyr Asn Met His

1 5

<210> 258

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 258

Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 259

<211> 14

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 259

Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 260

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 260

Asp Tyr Asn Met His

1 5

<210> 261

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 261

Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 262

<211> 14

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 262

Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 263

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 263

Asp Tyr Asn Met His

1 5

<210> 264

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 264

Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 265

<211> 14

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 265

Leu Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 266

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 266

Asp Tyr Tyr Ile His

1 5

<210> 267

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 267

Arg Ile Asp Pro Asp Asn Gly Glu Ser Thr Tyr Val Pro Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 268

<211> 13

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 268

Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Ala Val Asp Tyr

1 5 10

<210> 269

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 269

Asp Tyr Ile Met His

1 5

<210> 270

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 270

Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 271

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 271

Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 272

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 272

Asp Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 273

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 273

Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ile Ile Tyr Asp Pro Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 274

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 274

Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr

1 5 10

<210> 275

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 275

Arg Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met His

1 5 10

<210> 276

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 276

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 277

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 277

Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr

1 5

<210> 278

<211> 12

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 278

Ser Val Ser Ser Thr Ile Ser Ser Asn His Leu His

1 5 10

<210> 279

<

211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 279

Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 280

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 280

Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 281

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 281

Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile His

1 5 10

<210> 282

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 282

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 283

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 283

Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr

1 5
 <210> 284
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 284
 Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10
 <210> 285
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 285

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5
 <210> 286
 <211> 9
 <212>
 > PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 286

Gln Gln Tyr Asp Phe Phe Pro Ser Thr

1 5
 <210> 287
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 287

Asp Tyr Phe Ile His

1 5
 <210> 288
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 288

Arg Leu Asp Pro Glu Asp Gly Glu Ser Asp Tyr Ala Pro Lys Phe Gln

1 5 10 15

Asp

<210> 289

<211> 12

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 289

Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Phe Phe Pro Tyr

1 5 10

<210> 290

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 290

Asp Phe Tyr Leu His

1 5

<210> 291

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 291

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

1 5 10 15

Asp

<210> 292

<211> 16

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400>

> 292

Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 293

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 293

Asp Tyr Tyr Ile His

1 5

<210> 294

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 294

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

1 5 10 15

Gly

<210> 295

<211> 12

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 295

Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr

1 5 10

<210> 296

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 296

Asp Tyr Tyr Met Asn

1 5

<210> 297

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 297

Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 298

<211> 11

<212> PRT

<213>

> Mus musculus

<400> 298

Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp

1 5 10

<210> 299

<211> 130

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 299

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Met Leu Ile Ser Val Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

Met Ala Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asn Leu His Trp Ser Gln Gln Lys Ser Gly

50 55 60

Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln

100 105 110

Gln Trp Thr Thr Thr Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Leu

115

120

125

Lys Arg

130

<210> 300

<211> 390

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 300

atggattttc aggtgcagat tttcagcttc atgctaata gtgtcacagt catattgtcc 60

agtggagaaa ttgtgctcac ccagctctca gcactcatgg ctgcatctcc aggggagaag 120

gtcaccatca cctgcagtgt cagctcgagt ataagttcca gcaacttaca ctggtcccag 180

cagaagtcag gaacctcccc caaactctgg atttatggca catccaacct tgcttctgga 240

gtccctgttc gcttcagtg cagtggatct gggacctctt attctctcac aatcagcagc 300

atggaggctg aagatgctgc cacttattac tgtaaacagt ggactactac gtatacgttc 360

ggatcgggga ccaagctgga gctgaaacgt 390

<210> 301

<211> 141

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 301

Met Gly Trp Asn Trp Ile Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

Lys Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu

50

55

60

Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Asp Asn Gly Glu Ser Thr Tyr Val

65

70

75

80

Pro Lys Phe Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn

85 90 95
Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile
100 105 110
Tyr Tyr Cys Gly Arg Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Ala Val
115 120 125
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135 140
<210>
302
<211> 423
<212> DNA
<213> Mus musculus
<400> 302
atgggatgga actggatcat cttcttcctg atggcagtgg ttacaggggt caattcagag 60
gtgcagttgc ggcagtctgg ggcagacctt gtgaagccag gggcctcagt caagttgtcc 120
tgcacagctt ctggcttcaa cattaagac tactatatac actgggtgaa gcagaggcct 180
gaacagggcc tggagtggat tggaaggatt gatcctgata atggtgaaag tacatatgtc 240
ccgaagttcc agggcaaggc cactataaca gcagacacat catccaacac agcctaccta 300
caactcagaa gcctgacatc tgaggacact gccatctatt attgtgggag agaggggctc 360

gactatggtg actactatgc tgtggactac tggggtcaag gaacctcggt cacagtctcg 420
agc 423
<210> 303
<211> 130
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<220><221> MISC_FEATURE
<223> Humanized Antibody Sequence
<400> 303
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15
Leu Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe
20 25 30

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

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

Lys Arg

130

<210> 304

<211> 390

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<220><221> misc_feature

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 304

atggatatgc gcgtgccggc gcagctgctg ggctgtctgc tgctgtggct gccgggcgcg 60
 cgctgcgata ttacgtgac ccagagcccg agctttctga gcgcgagcgt gggcgatcgc 120
 gtgaccatta cctgcagcgt gagcagcagc attagcagca gcaacctgca ttggtatcag 180
 cagaaaccgg gcaaagcgcc gaaactgctg atttatggca ccagcaacct ggcgagcggc 240
 gtgccgagcc gctttagcgg cagcggcagc ggcaccgaat ttaccctgac cattagcagc 300
 ctgcagccgg aagattttgc gacctattat tgccagcagt ggaccaccac ctataccttt 360
 ggccagggca ccaaactgga aattaaacgt 390

<210> 305

<211> 141

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 305

Met Asp Trp Thr Trp Ser Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Pro Thr Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile

35 40 45

Lys Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Asp Asn Gly Glu Ser Thr Tyr Val

65 70 75 80

Pro Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser

85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Ala Val

115 120 125

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

130 135 140

<210> 306

<211> 423

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<220><221> misc_feature

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 306

atggattgga cctggagcat tctgtttctg gtggcggcgc cgaccggcgc gcatagcgaa 60

gtgcagctgg tgcagagcgg cgcggaagtg aaaaaaccgg gcgcgagcgt gaaagtgagc 120
 tgcaaagcga gcggctttaa cattaaagat tattatattc attgggtgcg ccaggcgccg 180
 ggccagggcc tggaatggat gggccgcatt gatccgata acggcgaaag cacctatgtg 240
 ccgaaatttc agggccgcgt gaccatgacc accgatacca gcaccagcac cgcgtatatg 300
 gaactgcgca gcctgcgcag cgatgatacc gcggtgtatt attgcgcgcg cgaaggcctg 360
 gattatggcg attattatgc ggtggattat tggggccagg gcaccctggt gaccgtctcg 420
 agc 423

<210> 307

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 307

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Cys Phe Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Asn Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp

35 40 45

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val

50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser

65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser

85 90 95

Asn Leu Ala Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ile

100 105 110

Lys His Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg

115 120 125

<210> 308

<211> 381

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 308

```

atgatgtcct ctgtcagtt ccttgggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt      60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcaac      120
atcagctgca gggcaagtca ggacattagc agttatttaa actggtatca gcagaaacca      180
gatggaactg ttaaactcct gatctactcc acatcaagat taaactcagg agtcccatca      240

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagat tattctctca ctattagcaa cctggcacaa      300
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag gatattaagc atccgacgtt cggaggaggc      360
accaagttgg agctgaaacg t                                     381

```

<210> 309

<211> 139

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 309

```

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

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

Thr Ala Tyr Met Asp Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Gly Ser Ala Val
          100          105          110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr
          115          120          125

```

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

130

135

<210> 310

<211> 417

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 310

atggaatgga tctggatatt tctcttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt ccactctgag 60

gtccagctgc agcagctctgg acctgagctg gtaaagcctg gggttcagt gaagatgtcc 120

tgcaaggctt ctgggttcac attcactgac tacattatgc actgggtgaa gcagaagcct 180

gggcagggcc ttgagtggat tggatatatt aatccttaca atgatgatac tgaatacaat 240

gagaagttca aaggcaaggc cacactgact tcagacaaat cctccagcac agcctacatg 300

gatctcagca gtctgacctc tgagggtctc gcggtctatt actgtgcaag atcgatttat 360

tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcacagt ctcgagc 417

<210> 311

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 311

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Cys Phe Gln

1 5 10 15

Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

50

55

60

Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser

65

70

75

80

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

115 120 125

<210> 312

<211> 381

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<220><221> misc_feature

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 312

atgatgtcct ctgctcagtt ccttgggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60

gatatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggtga ccgtgtcacc 120

atcacttgcc gcgcaagtc ggatatttagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 180

gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccggt tgaatagtgg ggtcccatca 240

cgcttcagtg gcagtggctc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 300

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac accctacgtt cgggtcaaggc 360

accaaggtgg agatcaaacg t 381

<210> 313

<211> 139

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 313

Met Glu Trp Ile Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly

1 5 10 15

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

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

 Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr
 115 120 125
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 130 135
 <210> 314
 <211> 107

 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 314
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Asn Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg

100

105

<210> 315

<211> 128

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 315

Met Lys Ser Gln Thr Gln Val Phe Val Tyr Met Leu Leu Trp Leu Ser

1

5

10

15

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

20

25

30

Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

85

90

95

Asn Val Gln Ser Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser

100

105

110

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

115

120

125

<210> 316

<211> 381

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 316

atgaagtcac agaccaggt ctttgatac atgttgctgt ggttgctctgg tgttgaagga 60

gacattgtga tgaccagtc tcacaaattc atgtccacgt cagtaggaga cagggtcacc 120

atcacctgca aggccagtc ggatgtcttt actgctgtag cctggtatca acagaaacca 180

ggacaatctc ctaaactact gatttactgg gcattccacc ggcacactgg agtcctgat 240

cgcttcacag gcagtggtac tgggacagat ttcactctca ccattagcaa tgtgcagtct 300
gaagacttgg cagattatct ctgtcaacaa tatagcagct atcctctcac gttcggtgct 360
gggaccaagt tggagctgaa a 381

<210> 317

<211> 138

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 317

Met Gly Trp Asn Trp Ile Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Gly Ala Leu Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile

35 40 45

Lys Asp Tyr Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ile Ile Tyr Asp

65 70 75 80

Pro Lys Phe Gln Gly Lys Ala Ser Ile Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn

85 90 95

Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Tyr Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr Trp

115 120 125

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

130 135

<210> 318

<211> 411

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 318

atgggatgga actggatcat cttcttcctg atggcagtggt ttacaggggt caattcagag 60

gttcagctgc agcagctctgg ggctgagcitt gtgaggccag gggccttagt caagttgtcc 120
tgcaaagctt ctggcttcaa tattaaagac tactatatgc actgggtgaa gcagaggcct 180
gaacagggcc tggagtggat tggaaggatt gatcctgaga atggtgatat tatatatgac 240

ccgaagttcc agggcaaggc cagtataaca acagacacat cctccaacac agcctacctg 300
cagctcagca gcctgacgtc tgaggacact gccgtctatt actgtgctta cgatgctggt 360
gaccccgccct ggtttactta ctggggccaa gggactctgg tcaccgtctc g 411

<210> 319

<211> 130

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 319

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser

35 40 45

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

50 55 60

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val

65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

100 105 110

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

115 120 125

Lys Arg

130

<210> 320

<211> 390

<212> DNA

<213> Mus musculus
 <400> 320
 atggatatgc gcgtgccggc gcagctgctg ggctgtctgc tgctgtggct gcgcggcgcg 60
 cgctgcgata tccagatgac ccagagcccg agcagcctga gcgcgagcgt gggcgatcgc 120

 gtgaccatta cctgcaaagc gagccaggat gtgtttaccg cgggtggcgtg gtatcagcag 180
 aaaccgggca aagcgccgaa actgctgatt tattgggcga gcacccgcca taccggcgtg 240
 ccgagtcgct ttagcggcag cggcagcggc accgatttta ccctgacat tagcagcctg 300
 cagccggaag attttgcgac ctattattgc cagcagtata gcagctatcc gctgaccttt 360
 ggcggcggca ccaaagtga aattaaacgt 390
 <210> 321
 <211> 138
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE

<223> Humanized Antibody Sequence
 <400> 321
 Met Asp Trp Thr Trp Ser Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Pro Thr Gly
 1 5 10 15
 Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
 20 25 30
 Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile
 35 40 45
 Lys Asp Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu

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

Tyr Tyr Cys Ala Tyr Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr Trp

115 120 125

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

130 135

<210> 322

<211> 414

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<220><221> misc_feature

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 322

atggattgga cctggagcat tctgtttctg gtggcggcgc cgaccggcgc gcatagcgaa 60

gtgcagctgg tgcagagcgg cgcggaagtg aaaaaaccgg gcgcgagcgt gaaagtgagc 120

tgcaaagcga gcggctttaa cattaagat tattatatgc attgggtgcg ccaggcgccg 180

ggccagggcc tggaatggat cggccgcatt gatccgaaa acggcgatat tatttatgat 240

ccgaaatttc agggccgcgt gaccatgacc accgatacca gcaccagcac cgcgtatatg 300

gaactgcgca gcctgcgcag cgatgatacc gcggtgtatt attgcgcgta tgatgcgggc 360

gatccggcgt ggtttaccta ttggggccag ggcaccctgg tgaccgtctc gaggc 414

<210> 323

<211> 106

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 323

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

1 5 10 15

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr

20 25 30

Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln

35 40 45

Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

50 55 60

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
65 70 75 80

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
85 90 95

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
100 105

<210> 324

<211> 320

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 324

Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala
1 5 10 15

Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
50 55 60

Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val
65 70 75 80

Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
85 90 95

Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro
100 105 110

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

Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser
130 135 140

Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu
145 150 155 160

Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
165 170 175

Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
180 185 190

Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
195 200 205

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln
210 215 220

Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val
225 230 235 240

Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val
245 250 255

Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln
260 265 270

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

Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
290 295 300

Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
305 310 315 320

<210> 325

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 325

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

50 55 60
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

 85 90 95
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105
 <210> 326
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 326
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

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

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

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

165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 327

<211> 120

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 327

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

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

85 90 95
 Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 328

<211> 120

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 328

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr

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

85 90 95
 Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 329

<211> 120

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 329

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 330

<211> 226

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 330

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Ile Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

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

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

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

210 215 220
 Glu Cys
 225
 <210> 331
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 331
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu

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

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

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

 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445
 <210> 332
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 332
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ile Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile

35

40

45

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

50

55

60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr Asn Leu Glu Gln

65

70

75

80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr

85

90

95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 333

<211> 324

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 333

Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala

1

5

10

15

Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr

20

25

30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser

35

40

45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu

50

55

60

Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val

65

70

75

80

Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys

85

90

95

Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro

100

105

110

Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu

115

120

125

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

<210> 334

<211> 213

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 334

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

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

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

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

 Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
 180 185 190
 Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe
 195 200 205
 Asn Arg Asn Glu Cys
 210
 <210> 335
 <211> 444
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 335

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

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

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

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

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

245 250 255
 Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe
 260 265 270

Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro
 275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro
 290 295 300

Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val
 305 310 315 320

Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr
 325 330 335

Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys
 340 345 350

Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp
 355 360 365

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

Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser
 385 390 395 400

Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala
 405 410 415

Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His
 420 425 430

His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440

<210> 336

<211> 108

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 336

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Phe Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 337

<211> 324

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 337

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgca gcgtgggcga tcgcgtgacc 60

attacctgca aagcgagcca ggatgtgttt accgcggtgg cgtggtatca gcagaaaccg 120

ggcaaagcgc cgaaactgct gatttattgg gcgagcacc gccataccgg cgtgccgagt 180

cgcttttagcg gcagcggcag cggcaccgat ttacctga ccattagcag cctgcagccg 240

gaagattttg cgacctatta ttgccagcag tatagcagct atccgctgac ctttggcggc 300

ggcaccaaag tggaattaa acgt 324

<210> 338

<211> 119

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 338

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ile Ile Tyr Asp Pro Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Tyr Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 339

<211> 357

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 339

gaagtgcagc tggatgcagag cggcgccgaa gtgaaaaaac cggcgccgag cgtgaaagtg 60

agctgcaaag cgagcggctt taacattaaa gattattata tgcatgggt gcgccaggcg 120

ccgggccagg gcctggaatg gatcgccgc attgatccgg aaaacggcga tattatttat 180

gatccgaaat ttcagggccg cgtgaccatg accaccgata ccagcaccag caccgcgtat 240

atggaactgc gcagcctgcg cagcgatgat accgcggtgt attattgcgc gtagatgcg 300

ggcgatccgg cgtgggtttac ctattggggc cagggcaccc tggtagcgt ctcgagc 357

<210> 340

<211> 1395

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 340

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccaactccgag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgagggt aagaagcctg ggtcctcggt gaaggctcc 120

tgcaaggctt ctggttttac cttcaccgac tatattatgc actgggtgcg tcaggccct 180

ggtcaagggc ttgagtggat gggctatata aacccttata atgatgacac cgaatacaac 240

 gagaagttca agggccgtgt cacgattacc gcggacaaat ccacgagcac agcctacatg 300
 gagctgagca gcttgcgtc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgcg ttcgatttat 360
 tactacgatg ccccgcttgc ttactggggc caagggactc tggtcaccgt ctctagtgcc 420
 tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcgccctgct ccaggagcac ctccgagagc 480
 acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 540
 aactcaggcg ctctgaccag cggcgtgcac accttcccag ctgtcctaca gtctcagga 600
 ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg cctccagca acttcggcac ccagacctac 660

 acctgcaacg tagatcaca gcccagcaac accaaggtgg acaagacagt tgagcgcaaa 720
 tgttgtgtcg agtgcaccac gtgcccagca ccacctgtgg caggaccgtc agtcttctc 780
 ttcccccaa aaccaagga caccctcatg atctccgga cccctgaggt cacgtgcgtg 840
 tlggtggacg tgagccagca agaccccgag gtccagtca actggtacgt ggacggcgtg 900
 gaggtgcata atccaagac aaagccacgg gaggagcagt tcaacagcac gttccgtgtg 960
 gtcagcgtcc tcaccgttgt gcaccaggac tggctgaacg gcaaggagta caagtgaag 1020
 gtctccaaca aaggcctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaagggcag 1080

 ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1140
 gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc taccccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1200
 agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacacctc ccatgctgga ctccgacggc 1260
 tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1320
 ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1380
 ctgtctccgg gtaaa 1395

 <210> 341
 <211> 213
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 341
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45
Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 342

<211> 639

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 342

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggtga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gcgcaagtca ggatatttagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccggt tgaatagtg ggtcccatca 180

cgcttcagtg gcagtggtc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac accctacgtt cggtaaggc 300

accaaggtgg agatcaaagc tacggtggct gcaccatctg tcttcattct cccgccatct 360

gatgagcagt tgaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgcigaataa cttctatccc 420

agagaggcca agtacagtg gaaggtggat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag 480

agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 540

agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcacca tcagggcctg 600

agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt 639

<210> 343

<211> 235

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 343

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

100 105 110

Asp Ile Lys His Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

115 120 125

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

130 135 140

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
145 150 155 160

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
165 170 175

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

180 185 190
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

195 200 205
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

210 215 220
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

225 230 235

<210> 344

<211> 705

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 344

atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcc 60

agatgtgaca tccagatgac ccagctccca tcctccctgt ctgcatctgt aggtgaccgt 120

gtcaccatca ctgcccgcgc aagtcaggat attagcagct atttaaattg gtatcagcag 180

aaaccaggga aagcccctaa gctcctgac tattctactt cccgtttgaa tagtggggtc 240

ccatcacgct tcagtggcag tggctctggg acagatttca ctctcaccat cagcagctctg 300

caacctgaag attttgcaac ttactactgt caacaggata ttaaacaccc tacgttcggt 360

caaggcacca aggtggagat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 420

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 480

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggttaactcc 540

caggagagtgc tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctcg 600

acgtgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag 660

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 705

<210> 345

<211> 446

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 345

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val
210 215 220

Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270

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

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

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

 <210> 346
 <211> 1338
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <400> 346

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg ctcttggttt taccttcacc gactatatta tgcactgggt gcgtcaggcc 120

cctgggtcaag ggcttgagtg gatgggctat atcaaccctt ataatgatga caccgaatac 180

aacgagaagt tcaagggccg tgtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgcg ctctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgttcgatt 300

tattactacg atgccccgtt tgcttactgg ggccaaggga ctctgggtcac cgtctctagt 360

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 420

agcacagcgg ccttgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgctg 480

tggaactcag gcgtctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca 540

ggactctact ccttcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 600

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 660

aaatgttgtg tcgagtgtcc accgtgtcca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 720

ctcttcccc caaaacccaa ggacacctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 780

tggttggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 840

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 900

gtggtcagcg tcttcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 960

aaggtctcca acaaaggcct ccagcccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg 1020

cagccccgag aaccacaggt gtacacctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1080

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 1200

ggctccttct tctctacag caagtcacc gtggacaaga gcaggtggca gcagggaac 1260

gtcttctcat gtcctgtgat gcatgaggt ctgcacaacc actacacgca gaagacctc 1320

tcctgtctc cgggtaaa 1338

<210> 347

<211> 465

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 347

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly

1 5 10 15

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

20 25 30
 Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 35 40 45

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

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

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

 Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
 245 250 255
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 260 265 270

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
275 280 285

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
290 295 300

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
305 310 315 320

Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
325 330 335

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
340 345 350

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
355 360 365

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
370 375 380

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
385 390 395 400

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
405 410 415

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
420 425 430

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
435 440 445

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
450 455 460

Lys

465

<210> 348

<211> 1395

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 348

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag

60

gtgcagctgg tgcagctctgg ggctgaggtg aagaagcctg ggtcctcggt gaaggctctcc 120
tgcaaggctt ctggttttac cttcaccgac tatattatgc actgggtgcg tcaggcccct 180

ggteaagggc ttgagtggat gggctatatc aacccttata atgatgacac cgaatacaac 240
gagaagttca agggccgtgt cacgattacc gcggacaaat ccacgagcac agcctacatg 300
gagctgagca gcctgcgctc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgcg ttcgatttat 360
tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcaccgt ctctagtgcc 420
tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcgccctgct ccaggagcac ctccgagagc 480
acagcgcccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 540
aactcaggcg ctctgaccag cggcgtgcac accttcccag ctgtcctaca gtcctcagga 600

ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg cctccagca acttcggcac ccagacctac 660
acctgcaacg tagatcaca gccccagcaac accaaggtgg acaagacagt tgagcgcaaa 720
tgttgtgtcg agtgcaccac gtgcccagca ccacctgtgg caggaccgtc agtcttctc 780
ttcccccaa aaccaagga caccctcatg atctcccga cccctgaggt cacgtgcgtg 840
gtggtggacg tgagccacga agaccccag gtccagtcca actggtacgt ggacggcgtg 900
gaggtgcata atgccaagac aaagccacgg gaggagcagt tcaacagcac gttccgtgtg 960
gtcagcgtec tcaccgttgt gcaccaggac tggtgaacg gcaaggagta caagtgaag 1020

gtctccaaca aaggcctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaac caaaggcgag 1080
ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1140
gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc taccacagcg acatcgccgt ggagtgggag 1200
agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacacctc ccatgctgga ctccgacggc 1260
tccttcttcc tctacagcaa gtcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1320
ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctec 1380
ctgtctccgg gtaaa 1395

<210> 349
<211> 417
<212> DNA
<213> Mus musculus
<400> 349

atggaatgga tctggatatt tctcttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt ccactctgag 60
gtgcagctgg tgcagctctgg ggctgaggtg aagaagcctg ggtcctcggt gaaggctctcc 120
tgcaaggctt ctggttttac cttcaccgac tatattatgc actgggtgcg tcaggcccct 180

gggtcaagggc ttgagtggat gggctatata aacccttata atgatgacac cgaatacaac 240
gagaagttca agggccgtgt cacgattacc gcggacaaat ccacgagcac agcctacatg 300
gagctgagca gcctgcgctc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgcg ttcgatttat 360

tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcacagt ctcgagc 417

<210> 350

<211> 218

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 350

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ala Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp

20 25 30

Gly Thr Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Thr Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His

65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ile Thr Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn

85 90 95

Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110

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

115 120 125

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr

130 135 140

Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln

145 150 155 160

Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 180 185 190

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 195 200 205

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210 215

<210> 351

<211> 15

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 351

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Thr Ser Tyr Met Asn
 1 5 10 15

<210> 352

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 352

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 1 5

<210> 353

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 353

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Phe Thr
 1 5

<210> 354

<211> 657

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 354

gacattgtgt tgaccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctaggga gagggccacc 60

atgcctgca aggccagcca aagtgtgat tatgatgga ctagttatat gaattggtac 120

caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcattctatg ctgcatccaa tctagaatct 180

gagatcccag ccaggtttag tggcactggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240

cctgtggagg aggaggatat cacaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccgttc 300

acgttcggag gggggaccaa gttggaaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 360

atcttccac catccagtga gcagttaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 420

aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaga ttgatggcag tgaacgacaa 480

aatggcgctc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 540

agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 600

actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgttag 657

<210> 355

<211> 238

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 355

Met Glu Thr Asp Thr Ile Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ala Cys Lys Ala Ser Gln Ser

35 40 45

Val Asp Tyr Asp Gly Thr Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser

65 70 75 80

Glu Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Thr Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

85 90 95

Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ile Thr Thr Tyr Tyr Cys

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140
 Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu
 145 150 155 160
 Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly
 165 170 175

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

<210> 356

<211> 717

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 356

atggagacag acacaatcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ctccactggt 60
 gacattgtgt tgaccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 120
 atcgctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatgta ctagtatat gaattgttac 180
 caacagaaac caggacagcc acccaaacct ctcactatg ctgcatcaa tctagaatct 240
 gagatcccag ccaggtttag tggcactggg tctgggacag acttaccct caacatccat 300
 cctgtggagg aggaggatat cacaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccgttc 360

acgttcggag gggggaccaa gttggaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 420
 atcttccac catccagtga gcagtaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 480
 aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtgaaga ttgatggcag tgaacgacaa 540
 aatggcgctc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 600
 agcaccctca cgltgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 660
 actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgttag 717

<210> 357

<211> 442

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 357

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Met Ile His Pro Ser Ala Ser Glu Ile Arg Leu Asp Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Leu Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met His Leu Ser Gly Pro Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Glu Trp Gly Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr

180 185 190

Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro

210 215 220

Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
 225 230 235 240
 Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys
 245 250 255

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

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

 Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe
 385 390 395 400
 Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn
 405 410 415
 Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr
 420 425 430
 Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440
 <210> 358
 <211> 5
 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 358

Thr Tyr Trp Met Asn

1 5

<210> 359

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 359

Met Ile His Pro Ser Ala Ser Glu Ile Arg Leu Asp Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 360

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 360

Ser Gly Glu Trp Gly Ser Met Asp Tyr

1 5

<210> 361

<211> 1329

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400

> 361

caggtccaac tacagcagcc tgggactgag ctggtgaggc ctggaacttc agtgaagttg 60

tcctgtaagg ctcttgcta catcttcacc acctactgga tgaactgggt gaaacagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggcatg attcatcctt ccgcaagtga aattaggttg 180

gatcagaaat tcaaggacaa ggccacattg actcttgaca aatcctccag cacagcctat 240

atgcacctca gcggcccgac atctgtggat tctgcggtct attactgtgc aagatcaggg 300

gaatgggggt ctatggacta ctgggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctcagccaaa 360

acgacacccc catctgtcta tccactggcc cctggatctg ctgcccacaa taactccatg 420

gtgaccctgg gatgcctggg caagggttat ttcctgagc cagtgcaggt gacctggaac 480

tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc ttcccagctg tcctgcagtc tgacctctac 540
actctgagca gtcagtgac tgtccctcc agcacctggc ccagcgagac cgtcacctgc 600
aacgttgccc acccgccag cagcaccaag gtggacaaga aaattgtgcc cagggattgt 660
ggttgtaagc ctigcatatg tacagtccca gaagtatcat ctgtcttcat cttccccca 720
aagccaagg atgtgctcac cattactctg actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac 780
atcagcaagg atgatccga ggtccagttc agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac 840

acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag ttcaacagca ctttccgctc agtcagtga 900
cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat ggcaaggagt tcaaatgcag ggtcaacagt 960
gcagctttcc ctgccccat cgagaaaacc atctccaaaa ccaaaggcag accgaaggct 1020
ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag gagcagatgg ccaaggataa agtcagtctg 1080
acctgatga taacagactt cttccctgaa gacattactg tggagtggca gtggaatggg 1140
cagccagcgg agaactacaa gaacactcag cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc 1200
atctacagca agctcaatgt gcagaagagc aactgggagg caggaaatac tttcacctgc 1260

tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac catactgaga agagcctctc ccactctcct 1320
ggtaaatga 1329

<210> 362

<211> 461

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 362

Met Gly Trp Ser Ser Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Thr Glu Leu Val Arg

20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe

35 40 45

Thr Thr Tyr Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Met Ile His Pro Ser Ala Ser Glu Ile Arg Leu Asp

65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Leu Asp Lys Ser Ser Ser

85 90 95

Thr Ala Tyr Met His Leu Ser Gly Pro Thr Ser Val Asp Ser Ala Val

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro

195 200 205

Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro

210 215 220

Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly

225 230 235 240

Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile

245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys

260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln

275 280 285

Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln

290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu

305 310 315 320

Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg

325 330 335

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

340 345 350
Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro

355 360 365
Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr

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

385 390 395 400
Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly

405 410 415
Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu

420 425 430
Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn

435 440 445
His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys

450 455 460
<210> 363

<211> 1386

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 363

atgggatgga gctctatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggtgt ccactcccag 60

gtccaactac agcagcctgg gactgagctg gtgaggcctg gaacttcagt gaagttgtcc 120

tgt aaggctt ctggctacat cttcaccacc tactggatga actgggtgaa acagaggcct 180

ggacaaggcc ttgagtggat tggcatgatt catccttcg caagtgaat taggttggat 240

cagaaattca aggacaaggc cacattgact cttgacaaat cctccagcac agcctatatg 300

cacctcagcg gcccgacatc tgtggattct gcggtctatt actgtlcaag atcaggggaa 360

tgggggtcta tggactactg gggtaagga acctcagtea cgtctctc agccaaaacg 420

acacccccat ctgtctatcc actggcccct ggatctgctg cccaaactaa ctccatggtg 480

accctgggat gcctggtcaa gggctatttc cctgagccag tgacagtgac ctggaactct 540

ggatccctgt ccagcgggtgt gcacaccttc ccagctgtcc tgcagtctga cctctacact 600

ctgagcagct cagtgtactgt cccctccagc acctggccca gcgagaccgt cacctgcaac 660

gttgcccacc cggccagcag caccaagggtg gacaagaaaa ttgtgcccag ggattgtggt 720
 tgtaagcctt gcatatgtac agtcccagaa gtatcatctg tcttcatctt cccccaaag 780
 cccaaggatg tgctcaccat tactctgact cctaagggtca cgtgtgttgt ggtagacatc 840
 agcaaggatg atcccaggtt ccagttcagc tggttttag atgatgtgga ggtgcacaca 900
 gctcagacgc aaccccggga ggagcagttc aacagcactt tccgctcagt cagtgaactt 960

cccatcatgc accaggactg gctcaatggc aaggagtcca aatgcagggt caacagtcca 1020
 gctttccctg ccccatcgaa gaaaaccatc tccaaaacca aaggcagacc gaaggctcca 1080
 caggtgtaca ccattccacc tccaaggag cagatggcca aggataaagt cagtctgacc 1140
 tgcataataa cagacttctt ccctgaagac attactgtgg agtggcagtg gaatgggcag 1200
 ccagcggaga actacaagaa cactcagccc atcatggaca cagatggctc ttacttcac 1260
 tacagcaagc tcaatgtgca gaagagcaac tgggaggcag gaaatacttt cacctgctct 1320
 gtgttacatg agggcctgca caaccacat actgagaaga gcctctccca ctctcctggt 1380

aaatga 1386

<210> 364

<211> 106

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 364

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 365

<211> 318

<212>

> DNA

<213> Mus musculus

<400> 365

```

gacatccaga tgacceagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggtga ccgtgtcacc      60
atcacttgcc gcgcaagtcg ggatatttagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccgtt tgaatagtgg ggtcccatca      180
cgcttcagtg gcagtggctc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct      240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac accctacgtt cggatcaaggc      300
accaaggtgg agatcaaa                                     318

```

<210> 366

<211> 120

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 366

```

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

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

```

115

120

<210> 367

<211> 360

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 367

```
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc      60
tcctgcaagg cttctggttt taccttcacc gactatatta tgcactgggt gcgtcaggcc      120
cctgggtcaag ggcttgagtg gatgggctat atcaaccctt ataatgatga caccgaatac      180
aacgagaagt tcaagggccg tgtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac      240
atggagctga gcagcctgcg ctctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgttcgatt      300
tattactacg atgccccgtt tgcttactgg ggccaaggga ctctgggtcac cgtctctagt      360
```

<210> 368

<211> 108

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 368

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Phe Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 369

<211> 324

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 369

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcga tcgcgtgacc 60

attacctgca aagcgagcca ggatgtgttt accgcggtgg cgtggtatca gcagaaaccg 120

ggcaaagcgc cgaactgct gatttattgg gcgagcacc gccataccgg cgtgccgagt 180

cgttttagcg gcagcggcag cggcaccgat ttaccctga ccattagcag cctgcagccg 240

gaagattttg cgacctatta ttgccagcag tatagcagct atccgctgac ctttggcggc 300

ggcaccaaag tggaaattaa acgt 324

<210> 370

<211> 119

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 370

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ile Ile Tyr Asp Pro Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Tyr Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 371

<211> 357

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 371

gaagtgcagc tggatgcagag cggcgccgaa gtgaaaaaac cggcgccgag cgtgaaagtg 60

agctgcaaag cgagcggctt taacattaaa gattattata tgcattgggt gcgccaggcg 120

ccgggccagg gcctggaatg gatcgccgcg attgatccgg aaacggcga tattatttat 180

gatccgaaat ttcagggccg cgtgaccatg accaccgata ccagcaccag caccgcgtat 240

atggaactgc gcagcctgcg cagcgatgat acccggtgt attattgcgc gtatgatgcg 300

ggcgatccgg cgtggtttac ctattggggc cagggcaccc tggtgaccgt ctcgagc 357

<210> 372

<211> 108

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 372

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Asn Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Thr Thr Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 373

<211> 324

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 373

gatattcagc tgaccagag cccgagcttt ctgagcgga gcgtgggcga tcgcgtgacc 60

attacctgca gcgtgagcag cagcattagc agcagcaacc tgcatggta tcagcagaaa 120

ccgggcaaag cgccgaaact gctgatttat ggcaccagca acctggcgag cggcgtgccg 180

agccgcttta gggcagcgg cagcggcacc gaatttacc tgaccattag cagcctgcag 240

ccggaagatt ttgcgaccta ttattgccag cagtggacca ccacctatac ctttgccag 300

ggcaccaaac tggaattaa acgt 324

<210> 374

<211> 122

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 374

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Ala Val Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 375

<211> 366

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 375

gaagtgcagc tgggtgcagag cggcgccgaa gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg 60

agctgcaaag cgagcggcctt taacattaaa gattattata ttcattgggt gcgccaggcg 120

ccgggccagg gcctggaatg gatgggccgc attgatccgg ataacggcga aagcacctat 180

gtgccgaaat ttcagggccg cgtgaccatg accaccgata ccagcaccag caccgcgtat 240

atggaactgc gcagcctgcg cagcgatgat accgcggtgt attattgcgc gcgcgaaggc 300

ctggattatg gcgattatta tgcggtggat tattggggcc agggcacctt ggtgaccgtc 360

tcgagc 366

<210> 376

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 376

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 377

<211> 321

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 377

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctctccgcat ccgtaggcga ccgcgtaacc 60
ataacatgta gagcatctca agatatctcc aactatttga attggtacca acaaaaaccc 120

ggcaaagcac ctaaactcct catttactat acatcaagac tcctctccgg cgttccatca 180
cgattctcag gctccggctc cggcacagat ttcacactca ctatttctc cctccaacca 240
gaagattttg caacctatta ctgtcaacaa ggcgatacac tccatacac attcggcggc 300
ggcacaaaag ttgaaattaa a 321

<210> 378

<211> 123

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 378

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 379

<211> 369

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 379

gaggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtaaaaaaac caggagcaag cgttaaagtt 60
tcttgtaaag caagcggata tacatttaca gattacaaca tgcattgggt aagacaagcg 120

ccaggacaag gattggaatg gatgggcgaa attaacccta atagtggagg agcaggctac 180
aatcaaaaat tcaaagggag agttacaatg acaacagaca caagcacttc aacagcatat 240
atggaactgc gatcacttag aagcgacgat acagctgtat actattgcgc acgacttggg 300
tatgatgata tatatgatga ctggtatttc gatgtttggg gccagggaac aacagttacc 360
gtctctagt 369

<210> 380

<211> 108

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 380

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

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

65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Phe Phe Pro
85 90 95
Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 381

<211> 324

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 381

gacatccagc tgacccagag ccccagcttc ctttccgcat ccgttggtga ccgagtaaca 60
atcacatgcc gcgcctcatc ttcagttaca tcttcttata ttaattggta tcaacaaaaa 120

ccaggaaaag cacctaaact tcttatatac tctacatcta atctcgcatc aggagttccc 180
tctcgatddd caggatctgg atcaggcaca gaatttacac ttactatata atcactccaa 240
ccagaagact tcgccactta ttactgccaa caatacgatt tttttccaag cacattcgga 300
ggaggtacaa aagtagaaat caag 324

<210> 382

<211> 121

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 382

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 383

<211> 363

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 383

gaggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtcaagaaac ctggagcaag cgtaaaggtt 60
agttgcaaag catctggata cacatttacc gactactaca tgaattgggt acgacaagcc 120

cctggacaaa gacttgaatg gatgggagac attaaccctt ataacgacga cactacatac 180
aatcataaat ttaaaggaag agttacaatt acaagagata catccgcac aaccgcctat 240
atggaacttt cctcattgag atctgaagac actgctgttt attactgtgc aagagaaact 300
gccgttatta ctactaacgc tatggattac tggggtaag gaaccactgt taccgtctct 360
agt 363

<210> 384

<211> 108

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 384

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

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

65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 385

<211> 324

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 385

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctctcagcat ccgtaggcga tagagttaca 60

ataacatgca gcgtatcatc aactatatca tcaaatcatc ttcattgggtt ccaacagaaa 120

cccggcaaag cacctaaatc acttatatac ggacacatcaa atctcgcatc aggcgttcct 180

tcaagatttt caggctctgg ctcaggcacc gactttactc ttacaatata ctccctccaa 240

cccgaagact tcgcaaccta ttactgtcaa caatggctct catatccact cacatttggc 300

ggcggcacaa aagtagaaat taaa 324

<210> 386

<211> 125

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 386

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Phe Asn Ile Lys Asp Phe

20 25 30

Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 387

<211> 375

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 387

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg ctctgactt caacattaaa gacttctatc tacactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gattggaagg attgatcctg agaatggtga tactttatat 180

gacccgaagt tccaggacaa ggtcaccatg accacagaca cgtccaccag cacagcctac 240

atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaggcg 300

gattatttcc acgatggtac ctctactgg tacttcgatg tctggggcgg tggcacctg 360

gtcacctct ctagt 375

<210> 388

<211> 106

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 388

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 389

<211> 318

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 389

gacatccagt tgaccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtatcagca aaaaccaggg 120

aaagccccta agctcctgat ctatgccaca tccaacctgg cttctggggg cccatcaagg 180

ttcagcggca gtggatctgg gacagaattc actctcacia tcagcagcct gcagcctgaa 240

gattttgcaa cttattactg tcagcagtgg agtagtgacc cactcacgtt cggcggaggg 300

accaaggtgg agatcaaa 318

<210> 390

<211> 121

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 390

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Ile Lys Asp Tyr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 391

<211> 363

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 391

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaagtc 60

tcctgcaagg ctcttgatt cgacattaag gactactata tacactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagt gatcggaagg gttgatcctg acaatggga gactgaattt 180

gccccgaagt tccccggcaa ggtcacatg accacagaca cgtccatcag cacagcctac 240

atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaagac 300

tacgatggta cctacacctg gtttccttat tggggccaag ggactctggt caccgtctct 360

agt 363

<210> 392

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 392

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

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

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

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

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

 370 375 380

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

435 440 445

<210> 393

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 393

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
 35 40 45

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

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

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
210 215 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

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

370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415

 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 <210> 394
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Humanized Antibody Sequence
 <400> 394
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

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

 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

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

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly
450

<210> 395
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE
<223> Humanized Antibody Sequence
<400> 395

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Ile Lys Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe
50 55 60

Pro Gly Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr Trp Gly
100 105 110

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
210 215 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

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

435 440 445
<210> 396
<211> 445
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<220><221> MISC_FEATURE
<223> Humanized Antibody Sequence
<400> 396

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

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

85 90 95
 Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln

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

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

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

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

Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340

345

350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355

360

365

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

370

375

380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp

385

390

395

400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405

410

415

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

420

425

430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435

440

445