



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년01월14일

(11) 등록번호 10-2066319

(24) 등록일자 2020년01월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 47/48 (2006.01) A61K 31/5517 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01) C07D 519/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 47/6803 (2017.08)

A61K 31/5517 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7028767

(22) 출원일자(국제) 2014년03월13일

심사청구일자 2019년02월21일

(85) 번역문제출일자 2015년10월12일

(65) 공개번호 10-2015-0131210

(43) 공개일자 2015년11월24일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2014/054958

(87) 국제공개번호 WO 2014/140174

국제공개일자 2014년09월18일

(30) 우선권주장

61/778,752 2013년03월13일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

W02011130598 A1

W02011130613 A1

W02011130616 A1

(73) 특허권자

메디문 리미티드

영국 씨비21 6지에이지 캠프리지 그랜타 파크 밀스테인 빌딩

(72) 발명자

하워드, 필립 윌슨

영국, 런던 그레이터 런던 이1 2에이엑스, 42 뉴로드, 큐엠비 이노베이션 센터, 메드이문 스피로즌 비즈니스 유닛

(74) 대리인

손민

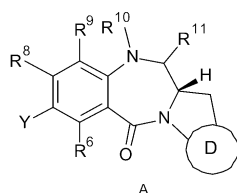
전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 이재정

(54) 발명의 명칭 피롤로벤조디아제핀 및 그의 컨쥬게이트

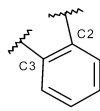
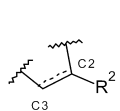
(57) 요약

화학식 (A)의 컨쥬게이트, 및 그의 염과 용매화물이 제공된다:



상기 식에서,

D는 D1 또는 D2 그룹 중 어느 하나를 나타내고:



;

여기서 점선은 C2와 C3 사이 이중결합의 임의적인 존재를 가리키고;

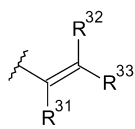
C2와 C3 사이에 이중결합이 존재하는 경우, R²는 다음 (ia) 내지 (ig)로 구성된 그룹 중에서 선택되고:(ia) 할로, 니트로, 시아노, 에테르, 카복시, 에스테르, C₁₋₇ 알킬, C₃₋₇ 헤테로사이클릴 및 비스-옥시-C₁₋₃ 알킬렌

(뒷면에 계속)

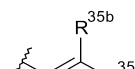
을 포함하는 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된 C₅₋₁₀ 아릴 그룹;

(ib) C₁₋₅ 포화 지방족 알킬;

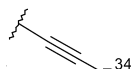
(ic) C₃₋₆ 포화 사이클로알킬;



(id) (여기서 각 R³¹, R³² 및 R³³은 독립적으로 H, C₁₋₃ 포화 알킬, C₂₋₃ 알케닐, C₂₋₃ 알키닐 및 사이클로프로필 중에서 선택되고, 여기서 R² 그룹 내 총 탄소 원자수는 5개 이하이다);



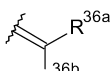
(ie) (여기서 R^{35a} 및 R^{35b} 중 하나는 H이고, 다른 하나는 할로, 메틸, 메톡시 중에서 선택되는 그룹에 의해 임의로 치환된 페닐; 피리딜; 및 티오펜일 중에서 선택된다);



(if) (여기서 R³⁴는 H; C₁₋₃ 포화 알킬; C₂₋₃ 알케닐; C₂₋₃ 알키닐; 사이클로프로필; 할로, 메틸, 메톡시 중에서 선택되는 그룹에 의해 임의로 치환된 페닐; 피리딜; 및 티오펜일 중에서 선택된다);

(ig) 할로;

C2와 C3 사이에 단일결합이 존재하는 경우,



R²는 R^{36b} 이고, 여기서 R^{36a} 및 R^{36b}는 독립적으로 H, F, C₁₋₄ 포화 알킬, C₂₋₃ 알케닐 중에서 선택되고, 상기 알킬 및 알케닐 그룹은 C₁₋₄ 알킬 아미도 및 C₁₋₄ 알킬 에스테르 중에서 선택되는 그룹에 의해 임의로 치환되거나; 또는 R^{16a} 및 R^{16b} 중 하나가 H인 경우, 다른 하나는 니트릴 및 C₁₋₄ 알킬 에스테르 중에서 선택되고;

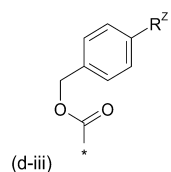
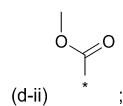
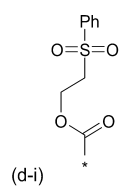
R⁶ 및 R⁹는 독립적으로 H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', NO₂, SnMe₃ 및 할로 중에서 선택되고;

(a) R¹⁰은 H이고, R¹¹은 OH, OR^A이며, 여기서 R^A는 C₁₋₄ 알킬이거나; 또는

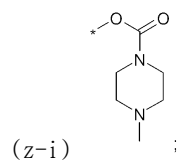
(b) R¹⁰ 및 R¹¹은 이들이 결합된 질소와 탄소 원자 사이에 질소-탄소 이중결합을 형성하거나; 또는

(c) R¹⁰은 H이고, R¹¹은 OSO₂M이며, 여기서 z는 2 또는 3이고, M은 1가의 약학적으로 허용가능한 양이온이거나; 또는

(d) R^{11} 은 OH 또는 OR^A 이고, 여기서 R^A 는 C_{1-4} 알킬이고, R^{10} 은 다음 (d-i) 내지 (d-iii) 중에서 선택되며:



여기서 R^Z 는 다음 (z-i) 내지 (z-vi) 중에서 선택되고:



(z-ii) $OC(=O)CH_3$;

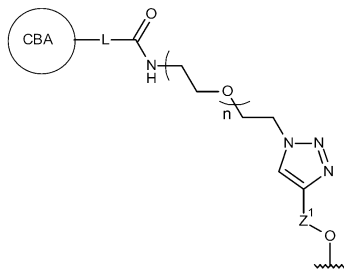
(z-iii) NO_2 ;

(z-iv) OMe;

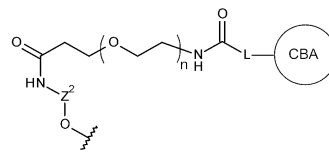
(z-v) 글루코로나이드;

(z-vi) $-C(=O)-X_1-NHC(=O)X_2-NH-R^{ZC}$ (여기서, $-C(=O)-X_1-NH-$ 및 $-C(=O)-X_2-NH-$ 는 천연 아미노산 잔기를 나타내고, R^{ZC} 는 Me, OMe, OCH_2CH_2OMe 중에서 선택됨);

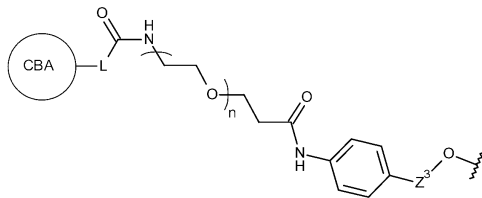
Y는 하기 식 A1, A2 및 A3 중에서 선택되고:



(A1)



(A2)



(A3)

Z^1 은 C_{1-3} 알킬렌 그룹이고;

Z^2 은 C_{1-3} 알킬렌 그룹이고;

Z^3 은 C_{1-3} 알킬렌 그룹이고;

L은 세포 결합제에 연결된 링커이고;

CBA는 세포 결합제이고;

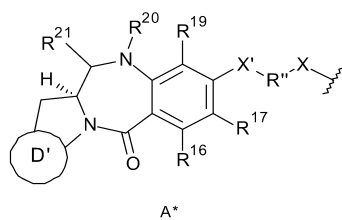
n은 0 내지 48의 정수이고;

R 및 R'는 각각 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬, C_{3-20} 헤테로사이클릴 및 C_{5-20} 아릴 그룹 중에서 선택되고, 임의로 NRR' 그룹과 관련하여 R 및 R'는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 임의로 치환된 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로사이클릭 환을 형성하고;

R⁸은:

(a) 독립적으로 H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', NO₂, SnMe₃ 및 할로 중에서 선택되거나; 또는

(b) 화학식 A*:

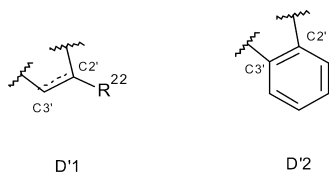


A*

이고;

여기서,

D'는 D'1 또는 D'2 그룹 중 어느 하나를 나타내고:



여기서 점선은 C2'와 C3' 사이 이중결합의 임의적인 존재를 가리키고;

R^{17} 은 독립적으로 H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, NRR' , NO_2 , $SnMe_3$ 및 할로 중에서 선택되고;

R'' 는 C_{3-12} 알킬렌 그룹이고, 여기서 쉼표는 하나 이상의 헤테로 원자, 예를 들어 O, S, N(H), NMe 및/또는 임의로 치환된 방향족 환, 예를 들어 벤젠 또는 피리딘에 의해 차단될 수 있고;

X 및 X'는 독립적으로 O, S 및 N(H) 중에서 선택되고;

R^{22} , R^{16} , R^{19} , R^{20} 및 R^{21} 은 각각 R^2 , R^6 , R^9 , R^{10} 및 R^{11} 에 대해 정의된 바와 같다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/6809 (2017.08)

A61K 47/6845 (2017.08)

A61K 47/6849 (2017.08)

A61K 47/6851 (2017.08)

A61K 47/6855 (2017.08)

A61K 47/6867 (2017.08)

A61K 47/6869 (2017.08)

A61K 47/6889 (2017.08)

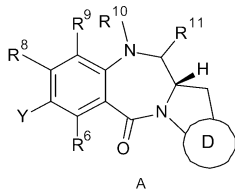
C07D 487/04 (2013.01)

명세서

청구범위

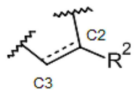
청구항 1

화학식 (A)의 컨쥬게이트, 또는 그의 염 또는 용매화물:



상기 식에서,

D는 D1 그룹을 나타내고:



D1

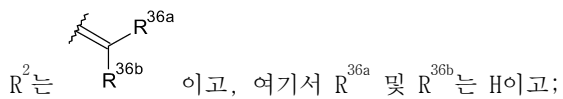
여기서 점선은 C2와 C3 사이에 이중결합이 존재 또는 부재함을 나타내고;

C2와 C3 사이에 이중결합이 존재하는 경우, R²는 다음 (ia) 및 (ib)로 구성된 그룹 중에서 선택되고:

(ia) 에테르를 포함하는 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 치환되거나 치환되지 않은 C₅₋₁₀ 아릴 그룹; 및

(ib) C₁₋₅ 포화 지방족 알킬;

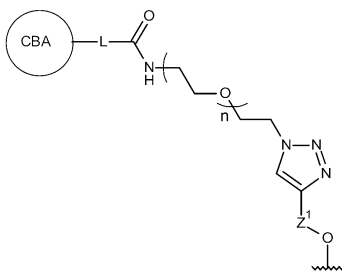
C2와 C3 사이에 단일결합이 존재하는 경우,



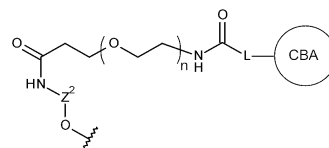
R⁶ 및 R⁹는 H이고;

R¹⁰ 및 R¹¹은 이들이 결합된 질소와 탄소 원자 사이에 질소-탄소 이중결합을 형성하고;

Y는 하기 식 A1 및 A2 중에서 선택되고:



(A1)

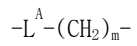


(A2)

Z¹은 C₁₋₃ 알킬렌 그룹이고;

Z^2 는 C_{1-3} 알킬렌 그룹이고;

L은 세포 결합제(cell binding agent, CBA)에 연결된 링커이고, 하기 화학식의 것이며;



여기서,

m은 0 내지 6이고;

L^A 는 다음 중에서 선택되고:

(L ^{A1-1})		(L ^{A6})	
(L ^{A1-2})		(L ^{A7})	
(L ^{A2})		(L ^{A8-1})	
(L ^{A3-1})		(L ^{A8-2})	
(L ^{A3-2})		(L ^{A9-1})	
(L ^{A4})		(L ^{A9-2})	
(L ^{A5})			

여기서, Ar은 C_{5-6} 아릴렌 그룹을 나타내고;

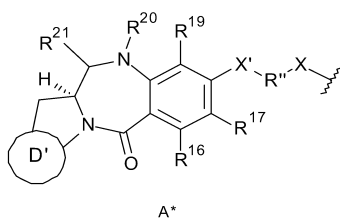
CBA는 종양-특이적 항체 또는 그의 항원-결합 단편인 세포 결합제이고;

n은 0 내지 48의 정수이고;

R^8 은:

(a) 독립적으로 H 및 OMe 중에서 선택되거나; 또는

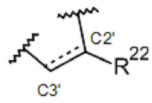
(b) 화학식 A^{*}:



이고;

여기서,

D'는 D'1 그룹을 나타내고:



D'1

여기서 점선은 C2'와 C3' 사이에 이중결합이 존재 또는 부재함을 나타내고;

R^{17} 은 OMe이고;

R'' 는 C_{3-12} 알킬렌 그룹이고;

X 및 X'는 O이고;

C2'와 C3' 사이에는 이중결합이 존재하며, R^{22} 는 메틸이고;

R^{16} , R^{19} , R^{20} 및 R^{21} 은 각각 R^6 , R^9 , R^{10} 및 R^{11} 에 대해 정의된 바와 같다.

청구항 2

삭제

청구항 3

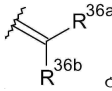
제1항에 있어서, D가 D1이고, C2와 C3 사이에 이중결합이 있으며, R^2 는 페닐이고, 이것은 메톡시 및 에톡시 중에서 선택된 1 내지 3개의 치환체 그룹을 가질 수 있는, 컨쥬게이트.

청구항 4

제1항에 있어서, D가 D1이고, C2와 C3 사이에 이중결합이 있으며, R^2 가 다음 (a) 중에서 선택되는, 컨쥬게이트:

(a) 메틸, 에틸 또는 프로필.

청구항 5

제1항에 있어서, D가 D1이고, C2와 C3 사이에 단일 결합이 있으며, R^2 는  이고,

여기서:

(a) R^{36a} 및 R^{36b} 가 둘 다 H인, 컨쥬게이트.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

제1항에 있어서, R^8 이 OR^{8A} 이고, 여기서 R^{8A} 는 Me인, 컨쥬게이트.

청구항 9

제1항에 있어서, R^8 이 화학식 A*의 것이고, X 및 X'가 O이고, R"가 C₃₋₇ 알킬렌인, 컨쥬게이트.

청구항 10

제9항에 있어서, R^{16} , R^{19} , R^{20} , R^{21} 및 D'가 각각 R^6 , R^9 , R^{10} , R^{11} 및 D와 동일한, 컨쥬게이트.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

제1항에 있어서, 종양-특이적 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 다음의 (1) 내지 (88)로부터 선택되는 하나 이상의 종양-관련 항원 또는 세포-표면 수용체에 결합하는 항체인, 컨쥬게이트:

- (1) BMPR1B (Bone morphogenetic protein receptor-type IB);
- (2) E16 (LAT1, SLC7A5 (Solute carrier family 7 member 5));
- (3) STEAP1 (Six transmembrane epithelial antigen of prostate);
- (4) 0772P (CA125 (cancer antigen 125), MUC16 (mucin 16));
- (5) MPF (Megakaryocyte potentiating factor);
- (6) Napi3b (NAPI-3B, Napi2b, NPTIb (type II sodium-dependent phosphate transporter 3b), SLC34A2 (Solute carrier family 34 (sodium phosphate), member 2));
- (7) 세마 5b (Semaphorin 5B);
- (8) PSCA hlg (2700050C12Rik, C530008016Rik, RIKEN cDNA 2700050C12, RIKEN cDNA 2700050C12 gene);
- (9) ETBR (Endothelin type B receptor);
- (10) MSG783 (RNF124 (ring finger protein 124), hypothetical protein FLJ20315);
- (11) STEAP2 (Six transmembrane epithelial antigen of prostate 2);
- (12) TrpM4 (Transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 4);
- (13) CRIPTO (CR, CR1, CRGF, CRIPTO, TDGF1, teratocarcinoma-derived growth factor);
- (14) CD21 (CR2 (Complement receptor 2) or C3DR (C3d/Epstein Barr virus receptor) or Hs 73792);
- (15) CD79b (CD79B, CD79b, Igb (immunoglobulin-associated beta), B29);
- (16) FcRH2 (Fc receptor homolog 2);
- (17) HER2 (Human epidermal growth factor receptor 2);
- (18) NCA (Nonspecific cross-reacting antigen);
- (19) MDP (Microsomal dipeptidase);
- (20) IL20R-알파 (Interleukin 20 receptor alpha);
- (21) 브레비칸;
- (22) EphB2R (Ephrine receptor B2);

- (23) ASLG659 (B7h, Genbank accession no. AX092328);
- (24) PSCA (Prostate stem cell antigen precursor);
- (25) GEDA (Genbank accession No. AY260763);
- (26) BAFF-R (B cell-activating factor receptor);
- (27) CD22 (B-cell receptor CD22-B isoform);
- (28) CD79a (CD79A, CD79a, immunoglobulin-associated alpha);
- (29) CXCR5 (Chemokine (C-X-C motif) receptor 5);
- (30) HLA-DOB (Beta subunit of MHC class II molecule (Ia antigen));
- (31) P2X5 (Purinergic receptor P2X ligand-gated ion channel 5);
- (32) CD72 (B-cell differentiation antigen CD72, Lyb-2);
- (33) LY64 (Lymphocyte antigen 64);
- (34) FcRH1 (Fc receptor-like protein 1);
- (35) IRTA2 (Immunoglobulin superfamily receptor translocation associated 2);
- (36) TENB2 (TMEFF2, tomoregulin);
- (37) PSMA - FOLH1 (Folate hydrolase (prostate-specific membrane antigen) 1);
- (38) SST (Somatostatin Receptor);
- (38.1) SSTR2 (Somatostatin receptor 2);
- (38.2) SSTR5 (Somatostatin receptor 5);
- (38.3) SSTR1 (Somatostatin receptor 1);
- (38.4) SSTR3 (Somatostatin receptor 3);
- (38.5) SSTR4 (Somatostatin receptor 4);
- (39) ITGAV (Integrin, alpha V);
- (40) ITGB6 (Integrin, beta 6);
- (41) CEACAM5 (Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 5);
- (42) MET (Met proto-oncogene; hepatocyte growth factor receptor);
- (43) MUC1 (Mucin 1);
- (44) CA9 (Carbonic anhydrase IX);
- (45) EGFRvIII (Epidermal growth factor receptor (EGFR), transcript variant 3);
- (46) CD33;
- (47) CD19;
- (48) IL2RA (Interleukin 2 receptor, alpha);
- (49) AXL (AXL receptor tyrosine kinase);
- (50) CD30 - TNFRSF8 (Tumor necrosis factor receptor superfamily, member 8);
- (51) BCMA (B-cell maturation antigen) - TNFRSF17 (Tumor necrosis factor receptor superfamily, member 17);
- (52) CT Ags - CTA (Cancer Testis Antigens);

- (53) CD174 (루이스 Y(Lewis Y)) - FUT3 (fucosyltransferase 3);
- (54) CLEC14A (C-type lectin domain family 14, member A);
- (55) GRP78 (glucose-regulated protein, 78kDa) - HSPA5 (heat shock 70kDa protein 5);
- (56) CD70;
- (57) 줄기 세포 특이적 항원;
- (58) ASG-5;
- (59) ENPP3 (Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 3);
- (60) PRR4 (Proline rich 4);
- (61) GCC (Guanylyl cyclase) - GUCY2C (Guanylate cyclase 2C);
- (62) Liv-1 - SLC39A6 (Solute carrier family 39 (zinc transporter), member 6);
- (63) 5T4 (Trophoblast glycoprotein, TPBG);
- (64) CD56 - NCMA1 (Neural cell adhesion molecule 1);
- (65) CanAg (Tumor associated antigen CA242);
- (66) FOLR1 (Folate Receptor 1);
- (67) GPNMB (Glycoprotein (transmembrane) nmb);
- (68) TIM-1 (T-cell immunoglobulin and mucin domain 1) - HAVCR1 (Hepatitis A virus cellular receptor 1);
- (69) RG-1/전립선 종양 표적 민딘 - 민딘/RG-1;
- (70) B7-H4 (B7 homolog 4) - VTCN1 (V-set domain containing T cell activation inhibitor 1);
- (71) PTK7 (Protein tyrosine kinase 7);
- (72) CD37;
- (73) CD138 - SDC1 (Syndecan 1);
- (74) CD74;
- (75) 클라우딘 (Claudins) - CLs;
- (76) EGFR (Epidermal growth factor receptor);
- (77) Her3 (Human epidermal growth factor receptor 3);
- (78) RON (Recepteur d'Origine Nantais) - MST1R (Macrophage stimulating 1 receptor (c-met-related tyrosine kinase));
- (79) EPHA2 (Ephrin type-A receptor 2);
- (80) CD20 - MS4A1 (Membrane-spanning 4-domains, subfamily A, member 1);
- (81) 테나신 C (Tenascin C) - TNC;
- (82) FAP (Fibroblast activation protein);
- (83) DKK-1 (Dickkopf 1 homolog);
- (84) CD52;
- (85) CS1 - SLAMF7 (Signaling lymphocytic activation molecule family member 7);
- (86) 엔도글린 - ENG;

(87) 아넥신 A1 - ANXA1;

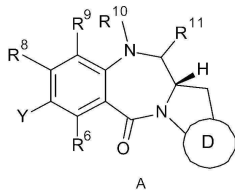
(88) V-CAM (CD106) - VCAM1 (Vascular cell adhesion molecule 1).

청구항 14

제1항, 제3항 내지 제5항, 제8항 내지 제10항 및 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 치료법에 사용하기 위한, 컨쥬게이트.

청구항 15

화학식 (A)의 컨쥬게이트 및 약학적으로 허용되는 희석제, 담체 또는 부형제를 포함하는, 암을 치료하기 위한, 약학적 조성물:



상기 식에서,

D, R⁶, R⁹ 내지 R¹¹, 및 Y는 제1항에 정의된 바와 같으며;

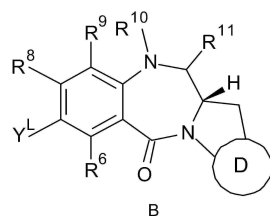
R⁸은 제1항에 정의된 (b) 화학식 A*와 같다.

청구항 16

제1항, 제3항 내지 제5항, 제8항 내지 제10항 및 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 암의 치료에 사용하기 위한, 컨쥬게이트.

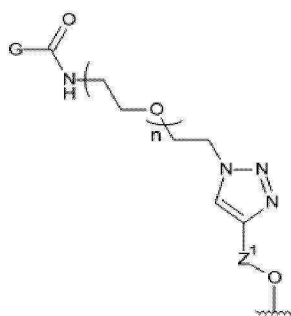
청구항 17

화학식 (B)의 화합물:

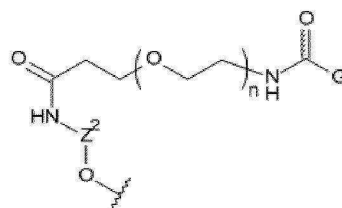


상기 식에서,

YL은 하기 식 B1 및 B2 중에서 선택되고:

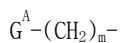


(B1)



(B2)

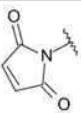
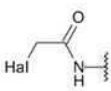
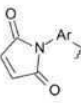
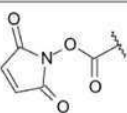
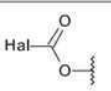
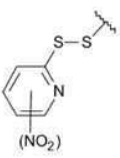
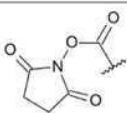
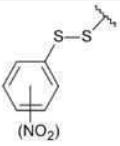
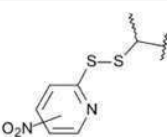
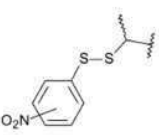
G는 세포 결합제에 연결하기 위한 링커이고, 하기 화학식의 것이며;



여기서,

m은 0 내지 6이고;

G^A 는 다음 중에서 선택되고:

(G ^{A1-1})		(G ^{A4})	 상기에서 Hal = I, Br, Cl
(G ^{A1-2})			
(G ^{A2})		(G ^{A5})	
(G ^{A3-1})	 상기에서, NO ₂ 그룹은 존재하거나 부재한다	(G ^{A6})	
(G ^{A3-2})	 상기에서, NO ₂ 그룹은 존재하거나 부재한다	(G ^{A7})	
(G ^{A3-3})	 상기에서, NO ₂ 그룹은 존재하거나 부재한다	(G ^{A8})	
(G ^{A3-4})	 상기에서, NO ₂ 그룹은 존재하거나 부재한다	(G ^{A9})	

여기서, Ar은 C₅₋₆ 아릴렌 그룹을 나타내고;

세포 결합제는 종양-특이적 항체 또는 그의 항원-결합 단편이고;

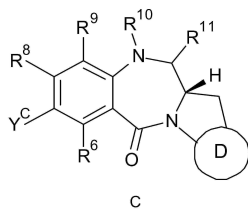
D, R⁶, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, Z¹, Z² 및 n은 제1항, 제3항 내지 제5항, 및 제8항 내지 제10항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같다.

청구항 18

삭제

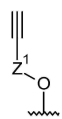
청구항 19

화학식 (C)의 화합물:

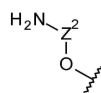


상기 식에서,

Y^C 는 하기 식 C1 및 C2 중에서 선택되고:



(C1)



(C2)

D, R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , Z^1 및 Z^2 는 제1항, 제3항 내지 제5항, 및 제8항 내지 제10항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같다.

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

발명의 설명

기술 분야

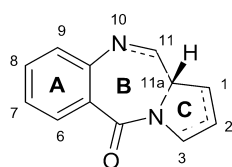
[0001] 본 발명은 피롤로벤조디아제핀(PBD), 특히 세포 결합체에 연결된 링커 그룹을 가지는 피롤로벤조디아제핀에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 피롤로벤조디아제핀

[0003] 일부 피롤로벤조디아제핀 (PBD)은 DNA의 특이적 서열을 인식하여 그에 결합하는 능력을 가지며; 바람직한 서열

은 PuGpu이다. 최초의 PBD 항종양 항생제인 안트라마이신이 1965년에 발견되었다 [Leimgruber, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 5793-5795 (1965); Leimgruber, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 5791-5793 (1965)]. 그 이후로, 다수의 천연적으로 존재하는 PBD가 보고되었고, 다양한 유사체에 대해 10개 이상의 합성 경로가 개발되었다 [Thurston, *et al.*, *Chem. Rev.* **1994**, 433-465 (1994); Antonow, D. and Thurston, D.E., *Chem. Rev.* **2011** 111 (4), 2815-2864)]. 패밀리 구성원에는 아베이마이신 [Hochlowski, *et al.*, *J. Antibiotics*, **40**, 145-148 (1987)], 치카마이신 [Konishi, *et al.*, *J. Antibiotics*, **37**, 200-206 (1984)], DC-81 [일본 특허 58-180 487; Thurston, *et al.*, *Chem. Brit.*, **26**, 767-772 (1990); Bose, *et al.*, *Tetrahedron*, **48**, 751-758 (1992)], 마제트라마이신 [Kuminoto, *et al.*, *J. Antibiotics*, **33**, 665-667 (1980)], 네오투라마이신 A 및 B [Takeuchi, *et al.*, *J. Antibiotics*, **29**, 93-96 (1976)], 포르트라마이신 [Tsunakawa, *et al.*, *J. Antibiotics*, **41**, 1366-1373 (1988)], 포르트라카르신 [Shimizu, *et al.*, *J. Antibiotics*, **29**, 2492-2503 (1982); Langley and Thurston, *J. Org. Chem.*, **52**, 91-97 (1987)], 시바노마이신 (DC-102) [Hara, *et al.*, *J. Antibiotics*, **41**, 702-704 (1988); Itoh, *et al.*, *J. Antibiotics*, **41**, 1281-1284 (1988)], 시비로마이신 [Leber, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 2992-2993 (1988)] 및 토마마이신 [Arima, *et al.*, *J. Antibiotics*, **25**, 437-444 (1972)]이 포함된다. PBD는 하기의 일반 구조를 갖는다:



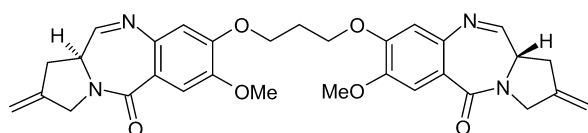
[0004]

[0005]

이들은 그 방향족 A 환과 피롤로 C 환 둘 다에 있어서 치환체의 수, 형태 및 위치와, C 환의 포화도가 상이하다. B 환에는, DNA의 알킬화에 관여하는 친전자성 중심인 N10-C11 위치에 이민 (N=C), 카비놀아민 (NH-CH(OH)) 또는 카비놀아민 메틸 에테르 (NH-CH(OMe))가 존재한다. 공지된 천연 산물은 모두 C 환으로부터 A 환쪽으로 볼 때 이들에 우선성 회전을 제공하는 키랄 C11a 위치에서의 (S)-입체배치를 갖는다. 이것은 이들에 B형 DNA의 부홈 (minor groove)과의 등나선성 (isohelicity)을 위한 적절한 3차원 형상을 제공하여, 결합 부위에서의 합치 (snug fit)가 가능하게 된다 [Kohn, In *Antibiotics III*. Springer-Verlag, New York, pp. 3-11 (1975); Hurley and Needham-VanDevanter, *Acc. Chem. Res.*, **19**, 230-237 (1986)]. 부홈에서 부가물을 형성할 수 있는 능력으로 인해 이들은 DNA 프로세싱을 방해할 수 있기 때문에, 항종양제로서의 사용이 가능하다.

[0006]

특히 유리한 피롤로벤조디아제핀 화합물이 그렉슨 (Gregson) 등에 의해 (*Chem. Commun.* **1999**, 797-798) 화합물 1로서, 그렉슨 (Gregson) 등에 의해 (*J. Med. Chem.* **2001**, **44**, 1161-1174) 화합물 4a로서 기술되었다. 이 화합물은 또한 SJG-136으로도 알려져 있으며 다음과 같이 나타내어진다:

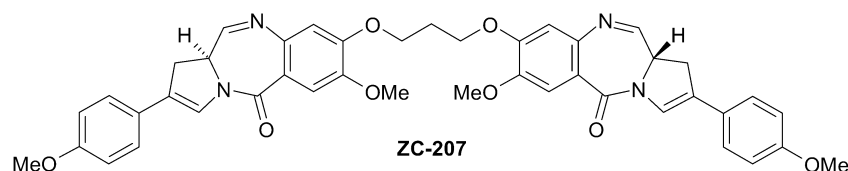


SJG-136

[0007]

[0008]

WO 2005/085251호에 C2 아릴 치환체를 가지는 것과 같은 다른 다이머성 PBD 화합물이 개시되었으며, 일례는 다음과 같다:



ZC-207

[0009]

[0010]

이들 화합물은 매우 유용한 세포독성제인 것으로 나타났다.

[0011]

항체-약물 컨쥬게이트

[0012]

항체 요법은 암, 면역학적 및 혈관신생성 장애가 있는 환자의 표적화된 치료를 위해서 확립되었다 [Carter, P. (2006) *Nature Reviews Immunology* **6**:343-357]. 세포독성제 또는 세포증식억제제, 즉 암의 치료 시에 종양 세포를 죽이거나 억제하는 약물의 국소 전달을 위한 항체-약물 컨쥬게이트 (ADC), 즉 면역컨쥬게이트의 사용은 중

양으로 약물 부위의 전달 및 그에서의 세포내 축적을 표적으로 하는데 반해, 이들 비컨쥬게이트된 약제의 전신 투여는 제거하기를 희망하는 종양 세포뿐만 아니라 정상 세포에 대해서도 허용할 수 없는 수준의 독성을 일으킬 수 있다 [Xie *et al* (2006) *Expert. Opin. Biol. Ther.* 6(3):281-291; Kovtun *et al* (2006) *Cancer Res.* 66(6):3214-3121; Law *et al* (2006) *Cancer Res.* 66(4):2328-2337; Wu *et al* (2005) *Nature Biotech.* 23(9):1137-1145; Lambert J. (2005) *Current Opin. in Pharmacol.* 5:543-549; Hamann P. (2005) *Expert Opin. Ther. Patents* 15(9):1087-1103; Payne, G. (2003) *Cancer Cell* 3:207-212; Trail *et al* (2003) *Cancer Immunol. Immunother.* 52:328-337; Syrigos and Epenetos (1999) *Anticancer Research* 19:605-614].

[0013] 이 때문에 최소 독성으로 최대 효능이 모색되고 있다. ADC를 설계하고 정제하기 위한 노력은 모노클로날 항체 (mAb)의 선택성뿐만 아니라 약물의 작용 기전, 약물-연결, 약물/항체 비율 (부하), 및 약물-방출 특성에 초점을 맞추었다 [Junutula, *et al.*, 2008b *Nature Biotech.*, 26(8):925-932; Dornan *et al* (2009) *Blood* 114(13):2721-2729; US 7521541; US 7723485; W02009/052249; McDonagh (2006) *Protein Eng. Design & Sel.* 19(7): 299-307; Doronina *et al* (2006) *Bioconj. Chem.* 17:114-124; Erickson *et al* (2006) *Cancer Res.* 66(8):1-8; Sanderson *et al* (2005) *Clin. Cancer Res.* 11:843-852; Jeffrey *et al* (2005) *J. Med. Chem.* 48:1344-1358; Hamblett *et al* (2004) *Clin. Cancer Res.* 10:7063-7070]. 약물 부위는 튜블린 결합, DNA 결합 또는 토포이소머라제 저해를 포함한 기전에 의해 그의 세포독성 및 세포증식 억제 효과를 부여할 수 있다. 일부의 세포독성 약물은 큰 항체 또는 단백질 수용체 리간드에 컨쥬게이트되는 경우 불활성으로 되거나 덜 활성적으로 되는 경향이 있다.

[0014] ADC에서의 PBD

[0015] 다이머 PBD가 약물 컨쥬게이트에서 약물로서 개시되었다. 예를 들어, W0 2011/130598호에 항체와 같은 세포 결합체에 연결하기 위한 링커 그룹을 갖는 다이머 PBD 화합물이 기술되었는데, 여기서 링커 그룹은 이용가능한 N10 위치 중 하나에 부착되고, 일반적으로 상기 링커 그룹에서 효소의 작용에 의해 분해된다.

[0016] 이에 반해, W0 2011/130613호 및 W0 2011/130616호에는 링커 그룹이 C2 위치 중 하나에서 방향족 그룹을 통해 부착되고, 이것은 일반적으로 상기 링커 그룹에서 효소의 작용에 의해 분해되는, 항체와 같은 세포 결합체에 연결하기 위한 링커 그룹을 갖는 다이머 PBD 화합물이 기술되었다. 이러한 항체 약물 컨쥬게이트는 또한 문헌 [Flyagre, J., *et al*, *Chem. Biol. Drug Des.* 81: 113-121 (2013)]에 기술되었으며 다른 타입의 항체 약물 컨쥬게이트도 기재되었다.

[0017] 또 다른 접근방법이 W0 2007/085930호에 기재되었으며, 여기서는 토마마이신-유사 다이머가 항체와 같은 세포 결합체에 연결되는 링커 그룹을 가지며, 여기서 링커 그룹은 토마마이신 단위 사이의 테더(tether)에 부착되고, 일반적으로 상기 링커 그룹에서 효소의 작용에 의해 분해된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

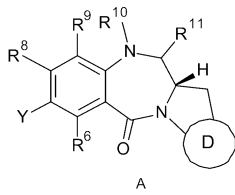
[0018] 본 발명자들은 세포 결합체와 PBD 컨쥬게이트, 특히 PBD 항체 컨쥬게이트를 형성하는 새로운 접근 방법을 개발하였다.

과제의 해결 수단

[0019] 발명의 개요

[0020] 일반적인 측면에서, 본 발명은 세포 결합체에 연결하기 위한 링커를 가지는 PBD 다이머 화합물을 포함하는 컨쥬게이트를 제공하며, 여기서 링커는 한 PBD 단위의 C7 위치에 비분해가능한 방식으로 부착되어 있다. 세포 결합체는 바람직하게는 항체이다. 본 발명은 또한 연결 단위가 부착된 PBD 화합물 및 그의 합성을 위한 중간체를 제공한다.

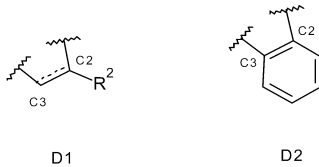
[0021] 제1 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 A의 컨쥬게이트 및 그의 염과 용매화물을 제공한다:



[0022]

[0023] 상기 식에서,

[0024] D는 D1 또는 D2 그룹 중 어느 하나를 나타내고:



[0025]

[0026] 여기서 점선은 C2와 C3 사이에 이중결합이 임의로 존재함을 나타내고;

[0027] C2와 C3 사이에 이중결합이 존재하는 경우, R²는 다음 (ia) 내지 (ig)로 구성된 그룹 중에서 선택되고:

[0028] (ia) 할로, 니트로, 시아노, 에테르, 카복시, 에스테르, C₁₋₇ 알킬, C₃₋₇ 헤테로사이클릴 및 비스-옥시-C₁₋₃ 알킬렌을 포함하는 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된 C₅₋₁₀ 아릴 그룹;

[0029] (ib) C₁₋₅ 포화 지방족 알킬;

[0030] (ic) C₃₋₆ 포화 사이클로알킬;

[0031] (id) (여기서 각 R³¹, R³² 및 R³³은 독립적으로 H, C₁₋₃ 포화 알킬, C₂₋₃ 알케닐, C₂₋₃ 알키닐 및 사이클로프로필 중에서 선택되고, 여기서 R² 그룹 내 총 탄소 원자수는 5개 이하이다);

[0032] (ie) (여기서 R^{35a} 및 R^{35b} 중 하나는 H이고, 다른 하나는 할로, 메틸, 메톡시 중에서 선택되는 그룹에 의해 임의로 치환된 페닐; 피리딜; 및 티오펜일 중에서 선택된다);

[0033] (if) (여기서 R³⁴는 H; C₁₋₃ 포화 알킬; C₂₋₃ 알케닐; C₂₋₃ 알키닐; 사이클로프로필; 할로, 메틸, 메톡시 중에서 선택되는 그룹에 의해 임의로 치환된 페닐; 피리딜; 및 티오펜일 중에서 선택된다);

[0034] (ig) 할로;

[0035] C2와 C3 사이에 단일결합이 존재하는 경우,

[0036] R²는 이고, 여기서 R^{36a} 및 R^{36b}는 독립적으로 H, F, C₁₋₄ 포화 알킬, C₂₋₃ 알케닐 중에서 선택되고, 상기 알킬 및 알케닐 그룹은 C₁₋₄ 알킬 아미도 및 C₁₋₄ 알킬 에스테르 중에서 선택되는 그룹에 의해 임의로 치환되거나; 또는 R^{16a} 및 R^{16b} 중 하나가 H인 경우, 다른 하나는 니트릴 및 C₁₋₄ 알킬 에스테르 중에서 선택되고;

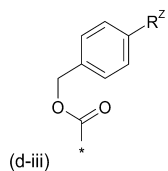
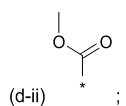
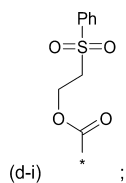
[0037] R^6 및 R^9 는 독립적으로 H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, NRR' , NO_2 , $SnMe_3$ 및 할로 중에서 선택되고;

[0038] (a) R^{10} 은 H이고, R^{11} 은 OH 또는 OR^A 이며, 여기서 R^A 는 C_{1-4} 알킬이거나; 또는

[0039] (b) R^{10} 및 R^{11} 은 이들이 결합된 질소와 탄소 원자 사이에 질소-탄소 이중결합을 형성하거나; 또는

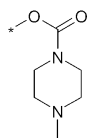
[0040] (c) R^{10} 은 H이고, R^{11} 은 OSO_2M 이며, 여기서 z 는 2 또는 3이고, M은 1가의 약학적으로 허용가능한 양이온이거나; 또는

[0041] (d) R^{11} 은 OH 또는 OR^A 이고, 여기서 R^A 는 C_{1-4} 알킬이고, R^{10} 은 다음 (d-i) 내지 (d-iii) 중에서 선택되며:



[0042]

[0043] 여기서 R^z 는 다음 (z-i) 내지 (z-vi) 중에서 선택되고:



[0044]

[0045] (z-ii) $OC(=O)CH_3$;

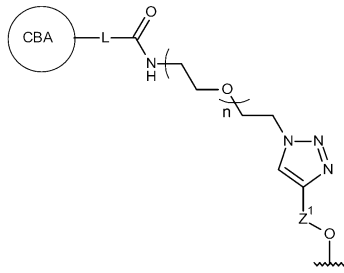
[0046] (z-iii) NO_2 ;

[0047] (z-iv) OMe;

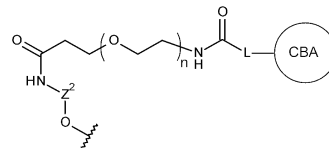
[0048] (z-v) 글루코로나이드;

[0049] (z-vi) $-C(=O)-X_1-NHC(=O)X_2-NH-R^{ZC}$ (여기서, $-C(=O)-X_1-NH-$ 및 $-C(=O)-X_2-NH-$ 는 천연 아미노산 잔기를 나타내고, R^{ZC} 는 Me, OMe, OCH_2CH_2OMe 중에서 선택됨);

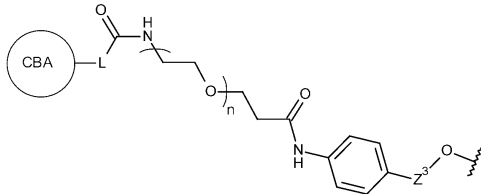
[0050] Y는 하기 식 A1, A2 및 A3 중에서 선택되고:



(A1)



(A2)



(A3)

[0053] Z^1 은 C_{1-3} 알킬렌 그룹이고;

[0054] Z^2 은 C_{1-3} 알킬렌 그룹이고;

[0055] Z^3 은 C_{1-3} 알킬렌 그룹이고;

[0056] L은 세포 결합제에 연결된 링커이고;

[0057] CBA(cell binding agent)는 세포 결합제이고;

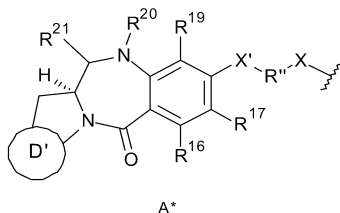
[0058] n은 0 내지 48의 정수이고;

[0059] R 및 R'는 각각 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬, C_{3-20} 헤테로사이클릴 및 C_{5-20} 아릴 그룹 중에서 선택되고, 임의로 NRR' 그룹과 관련하여 R 및 R'는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 임의로 치환된 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로사이클릭 환을 형성하고;

[0060] R^8 은:

[0061] (a) 독립적으로 H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, NRR', NO_2 , $SnMe_3$ 및 할로 중에서 선택되거나; 또는

[0062] (b) 화학식 A*:



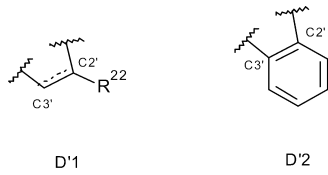
A*

[0063]

[0064] 이고;

[0065] 여기서,

[0066] D'는 D'1 또는 D'2 그룹 중 어느 하나를 나타내고:



[0067]

[0068] 여기서 점선은 C2'와 C3' 사이에 이중결합이 임의로 존재함을 나타내고;

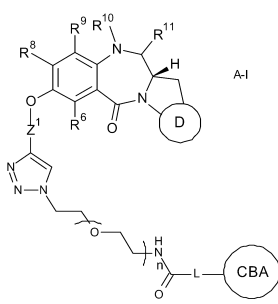
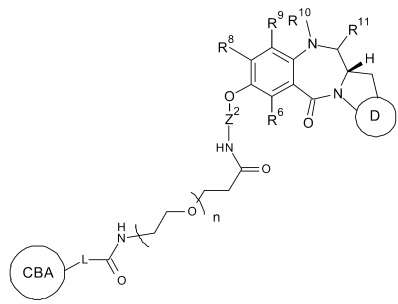
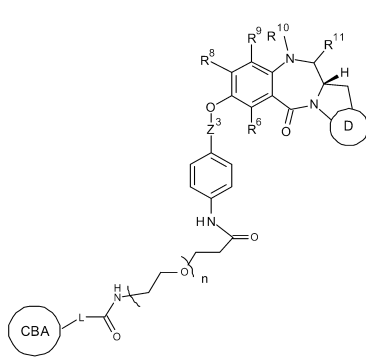
[0069] R¹⁷은 독립적으로 H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', NO₂, SnMe₃ 및 할로 중에서 선택되고;

[0070] R''는 C₃₋₁₂ 알킬렌 그룹이고, 여기서 쉼표는 하나 이상의 헤테로 원자, 예를 들어 O, S, N(H), NMe 및/또는 임의로 치환된 방향족 환, 예를 들어 벤젠 또는 피리딘에 의해 차단될 수 있고;

[0071] X 및 X'는 독립적으로 O, S 및 N(H) 중에서 선택되고;

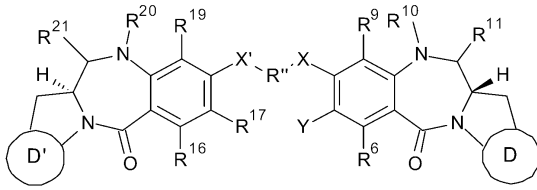
[0072] R²², R¹⁶, R¹⁹, R²⁰ 및 R²¹은 각각 R², R⁶, R⁹, R¹⁰ 및 R¹¹에 대해 정의된 바와 같다.

[0073] 따라서, 화학식 A는 Y에 따라 다음 화학식 A-I, A-II 및 A-III 중에서 선택된다:

Y	A
(A1)	 A-I
(A2)	 A-II
(A3)	 A-III

[0074]

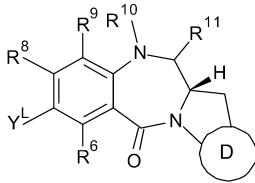
[0075] 상기에서, R^8 은 A^* 이고, 화합물은 화학식 A^*A 의 것이다:



A^*A

[0076]

[0077] 본 발명의 제2 측면은 화학식 (B)의 신규 약물-링커 화합물 및 그의 염 및 용매화물을 제공한다:

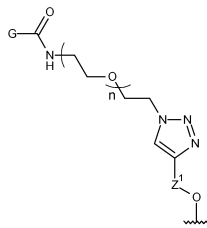


B

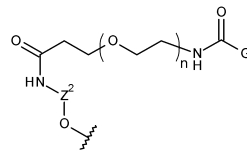
[0078]

[0079] 상기 식에서,

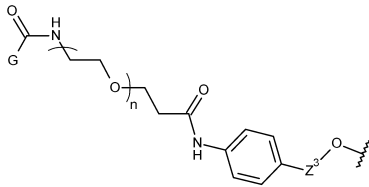
[0080] Y^L 은 하기 식 B1, B2 및 B3 중에서 선택되고:



(B1)



(B2)



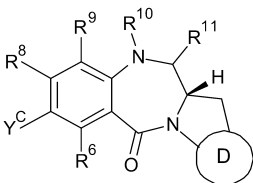
(B3)

[0081]

[0082] 여기서, G는 세포 결합제에 연결하기 위한 링커이고,

[0083] 나머지 그룹들은 제1 측면에서 정의된 바와 같다.

[0084] 본 발명의 제3 측면은 본 발명의 약물-링커 및 컨쥬게이트 화합물의 제조에 사용될 수 있는 화학식 (C)의 화합물 및 그의 염 및 용매화물을 제공한다:

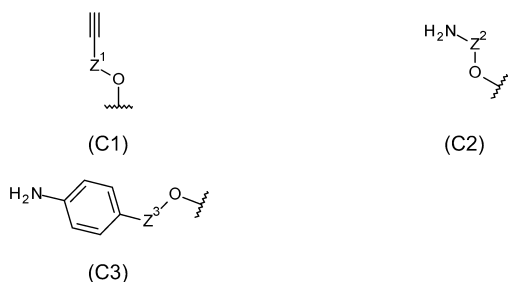


C

[0085]

[0086] 상기 식에서,

[0087] Y^c 는 식 C1, C2 및 C3의 그룹 중에서 선택되고:



[0088]

[0089] 나머지 그룹들은 제1 측면에서 정의된 바와 같다.

[0090] 본 발명의 제4 측면은 의학적 치료 방법에 있어서 본 발명의 제1 측면의 화합물의 용도를 제공한다. 제4 측면은 또한 제1 측면의 화합물과 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0091] 본 발명의 제5 측면은 증식성 질환의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 제1 측면의 화합물 또는 본 발명의 제4 측면의 약학 조성물을 제공한다. 제5 측면은 또한 제1 측면의 화합물 또는 제4 측면의 약학 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 증식성 질환 치료용 의약의 제조 방법에서의 제1 측면의 화합물의 용도, 및 증식성 질환에 걸린 포유동물의 치료 방법을 제공한다.

[0092] 본 발명의 제6 측면은 제2 측면의 약물-링커와 세포 결합제를 컨쥬게이트시키는 단계를 포함하는, 본 발명의 제1 측면의 화합물의 합성 방법을 제공한다.

[0093] 본 발명의 제7 측면은 제3 측면의 화합물을 하나 이상의 안정한 적합한 시약과 반응시키는 단계를 포함하는, 제2 측면의 약물-링커를 합성하는 방법을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0094] 발명의 상세한 설명

[0095] 바람직한 대상

[0096] 다음의 바람직한 대상은 상술한 바와 같은 본 발명의 모든 측면에 적용될 수 있거나, 또는 단일 측면과 관련될 수 있다. 바람직한 대상은 어떤 조합으로도 함께 조합될 수 있다.

[0097] D

[0098] 일부 실시양태에서, D는 D1이다.

[0099] 일부 실시양태에서, D는 D2이다.

[0100] R^8

[0101] 일부 실시양태에서, R^8 은 독립적으로 H, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, NRR', 및 할로 중에서 선택될 수 있다.

[0102] 일부 실시양태에서, R^8 은 독립적으로 H, OH 및 OR 중에서 선택될 수 있고, 여기서 R은 임의로 치환된 C_{1-7} 알킬, C_{3-10} 헤테로사이클릴 및 C_{5-10} 아릴 그룹 중에서 선택될 수 있다. R^8 에서의 R은 이들 실시양태의 일부에서 치환되거나 비치환될 수 있는 C_{1-4} 알킬 그룹일 수 있다. 관심의 대상이 되는 치환체는 C_{5-6} 아릴 그룹 (예를 들어, 페닐)이다.

[0103] 일부 실시양태에서, R^8 은 OMe 및 OCH_2Ph 중에서 선택된다.

[0104] 일부 실시양태에서, R^8 은 화학식 A*의 것이고, 따라서 화합물은 PBD 다이머이다.

[0105] 다이머 링크

[0106] X 및 X'는 바람직하게는 O이다.

- [0107] R"는 C₃₋₁₂ 알킬렌 그룹이고, 여기서쇄는 하나 이상의 헤테로 원자, 예를 들어 O, S, N(H), NMe 및/또는 임의로 치환된 방향족 환, 예를 들어 벤젠 또는 피리딘에 의해 차단될 수 있다.
- [0108] 일부 실시양태에서, R"는 C₃₋₁₂ 알킬렌 그룹일 수 있고, 여기서쇄는 하나 이상의 헤테로 원자 및/또는 방향족 환, 예를 들어, 벤젠 또는 피리딘에 의해 차단될 수 있다.
- [0109] 일부 실시양태에서, R"는 O, S, 및 NMe 중에서 선택된 하나 이상의 헤테로 원자 및/또는 임의로 치환된 방향족 환에 의해 임의로 차단된 C₃₋₁₂ 알킬렌 그룹일 수 있다.
- [0110] 일부 실시양태에서, 방향족 환은 C₅₋₂₀ 아릴렌 그룹이고, 여기서 아릴렌은 방향족 화합물의 방향족 환 원자로부터 두 개의 수소 원자를 제거하여 얻은 이가 부분으로서 5 내지 20개의 환 원자를 가진다.
- [0111] 일부 실시양태에서, R"는 하나 이상의 헤테로 원자, 예를 들어, O, S, N(H), NMe 및/또는 NH₂에 의해 임의로 치환된 방향족 환, 예를 들어, 벤젠 또는 피리딘에 의해 차단될 수 있는 C₃₋₁₂ 알킬렌 그룹일 수 있다.
- [0112] 일부 실시양태에서, R"는 C₃₋₁₂ 알킬렌 그룹일 수 있다.
- [0113] 일부 실시양태에서, R"는 C₃, C₅, C₇, C₉ 및 C₁₁ 알킬렌 그룹 중에서 선택될 수 있다.
- [0114] 일부 실시양태에서, R"는 C₃, C₅ 및 C₇ 알킬렌 그룹 중에서 선택될 수 있다.
- [0115] 일부 실시양태에서, R"는 C₃ 및 C₅ 알킬렌 그룹 중에서 선택될 수 있다.
- [0116] 일부 실시양태에서, R"는 C₃ 알킬렌 그룹이다.
- [0117] 일부 실시양태에서, R"는 C₅ 알킬렌 그룹이다.
- [0118] 상술된 알킬렌 그룹은 하나 이상의 헤테로 원자 및/또는 임의로 치환된 방향족 환, 예를 들어, 벤젠 또는 피리딘에 의해 임의로 차단될 수 있다.
- [0119] 상술된 알킬렌 그룹은 하나 이상의 헤테로 원자 및/또는 방향족 환, 예를 들어, 벤젠 또는 피리딘에 의해 임의로 차단될 수 있다.
- [0120] 상술된 알킬렌 그룹은 비치환된 선형 지방족 알킬렌 그룹일 수 있다.
- [0121] R"는 바람직하게는 치환체를 갖지 않는 C₃₋₇ 알킬렌 그룹이다. 더욱 바람직하게는 R"는 C₃, C₅ 또는 C₇ 알킬렌이다. 가장 바람직하게는, R"는 C₃ 또는 C₅ 알킬렌이다.
- [0122] R⁶
- [0123] 일부 실시양태에서, R⁶은 독립적으로 H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', NO₂, SnMe₃ 및 할로 중에서 선택될 수 있다.
- [0124] 일부 실시양태에서, R⁶은 독립적으로 H, OH, OR, SH, NH₂, NO₂ 및 할로 중에서 선택될 수 있다.
- [0125] 일부 실시양태에서, R⁶은 독립적으로 H 및 할로이다.
- [0126] 일부 실시양태에서, R⁶은 독립적으로 H이다.
- [0127] 이들 실시양태는 R¹⁶에도 또한 적용된다.
- [0128] R⁹
- [0129] 일부 실시양태에서, R⁹은 독립적으로 H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', NO₂, SnMe₃ 및 할로 중에서 선택될 수 있다.

- [0130] 일부 실시양태에서, R^9 는 독립적으로 H이다.
- [0131] 이들 실시양태는 R^{19} 에도 또한 적용된다.
- [0132] R^{17}
- [0133] 일부 실시양태에서, R^{17} 은 독립적으로 H, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, NRR', 및 할로 중에서 선택될 수 있다.
- [0134] 일부 실시양태에서, R^{17} 은 독립적으로 H, OH 및 OR 중에서 선택될 수 있고, 여기서 R은 임의로 치환된 C_{1-7} 알킬, C_{3-10} 헤테로사이클릴 및 C_{5-10} 아릴 그룹 중에서 선택될 수 있다. R^{17} 에서의 R은 이들 실시양태의 일부에서 치환되거나 비치환될 수 있는 C_{1-4} 알킬 그룹일 수 있다. 관심의 대상이 되는 치환체는 C_{5-6} 아릴 그룹 (예를 들어, 페닐)이다.
- [0135] 일부 실시양태에서, R^{17} 은 OMe 및 OCH_2Ph 중에서 선택된다.
- [0136] R^2
- [0137] R^2 가 C_{5-10} 아릴 그룹인 경우, 일부 실시양태에서 이는 C_{5-7} 아릴 그룹일 수 있다. C_{5-7} 아릴 그룹은 페닐 그룹 또는 C_{5-7} 헤테로아릴 그룹, 예를 들어 푸라닐, 티오펜 및 피리딜일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^2 는 페닐일 수 있다. 다른 실시양태에서, R^2 는 티오펜, 예를 들어, 티오펜-2-일 및 티오펜-3-일일 수 있다.
- [0138] R^2 가 C_{5-10} 아릴 그룹인 경우, 일부 실시양태에서 이는 C_{8-10} 아릴, 예를 들어 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐 그룹일 수 있다. 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐 그룹은 임의의 이용가능한 환 위치를 통해 PBD 코어에 연결될 수 있다. 예를 들어, 퀴놀리닐은 퀴놀린-2-일, 퀴놀린-3-일, 퀴놀린-4-일, 퀴놀린-5-일, 퀴놀린-6-일, 퀴놀린-7-일 및 퀴놀린-8-일일 수 있다. 이 중에서 퀴놀린-3-일 및 퀴놀린-6-일이 바람직할 수 있다. 이소퀴놀리닐은 이소퀴놀린-1-일, 이소퀴놀린-3-일, 이소퀴놀린-4-일, 이소퀴놀린-5-일, 이소퀴놀린-6-일, 이소퀴놀린-7-일 및 이소퀴놀린-8-일일 수 있다. 이 중에서 이소퀴놀린-3-일 및 이소퀴놀린-6-일이 바람직할 수 있다.
- [0139] R^2 가 C_{5-10} 아릴 그룹인 경우, 이는 임의의 수의 치환체 그룹을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 이는 1 내지 3개의 치환체 그룹을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 이는 1 또는 2개의 치환체 그룹을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 이는 단일 치환체 그룹을 가질 수 있다. 치환체는 임의의 위치일 수 있다.
- [0140] R^2 가 C_{5-7} 아릴 그룹인 경우, 일부 실시양태에서 단일 치환체는 화합물의 나머지에 대한 결합에 인접하지 않은 환 원자 상에 존재할 수 있으며, 즉 이는 화합물의 나머지에 대한 결합에 대해서 β 또는 γ 일 수 있다. 따라서, C_{5-7} 아릴 그룹이 페닐인 실시양태에서, 치환체는 메타- 또는 파라-위치에 있을 수 있거나, 또는 파라-위치에 있을 수 있다.
- [0141] R^2 가 C_{8-10} 아릴 그룹, 예를 들어 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐인 경우, 일부 실시양태에서 퀴놀린 또는 이소퀴놀린 환의 임의의 위치에서 임의의 수의 치환체가 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 이는 1, 2 또는 3개의 치환체를 가질 수 있고, 이들은 근접 환 및 먼쪽의 환중 어느 하나에 또는 양 쪽 모두 (치환체가 복수개인 경우)에 있을 수 있다.
- [0142] R^2 치환체, R^2 가 C_{5-10} 아릴 그룹인 경우
- [0143] R^2 가 C_{5-10} 아릴 그룹일 때 R^2 상의 치환체가 할로인 실시양태에서, 이는 F 또는 Cl일 수 있고, 이들 실시양태중 일부에서 Cl이다.
- [0144] R^2 가 C_{5-10} 아릴 그룹일 때 R^2 상의 치환체가 에테르인 실시양태에서, 이는 일부 실시양태에서 알콕시 그룹, 예를

들어, C_{1-7} 알콕시 그룹 (예를 들면, 메톡시, 에톡시)일 수 있거나, 일부 실시양태에서 C_{5-7} 아릴옥시 그룹 (예를 들면, 페녹시, 피리딜옥시, 푸라닐옥시)일 수 있다. 알콕시 그룹 자체가, 예를 들어 아미노 그룹 (예를 들면, 디메틸아미노)에 의해 추가로 치환될 수 있다.

[0145] R^2 가 C_{5-10} 아릴 그룹일 때 R^2 상의 치환체가 C_{1-7} 알킬인 실시양태에서, 이는 C_{1-4} 알킬 그룹 (예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸)일 수 있다.

[0146] R^2 가 C_{5-10} 아릴 그룹일 때 R^2 상의 치환체가 C_{3-7} 헤테로사이클릴인 실시양태에서, 이는 C_6 질소 함유 헤테로사이클릴 그룹, 예를 들어 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피페리딘, 피페라지닐일 수 있다. 이들 그룹은 질소 원자를 통해 PBD 부분의 나머지에 결합될 수 있다. 이들 그룹은, 예를 들어, C_{1-4} 알킬 그룹에 의해 추가로 치환될 수 있다. C_6 질소 함유 헤테로사이클릴 그룹이 피페라지닐인 경우, 상기 추가 치환체는 제2 질소 환 원자 상에 존재할 수 있다.

[0147] R^2 가 C_{5-10} 아릴 그룹일 때 R^2 상의 치환체가 비스-옥시- C_{1-3} 알킬렌인 실시양태에서, 이는 비스-옥시-메틸렌 또는 비스-옥시-에틸렌일 수 있다.

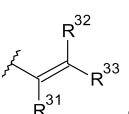
[0148] R^2 가 C_{5-10} 아릴 그룹일 때 R^2 상의 치환체가 에스테르인 실시양태에서, 이는 바람직하게는 메틸 에스테르 또는 에틸 에스테르이다.

[0149] 일부 실시양태에서, R^2 가 C_{5-10} 아릴 그룹인 경우, 치환체는 메톡시, 에톡시, 플루오로, 클로로, 시아노, 비스-옥시-메틸렌, 메틸-피페라지닐, 모르폴리노, 메틸-티오펜, 디메틸아미노프로필옥시 및 카복시를 포함할 수 있다.

[0150] 일부 실시양태에서, R^2 는 4-메톡시-페닐, 3-메톡시-페닐, 4-에톡시-페닐, 3-에톡시-페닐, 4-플루오로-페닐, 4-클로로-페닐, 3,4-비스옥시메틸렌-페닐, 4-메틸티오-페닐, 4-시아노-페닐, 4-페녹시-페닐, 퀴놀린-3-일 및 퀴놀린-6-일, 이소퀴놀린-3-일 및 이소퀴놀린-6-일, 2-티에닐, 2-푸라닐, 메톡시-나프틸, 나프틸, 4-니트로-페닐, 4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐 및 3,4-비스옥시메틸렌-페닐 중에서 선택될 수 있다.

[0151] R^2 가 C_{1-5} 포화 지방족 알킬인 경우, 이는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 또는 펜틸일 수 있다. 일부 실시양태에서, 이는 메틸, 에틸 또는 프로필 (n -펜틸 또는 이소프로필)일 수 있다. 이들 실시양태중 일부에서, 이는 메틸일 수 있다. 다른 실시양태에서, 이는 선형 또는 분지형일 수 있는 부틸 또는 펜틸일 수 있다.

[0152] R^2 가 C_{3-6} 포화 사이클로알킬인 경우, 이는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실일 수 있다. 일부 실시양태에서, 이는 사이클로프로필일 수 있다.

[0153] R^2 가  인 경우, 일부 실시양태에서, R^2 그룹 내 총 탄소 원자수는 4개 이하 또는 3개 이하이다.

[0154] 일부 실시양태에서, R^{31} , R^{32} 및 R^{33} 중 하나는 H이고, 다른 2개의 그룹은 H, C_{1-3} 포화 알킬, C_{2-3} 알케닐, C_{2-3} 알키닐 및 사이클로프로필 중에서 선택된다.

[0155] 다른 실시양태에서, R^{31} , R^{32} 및 R^{33} 중 2개는 H이고, 나머지 그룹은 H, C_{1-3} 포화 알킬, C_{2-3} 알케닐, C_{2-3} 알키닐 및 사이클로프로필 중에서 선택된다.

[0156] 일부 실시양태에서, H가 아닌 그룹은 메틸 및 에틸 중에서 선택된다. 이들 실시양태중 일부에서, H가 아닌 그룹은 메틸이다.

[0157] 일부 실시양태에서, R^{31} 은 H이다.

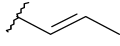
[0158] 일부 실시양태에서, R^{32} 는 H이다.

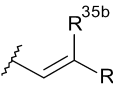
[0159] 일부 실시양태에서, R^{33} 은 H이다.

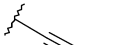
[0160] 일부 실시양태에서, R^{31} 및 R^{32} 는 H이다.

[0161] 일부 실시양태에서, R^{31} 및 R^{33} 은 H이다.

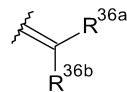
[0162] 일부 실시양태에서, R^{32} 및 R^{33} 은 H이다.

[0163] 특히 관심의 대상이 되는 R^2 그룹은  이다.

[0164] R^2 가  인 경우, 일부 실시양태에서, H가 아닌 그룹 (R^{35a} 또는 R^{35b})은 임의로 치환된 페닐이다. 페닐의 임의적인 치환체가 할로인 경우, 이는 플루오로일 수 있다. 일부 실시양태에서, 페닐 그룹은 비치환된다.

[0165] R^2 가  인 경우, R^{34} 가 페닐인 일부 실시양태에서, 이는 비치환된다. 다른 실시양태에서, 페닐 그룹은 단일 플루오로 치환체를 가진다. 다른 실시양태에서, R^{14} 는 H, 메틸, 에틸, 에테닐 및 에티닐 중에서 선택된다. 이들 실시양태중 일부에서, R^{14} 는 H 및 메틸 중에서 선택된다.

[0166] R^2 가 할로인 경우, 일부 실시양태에서, 이는 플루오로이다.

[0167] C2와 C3 사이에 단일결합이 존재하는 경우, R^2 는  이다.

[0168] 일부 실시양태에서, R^{36a} 및 R^{36b} 는 둘 다 H이다.

[0169] 다른 실시양태에서, R^{36a} 및 R^{36b} 는 둘 다 메틸이다.

[0170] 추가 실시양태에서, R^{36a} 및 R^{36b} 중 하나는 H이고, 다른 하나는 C_{1-4} 포화 알킬, C_{2-3} 알케닐중에서 선택되며, 여기서 알킬 및 알케닐 그룹은 임의로 치환된다. 이들 추가 실시양태중 일부에서, H가 아닌 그룹은 메틸 및 에틸 중에서 선택될 수 있다.

[0171] R^{22}

[0172] C2와 C3 사이에 이중결합이 존재하는 경우의 R^2 에 대한 상기 바람직한 대상은 C2'와 C3' 사이에 이중결합이 존재하는 경우의 R^{22} 에도 동일하게 적용된다.

[0173] C2와 C3 사이에 단일결합이 존재하는 경우의 R^2 에 대한 상기 바람직한 대상은 C2'와 C3' 사이에 단일결합이 존재하는 경우의 R^{22} 에도 동일하게 적용된다.

[0174] *N10-C11*

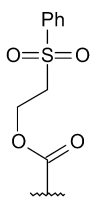
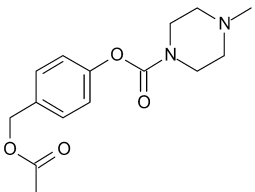
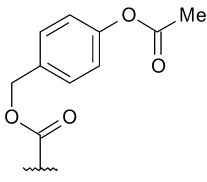
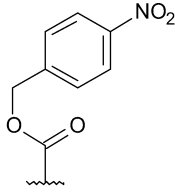
[0175] 일부 실시양태에서, R^{10} 은 H이고, R^{11} 은 OH, OR^A 이고, 여기서 R^A 는 C_{1-4} 알킬이다. 이들 실시양태중 일부에서, R^{11} 은 OH이다. 그밖의 다른 이들 실시양태에서, R^{11} 은 OR^A 이고, 여기서 R^A 는 C_{1-4} 알킬이다. 이들 실시양태중 일부에서, R^A 는 메틸이다.

[0176] 일부 실시양태에서, R^{10} 및 R^{11} 은 이들이 결합된 질소와 탄소 원자 사이에 질소-탄소 이중결합을 형성한다.

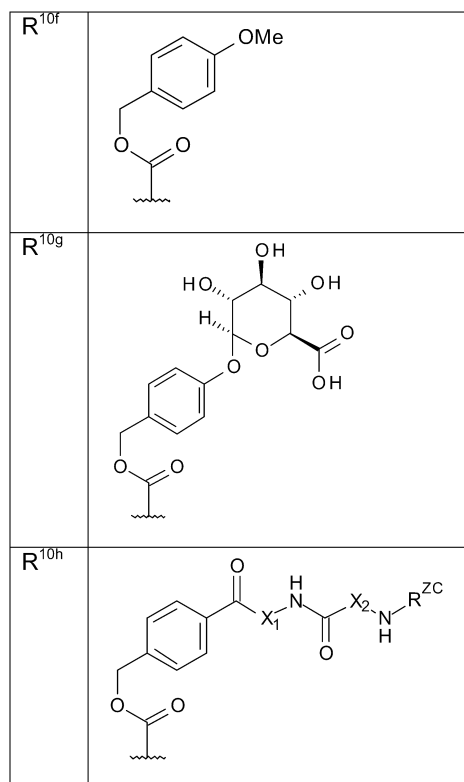
[0177] 일부 실시양태에서, R^{10} 은 H이고, R^{11} 은 OSO_2M 이고, 여기서 z 는 2 또는 3이고, M 은 1가의 약학적으로 허용가능한 양이온이다. 이들 실시양태중 일부에서, M 은 1가의 약학적으로 허용가능한 양이온이고, Na^+ 일 수 있다. 또한, 일부 실시양태에서 z 는 3이다.

[0178] R^{10} 이 (d-iii)인 일부 실시양태에서, 벤젠 환 상에, 예를 들어, R^Z 에 대해 오르토에서 추가적인 니트로 그룹이 존재할 수 있다.

[0179] 일부 실시양태에서, R^{11} 은 OH 또는 OR^A 이고, 여기서 R^A 는 C_{1-4} 알킬이고, R^{10} 은 다음 중에서 선택되며:

R^{10a}	
R^{10b}	
R^{10c}	
R^{10d}	
R^{10e}	

[0180]



[0181]

[0182] $-C(=O)-X_1-NHC(=O)X_2-NH-$ 는 디펩티드를 나타낸다. 디펩티드내 아미노산은 천연 아미노산의 임의적인 조합일 수 있다. 디펩티드는 카텝신-매개 분해를 위한 작용 부위일 수 있다.

[0183] 일 실시양태에서, 디펩티드, $-C(=O)-X_1-NHC(=O)X_2-NH-$ 는 다음 중에서 선택되고:

[0184] $-Phe-Lys-$,

[0185] $-Val-Ala-$,

[0186] $-Val-Lys-$,

[0187] $-Ala-Lys-$,

[0188] $-Val-Cit-$,

[0189] $-Phe-Cit-$,

[0190] $-Leu-Cit-$,

[0191] $-Ile-Cit-$,

[0192] $-Phe-Arg-$,

[0193] $-Trp-Cit-$

[0194] 여기서, Cit는 시트룰린이다.

[0195] 바람직하게는, 디펩티드, $-C(=O)-X_1-NHC(=O)X_2-NH-$ 는 다음 중에서 선택된다:

[0196] $-Phe-Lys-$,

[0197] $-Val-Ala-$,

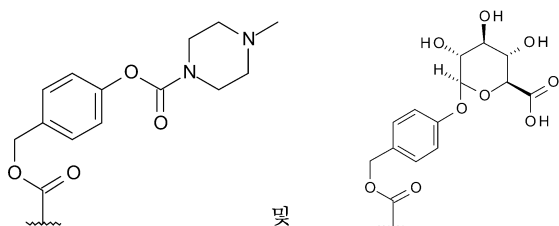
[0198] $-Val-Lys-$,

[0199] $-Ala-Lys-$,

[0200] $-Val-Cit-$.

- [0201] 가장 바람직하게는, 디펩티드, $-C(=O)-X_1-NHC(=O)X_2-NH-$ 는 $-Phe-Lys-$ 또는 $-Val-Ala-$ 이다.
- [0202] 본원에 참고로 인용되는 [Dubowchik *et al.*, *Bioconjugate Chemistry*, 2002, 13, 855-869]에 기술된 것을 비롯한 다른 디펩티드 조합물이 사용될 수도 있다.
- [0203] 일 실시양태에서, 필요에 따라 아미노산 측쇄는 유도체화된다. 예를 들어, 아미노산 측쇄의 아미노 그룹 또는 카복시 그룹이 유도체화될 수 있다.
- [0204] 일 실시양태에서, 측쇄 아미노산, 예컨대 라이신의 아미노 그룹 NH_2 는 NHR 및 NRR' 로 구성된 그룹 중에서 선택된 유도체화된 형태이다.
- [0205] 일 실시양태에서, 측쇄 아미노산, 예컨대 아스파르트산의 카복시 그룹 $COOH$ 는 $COOR$, $CONH_2$, $CONHR$ 및 $CONRR'$ 로 구성된 그룹 중에서 선택된 유도체화된 형태이다.
- [0206] 일 실시양태에서, 아미노산 측쇄는 필요에 따라 화학적으로 보호된다. 측쇄 보호 그룹은 상술된 바와 같은 그룹일 수 있다. 본 발명자들은 보호된 아미노산 서열이 효소에 의해 분해될 수 있음을 발견하였다. 예를 들어, Boc 측쇄-보호된 Lys 잔기를 포함하는 디펩티드 서열이 카텝신에 의해 분해될 수 있음을 발견하였다.
- [0207] 아미노산의 측쇄에 대한 보호 그룹은 당 업계에 주지되어 있으며, 노바바이오캠(Novabiochem) 카탈로그에 기재되었다. 추가적인 보호 그룹 전략이 [Protective Groups in Organic Synthesis, Greene and Wuts]에서 개시되었다.
- [0208] 가능한 측쇄 보호 그룹을 반응성 측쇄 작용 그룹을 가지는 아미노산에 대해 하기 나타내었다:
- [0209] Arg: Z, Mtr, Tos;
- [0210] Asn: Trt, Xan;
- [0211] Asp: Bzl, t-Bu;
- [0212] Cys: Acn, Bzl, Bzl-OMe, Bzl-Me, Trt;
- [0213] Glu: Bzl, t-Bu;
- [0214] Gln: Trt, Xan;
- [0215] His: Boc, Dnp, Tos, Trt;
- [0216] Lys: Boc, Z-Cl, Fmoc, Z, Alloc;
- [0217] Ser: Bzl, TBDMS, TBDPS;
- [0218] Thr: Bz;
- [0219] Trp: Boc;
- [0220] Tyr: Bzl, Z, Z-Br.
- [0221] 일 실시양태에서, 측쇄 보호는 캡핑 그룹이 존재한다면 그로서 또는 그의 일부로서 제공되는 그룹에 직교하도록 선택된다. 따라서, 측쇄 보호 그룹의 제거로 캡핑 그룹, 또는 캡핑 그룹의 일부인 임의의 보호 그룹 작용기가 제거되지 않는다.
- [0222] 본 발명의 다른 실시양태에서, 선택된 아미노산은 반응성 측쇄 작용기를 갖지 않는 것이다. 예를 들어, 아미노산은 Ala, Gly, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, 및 Val 중에서 선택될 수 있다.
- [0223] 본 발명에서는, L^1 이 디펩티드를 포함하는 경우, $-C(=O)-X_1-NHC(=O)X_2-NH-$ 가 동일한 디펩티드인 것이 특히 바람직하다.

[0224] 다른 바람직한 R^{10} 그룹은 다음을 포함한다:



[0225]

[0226] 상기 바람직한 대상은 R^{20} 및 R^{21} 에 동일하게 적용된다.

[0227] R 및 R'

[0228] 일 실시양태에서, R 은 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬, C_{3-20} 헤테로사이클릴 및 C_{5-20} 아릴 그룹 중에서 선택된다. 이들 그룹은 하기 치환체 섹션에서 각각 정의된다.

[0229] 일부 실시양태에서, R 은 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬이다. 다른 실시양태에서, R 은 독립적으로 임의로 치환된 C_{3-20} 헤테로사이클릴이다. 또 다른 실시양태에서, R 은 독립적으로 임의로 치환된 C_{5-20} 아릴이다. 그밖의 다른 실시양태에서, R 은 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬이다.

[0230] R^2 에 대해 서술된 것이 바람직한 알킬 및 아릴 그룹과 임의적인 치환체의 종류 및 수와 관련한 다양한 실시양태이다. R^2 에 대해 서술된 바람직한 대상이 적합하다면 모든 다른 R 그룹에 적용될 수 있다.

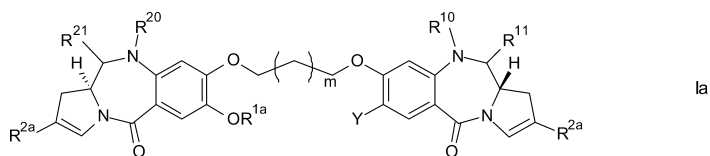
[0231] R 에 대한 바람직한 대상은 또한 R' 에도 적용된다

[0232] 본 발명의 일부 실시양태에서 치환체 그룹 $-NRR'$ 를 가지는 화합물이 제공된다. 일 실시양태에서, R 및 R' 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 임의로 치환된 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로사이클릭 환을 형성한다. 환은 추가의 헤테로 원자, 예를 들어 N , O 또는 S 를 함유할 수 있다. 이들 실시양태의 일부에서, 헤테로사이클릭 환 자체가 그룹 R 로 치환된다. 추가의 N 헤테로 원자가 존재하는 경우, 치환체는 N 헤테로 원자 상에 위치할 수 있다.

[0233] 다이머

[0234] 일부 실시양태에서, 그룹 X' , D , R^{16} , R^{19} , R^{20} 및 R^{21} 은 각각 그룹 X , D' , R^6 , R^9 , R^{10} 및 R^{11} 과 동일하다. 이들 실시양태에서, PBD 모노머 단위는 7 위치에서를 제외하고 동일한 치환체를 가진다.

[0235] 본 발명의 제1 측면의 특히 바람직한 화합물은 하기 화학식 Ia의 것일 수 있다:



[0236]

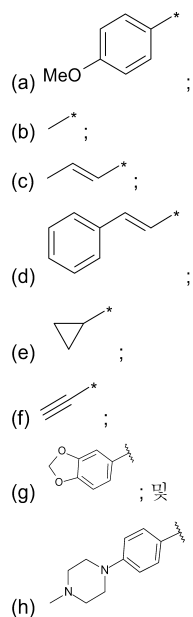
[0237] 상기 식에서,

[0238] R^{10} , R^{11} , R^{20} , R^{21} 및 Y 는 상기 정의된 바와 같고;

[0239] m 은 1 또는 3이고;

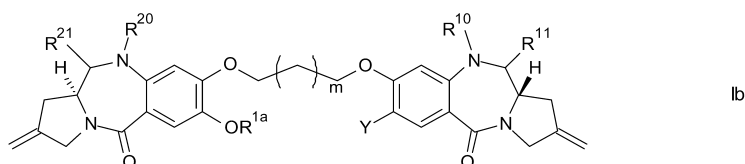
[0240] R^{1a} 는 메틸 또는 페닐이고;

[0241] R^{2a} 는 다음 중에서 선택된다:



[0242]

[0243] 본 발명의 제1 측면의 특히 바람직한 화합물은 하기 화학식 Ib의 것일 수 있다:



[0244]

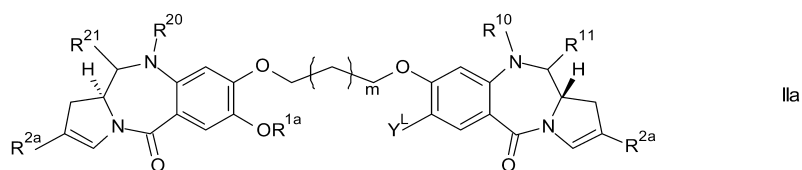
[0245] 상기 식에서,

[0246] R^{10} , R^{11} , R^{20} , R^{21} 및 Y는 상기 정의된 바와 같고;

[0247] m은 1 또는 3이고;

[0248] R^{1a} 는 메틸 또는 페닐이다.

[0249] 본 발명의 제2 측면의 특히 바람직한 화합물은 하기 화학식 IIa의 것일 수 있다:



[0250]

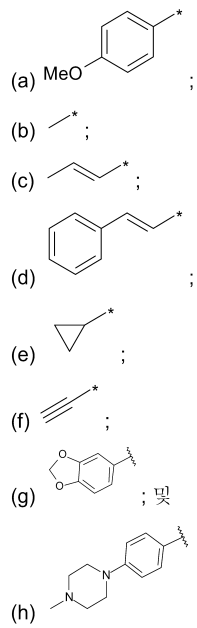
[0251] 상기 식에서,

[0252] R^{10} , R^{11} , R^{20} , R^{21} 및 Y^L 은 상기 정의된 바와 같고;

[0253] m은 1 또는 3이고;

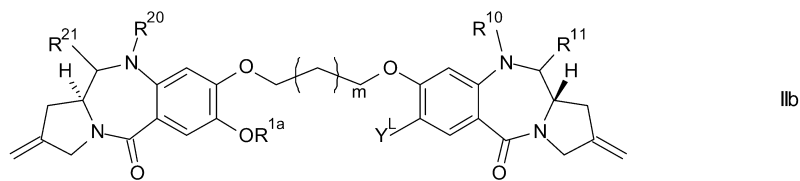
[0254] R^{1a} 는 메틸 또는 페닐이고;

[0255] R^{2a} 는 다음 중에서 선택된다:



[0256]

[0257] 본 발명의 제2 측면의 특히 바람직한 화합물은 하기 화학식 IIb의 것일 수 있다:



[0258]

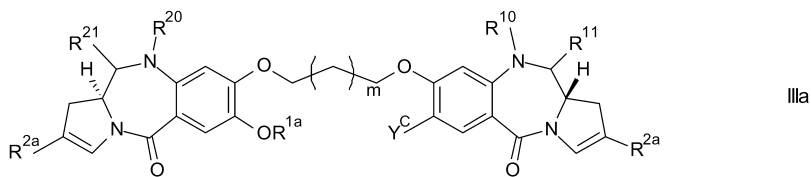
[0259] 상기 식에서,

[0260] R^{10} , R^{11} , R^{20} , R^{21} 및 Y^L 은 상기 정의된 바와 같고;

[0261] m은 1 또는 3이고;

[0262] R^{1a} 는 메틸 또는 페닐이다.

[0263] 본 발명의 제3 측면의 특히 바람직한 화합물은 하기 화학식 IIIa의 것일 수 있다:



[0264]

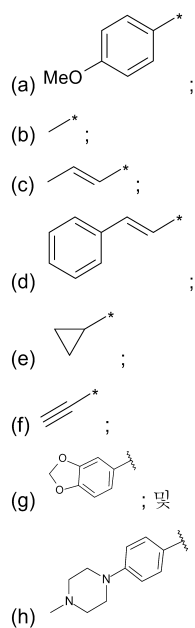
[0265] 상기 식에서,

[0266] R^{10} , R^{11} , R^{20} , R^{21} 및 Y^C 은 상기 정의된 바와 같고;

[0267] m은 1 또는 3이고;

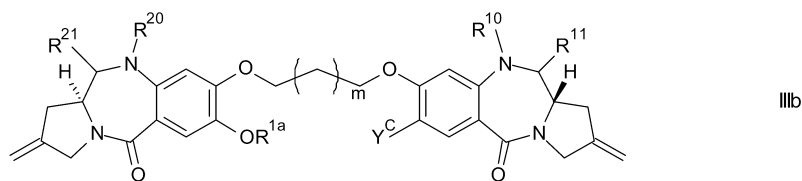
[0268] R^{1a} 는 메틸 또는 페닐이고;

[0269] R^{2a} 는 다음 중에서 선택된다:



[0270]

[0271] 본 발명의 제3 측면의 특히 바람직한 화합물은 하기 화학식 IIIb의 것일 수 있다:



[0272]

[0273] 상기 식에서,

[0274] R^{10} , R^{11} , R^{20} , R^{21} 및 Y^C 는 상기 정의된 바와 같고;

[0275] m은 1 또는 3이고;

[0276] R^{1a} 는 메틸 또는 페닐이다.

[0277] Z^1 , Z^2 , Z^3

[0278] 일부 실시양태에서, Z^1 은 메틸렌이다. 일부 실시양태에서, Z^1 은 에틸렌이다. 일부 실시양태에서, Z^1 은 프로필렌이다.

[0279] 일부 실시양태에서, Z^2 는 메틸렌이다. 일부 실시양태에서, Z^2 는 에틸렌이다. 일부 실시양태에서, Z^2 는 프로필렌이다.

[0280] 일부 실시양태에서, Z^3 은 메틸렌이다. 일부 실시양태에서, Z^3 은 에틸렌이다. 일부 실시양태에서, Z^3 은 프로필렌이다.

[0281] n (Y , Y^L)

[0282] 일부 실시양태에서, n (Y 또는 Y^L 에서)은 0 내지 24의 정수이다.

[0283] 일부 실시양태에서, n (Y 또는 Y^L 에서)은 0 내지 12의 정수이다.

[0284] 일부 실시양태에서, n (Y 또는 Y^L 에서)은 0 내지 8의 정수이다.

[0285] 일부 실시양태에서, n (Y 또는 Y^L 에서)은 0 내지 6의 정수이다.

[0286] 일부 실시양태에서, n (Y 또는 Y^L 에서)은 0이다.

[0287] 일부 실시양태에서, n (Y 또는 Y^L 에서)은 1이다.

[0288] 일부 실시양태에서, n (Y 또는 Y^L 에서)은 2이다.

[0289] 일부 실시양태에서, n (Y 또는 Y^L 에서)은 3이다.

[0290] 일부 실시양태에서, n (Y 또는 Y^L 에서)은 4이다.

[0291] 일부 실시양태에서, n (Y 또는 Y^L 에서)은 5이다.

[0292] 일부 실시양태에서, n (Y 또는 Y^L 에서)은 6이다.

[0293] 일부 실시양태에서, n (Y 또는 Y^L 에서)은 7이다.

[0294] 일부 실시양태에서, n (Y 또는 Y^L 에서)은 8이다.

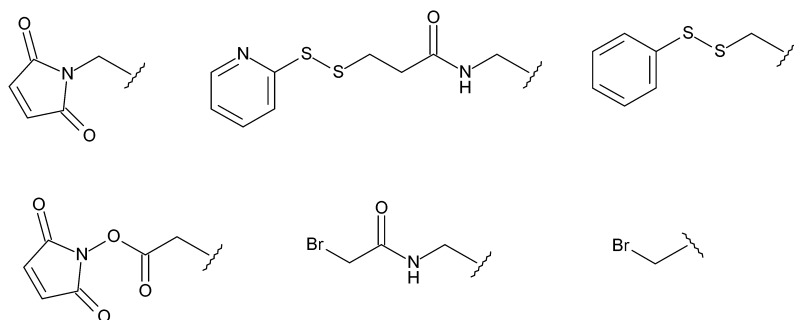
[0295] 일부 실시양태에서, Z^1 은 메틸렌이고, n 은 3이다.

[0296] 일부 실시양태에서, Z^2 는 프로필렌이고, n 은 8이다.

[0297] L 및 G

[0298] L 은 컨쥬게이트 화합물에서 세포 결합제에 연결되는 링커이다. G 는 PBD 다이머를 세포 결합제에 연결하여 컨쥬게이트 화합물을 형성하는 링커이다.

[0299] 바람직하게는, 링커는 세포 결합제 상에 친핵성 작용 그룹과의 반응을 위한 친전자성 작용 그룹을 함유한다. 항체 상의 친핵성 그룹은 (i) N-말단 아민 그룹, (ii) 측쇄 아민 그룹, 예를 들어 라이신, (iii) 측쇄 티올 그룹, 예를 들어 시스테인, 및 (iv) 항체가 글리코실화된 당 하이드록실 또는 아미노 그룹을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 아민, 티올, 및 하이드록실 그룹은 친핵성이며, (i) 말레이미드 그룹 (ii) 활성화 디설파이드, (iii) NHS (N-하이드록시석신이미드) 에스테르, HOBt (N-하이드록시벤조트리아졸) 에스테르, 할로포르메이트, 및 산 할라이드와 같은 활성 에스테르; (iv) 할로아세트아미드와 같은 알킬 및 벤질 할라이드; 및 (v) 알데히드, 케톤, 카복실을 비롯한 링커 부분 및 링커 시약 상의 친전자성 그룹과 반응하여 공유 결합을 형성할 수 있으며, 그의 일부로서 다음과 같은 것들이 예시된다:

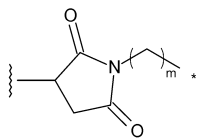


[0300]

[0301] 특정의 항체는 환원가능한 쇠간 디설파이드, 즉 시스테인 브릿지를 갖는다. 항체는 DTT (디티오프레이톨)와 같은 환원제로 처리함으로써 링커 시약과의 컨쥬게이션에 대해 반응성으로 만들 수 있다. 따라서, 각각의 시스테인 브릿지는 이론상 2개의 반응성 티올 친핵체를 형성할 것이다. 추가의 친핵성 그룹은 아민의 티올로의 전환으로 이어지는 라이신과 2-이미노티올란 (트라우트 (Traut's) 시약)의 반응을 통해서 항체 내로 도입될 수 있다. 반응성 티올 그룹은 1, 2, 3, 4 또는 그 이상의 시스테인 잔기를 도입시킴으로써 (예를 들어, 하나 이상의 비천연 시스테인 아미노산 잔기를 포함하는 돌연변이체 항체를 제조함으로써) 항체 (또는 그의 단편) 내로 도입될 수 있다. US 7521541호는 반응성 시스테인 아미노산의 도입에 의한 항체의 조작을 교시한다.

[0302] 일부 실시양태에서, 링커는 항체 상에 존재하는 친전자성 그룹과 반응성인 반응성 친핵성 그룹을 가진다. 항체 상의 유용한 친전자성 그룹은 알데히드 및 케톤 카보닐 그룹을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 링커의 친핵성 그룹에 있는 헤테로 원자는 항체 상의 친전자성 그룹과 반응하여 항체 단위에 대해 공유 결합을 형성할 수 있다. 링커 상의 유용한 친핵성 그룹은 히드라지드, 옥심, 아미노, 하이드록실, 히드라진, 티오세미카바존, 히드라진 카복실레이트, 및 아릴히드라지드를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 항체 상의 친전자성 그룹은 링커에 대한 부착을 위한 용이한 부위를 제공한다.

[0303] 일 실시양태에서, 그룹 L은 다음과 같다:

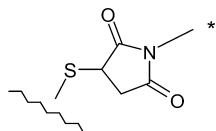


[0304]

[0305] 상기 식에서, 별표는 그룹 Y의 나머지에 대한 부착점을 가리키고, 파선은 세포 결합체에 대한 부착점을 가리키며, m은 0 내지 6이다. 일 실시양태에서, m은 5이다.

[0306] 일 실시양태에서, 세포 결합체와 L 사이의 연결은 세포 결합체의 티올 잔기와 L의 말레이미드 그룹을 통해서 일어난다.

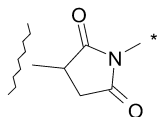
[0307] 일 실시양태에서, 세포 결합체와 L 사이의 연결은 다음과 같다:



[0308]

[0309] 상기 식에서, 별표는 L 그룹의 나머지 부분 또는 Y 그룹의 나머지 부분에 대한 부착점을 가리키고, 파선은 세포 결합체의 나머지 부분에 대한 부착점을 가리킨다. 이 실시양태에서, S 원자는 전형적으로 세포 결합체로부터 유래된다.

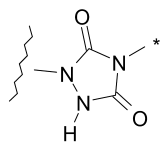
[0310] 상기 각 실시양태에서, 대안적인 작용 그룹이 하기 나타낸 말레이미드-유래 그룹 대신 사용될 수 있다:



[0311]

[0312] 상기 식에서, 파선은 전술한 바와 같이 세포 결합체에 대한 부착점을 가리키고, 별표는 L 그룹의 나머지 부분 또는 Y 그룹의 나머지 부분에 대한 부착점을 가리킨다.

[0313] 일 실시양태에서, 말레이미드-유래 그룹은 다음의 그룹으로 대체된다:



[0314]

[0315] 상기 식에서, 파선은 세포 결합체에 대한 부착점을 가리키고, 별표는 L 그룹의 나머지 부분 또는 Y 그룹의 나머지 부분에 대한 부착점을 가리킨다.

[0316] 일 실시양태에서, 말레이미드-유래 그룹은 임의로 세포 결합체와 함께, 다음 중에서 선택되는 그룹으로 대체된다:

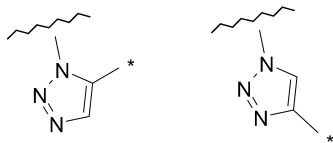
[0317] $-C(=O)NH-$,

[0318] $-C(=O)O-$,

[0319] $-NHC(=O)-$,

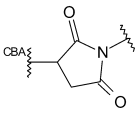
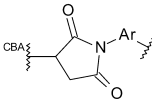
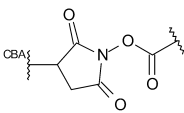
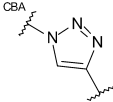
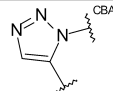
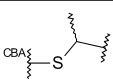
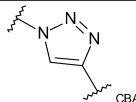
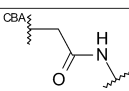
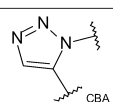
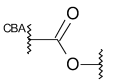
- [0320] $-\text{OC}(=\text{O})-$,
 [0321] $-\text{OC}(=\text{O})\text{O}-$,
 [0322] $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-$,
 [0323] $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}-$,
 [0324] $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}-$,
 [0325] $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}$,
 [0326] $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}(=\text{O})-$,
 [0327] $-\text{S}-$,
 [0328] $-\text{S}-\text{S}-$,
 [0329] $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$
 [0330] $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$,
 [0331] $=\text{N}-\text{NH}-$, 및
 [0332] $-\text{NH}-\text{N}=\text{}$.

[0333] 일 실시양태에서, 말레이미드-유래 그룹은 임의로 세포 결합제와 함께, 다음 중에서 선택되는 그룹으로 대체된다:



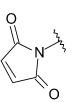
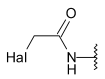
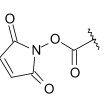
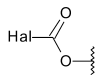
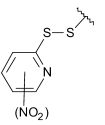
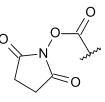
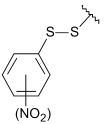
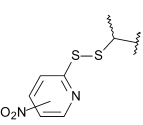
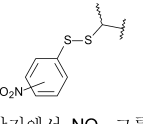
- [0334]
- [0335] 상기 식에서, 파선은 세포 결합제에 대한 부착점, 또는 L 그룹의 나머지 부분 또는 Y 그룹의 나머지 부분에 대한 부착점을 가리키고, 별표는 세포 결합제에 대한 다른 부착점, 또는 L 그룹의 나머지 부분 또는 Y 그룹의 나머지 부분에 대한 결합을 가리킨다.
- [0336] 세포 결합제에 Y 그룹의 나머지 부분을 연결하기 위해 L로서 사용될 수 있는 또 다른 그룹은 WO 2005/082023호에 기재되었다.
- [0337] 따라서, 본 발명의 실시양태에서 L은 하기 화학식의 것이다:
- [0338] $-\text{L}^{\text{A}}-(\text{CH}_2)_m-$
- [0339] 상기 식에서, m은 0 내지 6이고;

[0340] L^A 는 다음 중에서 선택되며:

(L^{A1-1})		(L^{A6})	
(L^{A1-2})		(L^{A7})	
(L^{A2})		(L^{A8-1})	
(L^{A3-1})		(L^{A8-2})	
(L^{A3-2})		(L^{A9-1})	
(L^{A4})		(L^{A9-2})	
(L^{A5})			

- [0341]
- [0342] 여기서, Ar은 C₅₋₆ 아릴렌 그룹, 예를 들어 페닐렌을 나타낸다.
- [0343] 따라서, 본 발명의 실시양태에서, G는 하기 화학식의 것이다:
- [0344] $G^A-(CH_2)_m-$
- [0345] 상기 식에서,
- [0346] m은 0 내지 6이고;

[0347] G^A 는 다음 중에서 선택되며:

(G ^{A1-1})		(G ^{A4})	 상기에서 Hal = I, Br, Cl
(G ^{A1-2})			
(G ^{A2})		(G ^{A5})	
(G ^{A3-1})	 상기에서 NO ₂ 그룹은 임의적이다	(G ^{A6})	
(G ^{A3-2})	 상기에서 NO ₂ 그룹은 임의적이다	(G ^{A7})	
(G ^{A3-3})	 상기에서 NO ₂ 그룹은 임의적이다	(G ^{A8})	
(G ^{A3-4})	 상기에서 NO ₂ 그룹은 임의적이다	(G ^{A9})	

[0348]

[0349] 여기서, Ar은 C₅₋₆ 아릴렌 그룹, 예를 들어 페닐렌을 나타낸다.

[0350] 일부 실시양태에서, m은 2 또는 5일 수 있다.

[0351] 세포 결합제

[0352] 세포 결합제는 어떤 종류의 것이라도 될 수 있으며, 펩티드 및 비-펩티드를 포함한다. 이들은 적어도 하나의 결합 부위를 함유하는 항체 또는 항체의 단편, 림포킨, 호르몬, 호르몬 모방체, 비타민, 성장 인자, 영양소-수송 (nutrient-transport) 분자, 또는 그 밖의 다른 세포 결합 분자 또는 물질을 포함할 수 있다.

[0353] 펩티드

[0354] 일 실시양태에서, 세포 결합제는 4-30, 바람직하게는 6-20 개의 인접 아미노산 잔기를 포함하는 선형 또는 환형 펩티드이다. 상기 실시양태에서, 하나의 세포결합제가 한 개의 모노머 또는 다이머 피롤로벤조디아제핀 화합물에 연결되는 것이 바람직하다.

[0355] 일 실시양태에서, 세포 결합제는 인테그린 $\alpha_v\beta_6$ 와 결합하는 펩티드를 포함한다. 상기 펩티드는 $\alpha_v\beta_6$ 에 대해 선택적일 수 있다.

[0356] 일 실시양태에서, 세포 결합제는 A20FMDV-Cys 폴리펩티드를 포함한다. 상기 A20FMDV-Cys는 서열 NAVPNLRGDLQVLAKVARTC를 갖는다. 대안적으로, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 개의 아미노산 잔기가 다른 아미노산 잔기로 치환된 A20FMDV-Cys 서열의 변이체가 사용될 수 있다. 또한, 상기 폴리펩티드는 서열

NAVXXXXXXXXXXXXXRTC를 가질 수 있다.

[0357]

항체

[0358]

본 명세서에서 용어 "항체"는 가장 넓은 의미로 사용되고, 구체적으로는 이들이 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 다이머, 멀티머, 다중특이성 (multispecific) 항체 (예를 들어, 이중특이성 항체), 및 항체 단편을 포함한다 [Miller et al (2003) *Jour. of Immunology* 170:4854-4861]. 항체는 쥐, 인간, 인간화, 키메라 항체이거나, 또는 다른 종으로부터 유래된 것일 수 있다. 항체는 특이적 항원을 인식하고, 그에 결합할 수 있는 면역 시스템에 의해서 생성된 단백질이다 [Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001) *Immuno Biology, 5th Ed.*, Garland Publishing, New York]. 표적 항원은 일반적으로 다수의 항체 상의 CDR에 의해서 인식되는, 에피토프 (epitope)로도 불리는 다수의 결합 부위를 갖는다. 상이한 에피토프에 특이적으로 결합하는 각각의 항체는 상이한 구조를 갖는다. 따라서, 하나의 항원은 복수의 대응 항체를 가질 수 있다. 항체는 전장 면역글로불린 분자 또는 전장 면역글로불린 분자의 면역학적으로 활성인 부분, 즉 관심이 있는 표적의 항원 또는 그의 일부분을 면역특이적으로 결합시키는 항원 결합 부위를 함유하는 분자를 포함하며, 상기 표적은 자가면역 질환과 관련된 자가면역 항체를 생산하는 세포 또는 암세포들을 포함하나 이들로부터 제한되지 않는다. 면역글로불린은 임의의 타입 (예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD, 및 IgA), 클래스 (예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 하위 클래스의 면역글로불린 분자일 수 있다. 면역글로불린은 인간, 쥐 또는 토끼 기원을 비롯한 임의의 종으로부터 유래할 수 있다.

[0359]

"항체 단편"은 일반적으로 그의 항원 결합 또는 가변 영역인 전장 항체의 일부분을 포함한다. 항체 단편의 예로는 Fab, Fab', F(ab')₂, 및 scFv 단편; 디아바디 (diabodies); 선형 항체; 암세포 항원, 바이러스 항원 또는 미생물 항원에 면역특이적으로 결합하는 Fab 발현 라이브러리에 의해서 생산된 단편, 항-이디오타입 (안티-Id) 항체, CDR (상보성 결정 영역), 및 상기한 임의의 것의 에피토프-결합 단편, 단일-쇄 항체 분자; 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이성 항체가 포함된다.

[0360]

본 명세서에서 사용된 것으로서 용어 "모노클로날 항체"는 실질적으로 균질한 항체의 집단으로부터 수득된 항체, 즉 소량으로 존재할 수 있는 천연적으로 존재하는 가능한 돌연변이를 제외하고는 동일한 집단을 포함하는 개별적인 항체를 나타낸다. 모노클로날 항체는 단일 항원 부위에 대해 유도되는 것으로서 고도의 특이성이다. 더구나, 상이한 결정인자 (에피토프)에 대해 유도되는 상이한 항체를 포함하는 폴리클로날 항체 제제와는 대조적으로, 각각의 모노클로날 항체는 항원 상의 단일 결정인자에 대해 유도된다. 그들의 특이성 이외에도, 모노클로날 항체는 이들이 다른 항체에 의해서 오염되지 않고 합성될 수 있다는 점에서 유리하다. 수식어구 "모노클로날"은 항체의 실질적으로 균일한 집단으로부터 수득된 것으로서의 항체의 특징을 나타내며, 어떤 특별한 방법에 의한 항체의 생산을 필요로 하는 것으로 해석되지는 않는다. 예를 들어, 본 발명에 따라 사용될 모노클로날 항체는 쾨러 (Kohler) 등에 의해서 최초로 기술된 하이브리도마 방법 [Kohler et al (1975) *Nature* 256:495]에 의해서 제조될 수 있거나, 재조합 DNA 방법 (참조: US 4816567)에 의해서 제조될 수 있다. 또한, 모노클로날 항체는 문헌 [Clackson et al (1991) *Nature*, 352:624-628; Marks et al (1991) *J. Mol. Biol.*, 222:581-597]에 개시된 기술을 사용하여 파지 항체 라이브러리로부터, 또는 완전 인간 면역글로불린 시스템 전체를 보유하는 형질전환 마우스 (Lonberg (2008) *Curr. Opinion* 20(4):450-459)로부터 단리할 수 있다.

[0361]

본 명세서에서 모노클로날 항체는 구체적으로, 중쇄 및/또는 경쇄의 일부분이 특정 종으로부터 유래되거나 특정 항체 클래스 또는 하위 클래스에 속하는 항체 내의 상응하는 서열과 동일하거나 그와 상동성인 한편,쇄(들)의 나머지는 또 다른 종으로부터 유래되거나 또 다른 항체 클래스 또는 하위 클래스에 속하는 항체 내의 상응하는 서열과 동일하거나 그와 상동성인 "키메라" 항체뿐만 아니라, 바람직한 생물학적 활성을 나타낸다면, 이러한 항체의 단편도 포함한다 [US 4816567; 및 Morrison et al (1984) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855]. 키메라 항체는 비-인간 영양류로부터 유래된 가변 도메인 항원-결합 서열 및 인간 불변 영역 서열을 포함하는 "영양류화된" 항체를 포함한다.

[0362]

본 명세서에서 "온전한 항체"는 VL 및 VH 도메인뿐만 아니라 경쇄 불변 도메인 (CL) 및 중쇄 불변 도메인 CH1, CH2 및 CH3을 포함하는 것이다. 불변 도메인은 천연 서열 불변 도메인 (예를 들어, 인간 천연 서열 불변 도메인) 또는 그의 아미노산 서열 변이체일 수 있다. 온전한 항체는 항체의 Fc 영역 (천연 서열 Fc 영역 또는 아미노산 서열 변이체 Fc 영역)에 기인할 수 있는 이들 생물학적 활성을 나타내는 하나 이상의 "효과기 기능"을 가질 수 있다. 항체 효과기 기능의 예로는 C1q 결합; 보체 의존성 세포독성; Fc 수용체 결합; 항체-의존성 세포-매개 세포독성 (ADCC); 식작용; 및 B 세포 수용체 및 BCR과 같은 세포 표면 수용체의 하향 조절이 포함된다.

[0363]

온전한 항체는 이들 중쇄 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라 상이한 "클래스"로 지정될 수 있다. 온전한 항

체에는 다음 5 가지의 온전한 항체의 주된 클래스 IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM가 있으며, 이 중 몇개는 "하위 클래스" (이소타입), 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, 및 IgA2로 더 분류될 수 있다. 항체의 상이한 클래스에 상응하는 중쇄 불변 도메인은 각각 α , δ , ϵ , γ 및 μ 로 불린다. 면역글로불린의 상이한 클래스의 서브유닛 구조 및 삼차원 배열은 잘 알려져 있다.

[0364] 인간화

[0365] 비인간 항체 또는 항체 단편의 생체내 면역원성을 저하시키는 기술은 "인간화"로 불리는 것을 포함한다.

[0366] "인간화된 항체"는 인간 항체의 변형된 가변 영역의 적어도 일부를 포함하는 폴리펩티드를 의미하고, 여기서 가변 영역의 일부, 바람직하게는 전체 인간 가변 도메인 보다 실질적으로 작은 부분은 비인간 종으로부터의 해당 서열에 의해 치환되고, 변형된 가변 영역은 다른 단백질의 적어도 또 다른 부분, 바람직하게는 인간 항체의 불변 영역에 연결된다. "인간화된 항체"라는 표현은 하나 이상의 상보적 결정 영역 ("CDR") 아미노산 잔기 및/또는 하나 이상의 프레임워크 영역 ("FW" 또는 "FR") 아미노산 잔기가 설치류 또는 다른 비인간 항체의 유사한 위치에서의 아미노산 잔기에 의해 치환된 인간 항체를 포함한다. "인간화된 항체"라는 표현은 또한 면역글로불린 아미노산 서열 변이체, 또는 실질적으로 비인간 면역글로불린의 아미노산 서열을 갖는 CDR 및 실질적으로 인간 면역글로불린의 아미노산 서열을 갖는 FR을 포함하는 그의 단편을 포함한다.

[0367] 비인간 (예를 들어, 쥐과) 항체의 "비인간화된" 형태는 비인간 면역글로불린으로부터 유래하는 최소 서열을 포함하는 키메라 항체이다. 또는, 다른 관점에서 봤을때, 인간화된 항체는 인간 서열 자리에 비인간 (예를 들어, 쥐과) 항체로부터 선택된 서열을 또한 포함하는 인간 항체이다. 인간화된 항체는 그 결합 활성 및/또는 생물학적 활성이 현저하게 변하지 않은 동일하거나 다른 종으로부터의 보존적 아미노산 치환 또는 비천연 잔기를 포함할 수 있다. 이러한 항체는 비인간 면역글로불린으로부터 유래하는 최소 서열을 포함하는 키메라 항체이다.

[0368] 인간화 기술에는 'CDR 이식방법', '유도 선택', '탈면역화', '리서피싱 (resurfacing)' (또한 '베니어링 (veneering)'으로 알려짐), '복합 항체', '인간 스트링 콘텐츠 최적화 (Human String Content Optimisation)' 및 프레임워크 셔플링 (framework shuffling)이 포함된다.

[0369] CDR 이식방법

[0370] 이 기술에서, 인간화된 항체는, 수용 항체의 상보적 결정 영역 (CDR)으로부터의 잔기가 목적 특성을 가진 마우스, 랫트, 낙타, 소, 염소 또는 토끼와 같은 비인간 종 (기증 항체)의 CDR로부터의 잔기에 의해 교체된 (결과적으로, 비인간 CDR이 인간 프레임워크로 이식됨) 인간 면역글로불린 (수용 항체)이다. 일부 예에서, 인간 면역글로불린의 프레임워크 영역 (FR) 잔기는 대응하는 비인간 잔기에 의해 대체된다 (예를 들어 특정 FR 잔기가 항원 결합에 현저한 영향을 갖는 경우, 일어날 수 있음).

[0371] 또한, 인간화된 항체는 수용 항체에서 뿐만 아니라 도입된 CDR 또는 프레임워크 서열에서도 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 추가로 정제하고 항체 성능을 극대화하기 위한 변형이 이루어진다. 따라서, 일반적으로 인간화된 항체는, 전부 또는 과가변 루프의 전부가 비인간 면역글로불린에 해당하고, FR 영역의 전부 또는 실질적으로 전부가 인간 면역글로불린 서열인, 적어도 하나 및 일 측면에서 두 개의 가변 도메인 전부를 포함할 것이다. 인간화된 항체는 또한 임의적으로, 인간 면역글로불린의 것 또는 면역글로불린 불변 영역 (Fc)의 적어도 일부를 포함할 것이다.

[0372] 유도 선택

[0373] 이 방법은, 인간 V_H 또는 V_L 라이브러리와 특정 에피토프에 특이적인 주어진 비인간 항체의 V_H 또는 V_L 도메인을 조합하는 단계로 구성되고, 특이적 인간 V 도메인이 목적 항원에 대해 선택된다. 그후 이렇게 선택된 인간 V_H 를 V_L 라이브러리와 조합시켜서, 완전한 인간 $V_H V_L$ 조합을 생성시킨다. 이 방법은 문헌 [Nature Biotechnology (N.Y.) 12, (1994) 899-903]에 개시되어 있다.

[0374] 복합 항체

[0375] 이 방법에서, 인간 항체 유래 아미노산 서열의 2 이상의 절편을 최종 항체 분자 내에서 조합시킨다. 이것은 최종 복합 항체 V 영역에서 인간 T 세포 에피토프를 제한하거나 회피하는 조합에서, 다중 인간 V_H 및 V_L 서열 절편을 조합시킴으로써 작체된다. 필요한 경우, T 세포 에피토프를 회피하는 대안적 절편으로 T 세포 에피토프를 인코딩하거나 그 원인이 되는 V 영역 절편을 교환함으로써, T 세포 에피토프를 제한하거나 회피한다. 이 방법은 US 2008/0206239 A1에 개시되어 있다.

- [0376] 탈면역화
- [0377] 이 방법은 치료 항체 (또는 다른 분자)의 V 영역으로부터 인간 (또는 다른 제2 종) T-세포 에피토프의 제거 단계를 포함한다. 치료 항체 V-영역 서열이, 예를 들어 MHC-결합 모티프의 데이터 베이스와 비교하여, MHC 클래스 II-결합 모티프의 존재에 대해 분석된다 (이러한 "모티프" 데이터베이스는 www.wehi.edu.au에서 관리함). 대안적으로, MHC 클래스 II-결합 모티프는 문헌 [Altuvia et al. (J. Mol. Biol. 249 244-250 (1995))]에서 Altuvia 등에 의해 고안된 것과 같은 컴퓨터 스레딩 (threading) 방법을 사용하여 확인할 수 있다; 이들 방법에서, V-영역 서열로부터의 연속 중첩 펩티드는 MHC 클래스 II 단백질에 대한 결합 에너지에 대해 시험된다. 그후 이 데이터는 양쪽친매성, Rothbard 모티프 및 카텝신 B 및 다른 처리 효소의 개별 위치와 같이, 성공적으로 제공된 펩티드와 관련된 다른 서열 특성에 대한 정보와 결합될 수 있다.
- [0378] 가능한 제2 종 (예를 들어, 인간) T-세포 에피토프가 확인된 경우, 이것은 하나 이상의 아미노산 변경에 의해 제거된다. 변형된 아미노산은 일반적으로 T-세포 에피토프 자체 내에 존재하고, 상기 단백질의 일차 또는 이차 구조의 관점에서 에피토프에 인접 위치할 수 있다 (그리고 따라서, 일차 구조에서 인접할 수 없음). 가장 일반적으로는, 상기 변경은 치환 방식에 의하나, 일부 경우, 아미노산 부가 또는 결실이 더욱 적절할 수 있다.
- [0379] 모든 변경은 재조합 DNA 기술에 의해 성취될 수 있으며, 이에 따라 부위 지정 돌연변이와 같은 잘 확립된 방법을 이용하여 재조합 호스트로부터 발현에 의해 최종 분자를 제조할 수 있다. 그러나, 단백질 화학 또는 분자 변경의 임의의 다른 수단도 또한 가능하다.
- [0380] 리서피싱 (Resurfacing)
- [0381] 이 방법은:
- [0382] (a) 비인간 항체 가변 영역의 3차원 모델을 작제함으로써, 비인간 (예를 들어, 설치류) 항체 (또는 그의 단편)의 가변 영역의 형태 구조를 결정하는 단계;
- [0383] (b) 중쇄 및 경쇄 프레임워크 위치의 일 세트를 제공하기 위해, 충분한 수의 비인간 및 인간 항체 가변 영역 중쇄 및 경쇄의 x-선 결정 구조로부터의 상대적 접근성 분포를 사용하여 서열 정렬을 생성하는 단계로서, 정렬 위치가 충분한 수의 비인간 항체 중쇄 및 경쇄의 98%에서 동일한 것인 단계;
- [0384] (c) 단계 (b)에서 생성된 프레임워크 위치 세트를 이용하여 경쇄 및 중쇄 표면 노출 아미노산 잔기의 일 세트를 인간화될 비인간 항체에 대해 정의하는 단계;
- [0385] (d) 단계 (c)에서 정의된 표면 노출 아미노산 잔기의 세트와 가장 근접하게 동일한 중쇄 및 경쇄 표면 노출 아미노산 잔기의 일 세트를 인간 항체 아미노산으로부터 확인하는 단계로서, 인간 항체로부터의 중쇄 및 경쇄가 자연적으로 쌍을 이루거나 이루지 않는 것인 단계;
- [0386] (e) 인간화될 비인간 항체의 아미노산 서열에서, 단계 (c)에서 정의된 중쇄 및 경쇄 표면 노출 아미노산 잔기의 세트를 단계 (d)에서 확인된 중쇄 및 경쇄 표면 노출 아미노산 잔기의 세트로 치환하는 단계;
- [0387] (f) 단계 (e)에서 구현된 치환에 의해 생성된 비인간 항체의 가변 영역의 3차원 모델을 작제하는 단계;
- [0388] (g) 단계 (a) 및 (f)에서 작제된 3차원 모델을 비교함으로써, 인간화될 비인간 항체의 상보성 결정 영역 중 임의 잔기의 임의의 원자의 5Å 내인, 단계 (c) 또는 (d)에서 확인된 세트로부터의 임의의 아미노산 잔기를 확인하는 단계; 및
- [0389] (h) 단계 (g)에서 확인된 임의의 잔기를 인간으로부터 본래의 비인간 아미노산 잔기로 변경하여, 표면 노출 아미노산 잔기의 비인간 항체 인간화 세트를 정의하는 단계로서; 단, 단계 (a)를 첫 번째로 수행할 필요는 없으나, 단계 (g) 전에는 수행해야 하는 것인 단계를 포함한다.
- [0390] 슈퍼인간화
- [0391] 이 방법에서는 기능성 인간 생식세포 유전자 레퍼토리를 비인간 서열과 비교한다. 비인간 서열과 동일하거나 또는 매우 유사한 표준 구조를 인코딩하는 인간 유전자를 선택한다. CDR 내에 가장 높은 상동성을 가지는 이렇게 선택된 인간 유전자를 FR 기증체로 선택한다. 마지막으로, 비인간 CDR을 인간 FR에 이식한다. 이 방법은 특허 WO 2005/079479 A2에 개시되어 있다.
- [0392]

- [0393] 인간 스트리밍 콘텐츠 최적화
- [0394] 이 방법에서는 인간 생식세포 유전자의 레퍼토리와 비인간 (예를 들어, 마우스) 서열을 비교하고, 가능한 MHC/T-세포 에피토프의 수준에서 서열을 정량화하는 인간 스트리밍 콘텐츠 (HSC)로서 차이를 기록한다. 그후, 전역 동일성 측정을 사용하기 보다는 HSC를 극대화함으로써 표적 서열을 인간화하여, 다중 다기능 인간화 변이체를 생성시킨다 (문헌 [Molecular Immunology, 44, (2007) 1986-1998]에 개시됨).
- [0395] 프레임워크 서플링
- [0396] 비인간 항체의 CDR을 모든 공지된 중쇄 및 경쇄 인간 생식세포 유전자 프레임워크를 포함하는 cDNA 풀로 인프레임 (in-frame) 융합시킨다. 그후 예를 들어, 파지 디스플레이 항체 라이브러리의 패닝 (panning)에 의해 인간화된 항체를 선택한다. 이것은 문헌 [Methods 36, 43-60 (2005)]에 개시되어 있다.
- [0397] 세포 결합제의 예는 본 명세서에 인용되는 WO 2007/085930에서 사용하도록 기술된 제제를 포함한다.
- [0398] 본 발명의 실시양태에서 사용하기 위한 종양-관련 항원 및 동족 항체가 하기에서 제시된다.
- [0399] 종양-관련 항원 및 동족 항체
- [0400] (1) *BMPRI1B* (뼈 형태 형성 단백질 수용체-유형 IB)
- [0401] 뉴클레오티드
- [0402] 유전자은행 수탁 번호 NM_001203
- [0403] 유전자은행 버전 번호 NM_001203.2 GI:169790809
- [0404] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 23, 2012 02:06 PM
- [0405] 폴리펩티드
- [0406] 유전자은행 수탁 번호 NP_001194
- [0407] 유전자은행 버전 번호 NP_001194.1 GI:4502431
- [0408] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 23, 2012 02:06 PM
- [0409] 상호참조
- [0410] ten Dijke, P., et al Science 264 (5155): 101-104 (1994), Oncogene 14 10 (11):1377-1382 (1997)); WO2004/063362 (Claim 2); WO2003/042661 (Claim 12); US2003/134790-A1 (Page 38-39); WO2002/102235 (Claim 13; Page 296); WO2003/055443 (Page 91-92); WO2002/99122 (Example 2; Page 528-530); WO2003/029421 (Claim 6); WO2003/024392 (Claim 2; Fig 112); WO2002/98358 (Claim 1; Page 183); WO2002/54940 (Page 100-101); WO2002/59377 (Page 349-350); WO2002/30268 (Claim 27; Page 376); 15 WO2001/48204 (Example; Fig 4); NP_001194 bone morphogenetic protein receptor, type IB /pid=NP_001194.1.; MIM:603248; AY065994
- [0411] (2) *E16 (LAT1, SLC7A5)*
- [0412] 뉴클레오티드
- [0413] 유전자은행 수탁 번호 NM_003486
- [0414] 유전자은행 버전 번호 NM_003486.5 GI:71979931
- [0415] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 27, 2012 12:06 PM
- [0416] 폴리펩티드
- [0417] 유전자은행 수탁 번호 NP_003477
- [0418] 유전자은행 버전 번호 NP_003477.4 GI:71979932
- [0419] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 27, 2012 12:06 PM
- [0420] 상호참조
- [0421] Biochem. Biophys. Res. Commun. 255 (2), 283-288 (1999), Nature 395 (6699):288-291 (1998), Gaugitsch,

H.W., *et al* (1992) *J. Biol. Chem.* 267 (16):11267-11273); WO2004/048938 (Example 2); WO2004/032842 (Example IV); WO2003/042661 (Claim 12); WO2003/016475 (Claim 1); WO2002/78524 (Example 2); WO2002/99074 (Claim 19; Page 127-129); WO2002/86443 (Claim 27; Pages 222, 393); WO2003/003906 (Claim 10; Page 293); WO2002/64798 (Claim 33; Page 93-95); WO2000/14228 (Claim 5; Page 133-136); US2003/224454 (Fig 3); 25 WO2003/025138 (Claim 12; Page 150); NP_003477 solute carrier family 7 (cationic amino acid transporter, y+system), member 5 /pid=NP_003477.3 - Homo sapiens; MIM:600182; NM_015923.

[0422] (3) *STEAP1* (6개의 전립선 막투과성 상피 항원)

[0423] 뉴클레오타이드

[0424] 유전자은행 수탁 번호 NM_012449

[0425] 유전자은행 버전 번호 NM_012449.2 GI:22027487

[0426] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 9, 2012 02:57 PM

[0427] 폴리펩티드

[0428] 유전자은행 수탁 번호 NP_036581

[0429] 유전자은행 버전 번호 NP_036581.1 GI:9558759

[0430] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 9, 2012 02:57 PM

[0431] 상호참조

[0432] *Cancer Res.* 61 (15), 5857-5860 (2001), Hubert, R.S., *et al* (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 96 (25):14523-14528); WO2004/065577 (Claim 6); WO2004/027049 (Fig 1L); EP1394274 (Example 11); WO2004/016225 (Claim 2); WO2003/042661 (Claim 12); US2003/157089 (Example 5); US2003/185830 (Example 5); US2003/064397 (Fig 2); WO2002/89747 (Example 5; Page 618-619); WO2003/022995 (Example 9; Fig 13A, Example 53; Page 173, Example 2; Fig 2A); six transmembrane epithelial antigen of the prostate; MIM:604415.

[0433] (4) *0772P (CA125, MUC16)*

[0434] 뉴클레오타이드

[0435] 유전자은행 수탁 번호 AF361486

[0436] 유전자은행 버전 번호 AF361486.3 GI:34501466

[0437] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Mar 11, 2010 07:56 AM

[0438] 폴리펩티드

[0439] 유전자은행 수탁 번호 AAK74120

[0440] 유전자은행 버전 번호 AAK74120.3 GI:34501467

[0441] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Mar 11, 2010 07:56 AM

[0442] 상호참조

[0443] *J. Biol. Chem.* 276 (29):27371-27375 (2001)); WO2004/045553 (Claim 14); WO2002/92836 (Claim 6; Fig 12); WO2002/83866 (Claim 15; Page 116-121); US2003/124140 (Example 16); GI:34501467;

[0444] (5) *MPF (MPF, MSLN, SMR, 거핵세포 효력 증강 인자, 메소텔린)*

[0445] 뉴클레오타이드

[0446] 유전자은행 수탁 번호 NM_005823

[0447] 유전자은행 버전 번호 NM_005823.5 GI:293651528

- [0448] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 2, 2012 01:47 PM
- [0449] 폴리펩티드
- [0450] 유전자은행 수탁 번호 NP_005814
- [0451] 유전자은행 버전 번호 NP_005814.2 GI:53988378
- [0452] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 2, 2012 01:47 PM
- [0453] 상호참조
- [0454] Yamaguchi, N., *et al Biol. Chem.* 269 (2), 805-808 (1994), *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 96 (20):11531-11536 (1999), *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93 10 (1):136-140 (1996), *J. Biol. Chem.* 270 (37):21984-21990 (1995)); W02003/101283 (Claim 14); (W02002/102235 (Claim 13; Page 287-288); W02002/101075 (Claim 4; Page 308- 309); W02002/71928 (Page 320-321); W094/10312 (Page 52-57); IM:601051.
- [0455] **(6)** *Napi3b* (*NAPI-3B*, *NPTIIb*, *SLC34A2*, 용질 담체 패밀리 34 (인산나트륨), 멤버 2, 유형 II 나트륨-의존성 포스페이트 운반체 3b)
- [0456] 뉴클레오티드
- [0457] 유전자은행 수탁 번호 NM_006424
- [0458] 유전자은행 버전 번호 NM_006424.2 GI:110611905
- [0459] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jul 22, 2012 03:39 PM
- [0460] 폴리펩티드
- [0461] 유전자은행 수탁 번호 NP_006415
- [0462] 유전자은행 버전 번호 NP_006415.2 GI:110611906
- [0463] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jul 22, 2012 03:39 PM
- [0464] 상호참조
- [0465] *J. Biol. Chem.* 277 (22):19665-19672 (2002), *Genomics* 62 (2):281-284 (1999), Feild, J.A., *et al* (1999) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 258 (3):578-582); W02004/022778 (Claim 2); EP1394274 (Example 11); W02002/102235 (Claim 13; Page 20 326); EP0875569 (Claim 1; Page 17-19); W02001/57188 (Claim 20; Page 329); W02004/032842 (Example IV); W02001/75177 (Claim 24; Page 139-140); MIM:604217.
- [0466] **(7)** 세마 5b (*FLJ10372*, *KIAA1445*, *Mm.42015*, *SEMA5B*, *SEMA5*, 세마포린 5b Hlog, 25 세마 도메인, 7개의 트롬 보스폰딘 반복체 (유형 1 및 유형 1-유사), 막투과성 도메인 (TM) 및 짧은 세포질 도메인, (세마포린) 5B)
- [0467] 뉴클레오티드
- [0468] 유전자은행 수탁 번호 AB040878
- [0469] 유전자은행 버전 번호 AB040878.1 GI:7959148
- [0470] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Aug 2, 2006 05:40 PM
- [0471] 폴리펩티드
- [0472] 유전자은행 수탁 번호 BAA95969
- [0473] 유전자은행 버전 번호 BAA95969.1 GI:7959149
- [0474] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Aug 2, 2006 05:40 PM
- [0475] 상호참조
- [0476] Nagase T., *et al* (2000) *DNA Res.* 7 (2):143-150); W02004/000997 (Claim 1); W02003/003984 (Claim 1); W02002/06339 (Claim 1; Page 50); W02001/88133 (Claim 1; Page 41-43, 48-58); W02003/054152 (Claim 20); W02003/101400 (Claim 11); Accession: 30 Q9P283; Genew; HGNC:10737

- [0477] (8) PSCA hlg (2700050C12Rik, C530008016Rik, RIKEN cDNA 2700050C12, RIKEN cDNA 2700050C12 유전자)
- [0478] 뉴클레오티드
- [0479] 유전자은행 수탁 번호 AY358628
- [0480] 유전자은행 버전 번호 AY358628.1 GI:37182377
- [0481] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Dec 1, 2009 04:15 AM
- [0482] 폴리펩티드
- [0483] 유전자은행 수탁 번호 AAQ88991
- [0484] 유전자은행 버전 번호 AAQ88991.1 GI:37182378
- [0485] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Dec 1, 2009 04:15 AM
- [0486] 상호참조
- [0487] Ross *et al* (2002) *Cancer Res.* 62:2546-2553; US2003/129192 (Claim 2); US2004/044180 (Claim 12); US2004/044179 35 (Claim 11); US2003/096961 (Claim 11); US2003/232056 (Example 5); W02003/105758 16 (Claim 12); US2003/206918 (Example 5); EP1347046 (Claim 1); W02003/025148 (Claim 20); GI:37182378.
- [0488] (9) *ETBR* (엔도텔린 유형 B 수용체)
- [0489] 뉴클레오티드
- [0490] 유전자은행 수탁 번호 AY275463
- [0491] 유전자은행 버전 번호 AY275463.1 GI:30526094
- [0492] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Mar 11, 2010 02:26 AM
- [0493] 폴리펩티드
- [0494] 유전자은행 수탁 번호 AAP32295
- [0495] 유전자은행 버전 번호 AAP32295.1 GI:30526095
- [0496] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Mar 11, 2010 02:26 AM
- [0497] 상호참조
- [0498] Nakamuta M., *et al Biochem. Biophys. Res. Commun.* 177, 34-39, 1991; Ogawa Y., *et al Biochem. Biophys. Res. Commun.* 178, 248-255, 1991; Arai H., *et al Jpn. Circ. J.* 56, 1303-1307, 1992; Arai H., *et al J. Biol. Chem.* 268, 3463-3470, 1993; Sakamoto A., Yanagisawa M., *et al Biochem. Biophys. Res. Commun.* 178, 656-663, 1991; Elshourbagy N.A., *et al J. Biol. Chem.* 268, 3873-3879, 1993; Haendler B., *et al J. Cardiovasc. Pharmacol.* 20, s1-S4, 1992; Tsutsumi M., *et al Gene* 228, 43-49, 1999; Strausberg R.L., *et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99, 16899-16903, 2002; Bourgeois C., *et al J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82, 3116-3123, 1997; Okamoto Y., *et al Biol. Chem.* 272, 21589-21596, 1997; Verheij J.B., *et al Am. J. Med. Genet.* 108, 223-225, 2002; Hofstra R.M.W., *et al Eur. J. Hum. Genet.* 5, 180-185, 1997; Puffenberger E.G., *et al Cell* 79, 1257-1266, 1994; Attie T., *et al, Hum. Mol. Genet.* 4, 2407-15 2409, 1995; Auricchio A., *et al Hum. Mol. Genet.* 5:351-354, 1996; Amiel J., *et al Hum. Mol. Genet.* 5, 355-357, 1996; Hofstra R.M.W., *et al Nat. Genet.* 12, 445-447, 1996; Svensson P.J., *et al Hum. Genet.* 103, 145-148, 1998; Fuchs S., *et al Mol. Med.* 7, 115-124, 2001; Pingault V., *et al (2002) Hum. Genet.* 111, 198-206; W02004/045516 (Claim 1); W02004/048938 (Example 2); W02004/040000 (Claim 151); W02003/087768 (Claim 1); 20 W02003/016475 (Claim 1); W02003/016475 (Claim 1); W02002/61087 (Fig 1); W02003/016494 (Fig 6); W02003/025138 (Claim 12; Page 144); W02001/98351 (Claim 1; Page 124-125); EP0522868 (Claim 8; Fig 2); W02001/77172 (Claim 1; Page 297-299); US2003/109676; US6518404 (Fig 3); US5773223 (Claim 1a; Col 31-34); W02004/001004.
- [0499] (10) MSG783 (RNF124, 가상 단백질 FLJ20315)

- [0500] 뉴클레오타이드
- [0501] 유전자은행 수탁 번호 NM_017763
- [0502] 유전자은행 버전 번호 NM_017763.4 GI:167830482
- [0503] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jul 22, 2012 12:34 AM
- [0504] 폴리펩티드
- [0505] 유전자은행 수탁 번호 NP_060233
- [0506] 유전자은행 버전 번호 NP_060233.3 GI:56711322
- [0507] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jul 22, 2012 12:34 AM
- [0508] 상호참조
- [0509] WO2003/104275 (Claim 1); WO2004/046342 (Example 2); WO2003/042661 (Claim 12); WO2003/083074 (Claim 14; Page 61); WO2003/018621 (Claim 1); WO2003/024392 (Claim 2; Fig 93); WO2001/66689 (Example 6); LocusID:54894.
- [0510] **(11)** *STEAP2 (HGNC_8639, IPCA-1, PCANAP1, STAMP1, STEAP2, STMP, 전립선 암 관련 유전자 1, 전립선 암 관련 단백질 1, 6개의 전립선 막투과성 상피 항원 2, 6개의 막투과성 전립선 단백질)*
- [0511] 뉴클레오타이드
- [0512] 유전자은행 수탁 번호 AF455138
- [0513] 유전자은행 버전 번호 AF455138.1 GI:22655487
- [0514] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Mar 11, 2010 01:54 AM
- [0515] 폴리펩티드
- [0516] 유전자은행 수탁 번호 AAN04080
- [0517] 유전자은행 버전 번호 AAN04080.1 GI:22655488
- [0518] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Mar 11, 2010 01:54 AM
- [0519] 상호참조
- [0520] Lab. Invest. 82 (11):1573-1582 (2002)); WO2003/087306; US2003/064397 (Claim 1; Fig 1); WO2002/72596 (Claim 13; Page 54-55); WO2001/72962 (Claim 1; Fig 4B); 35 WO2003/104270 (Claim 11); WO2003/104270 (Claim 16); US2004/005598 (Claim 22); WO2003/042661 (Claim 12); US2003/060612 (Claim 12; Fig 10); WO2002/26822 (Claim 23; Fig 2); WO2002/16429 (Claim 12; Fig 10); GI:22655488.
- [0521] **(12)** *TrpM4 (BR22450, FLJ20041, TRPM4, TRPM4B, 일시적 수용체 잠재 양이온 5 채널, 서브패밀리 M, 멤버 4)*
- [0522] 뉴클레오타이드
- [0523] 유전자은행 수탁 번호 NM_017636
- [0524] 유전자은행 버전 번호 NM_017636.3 GI:304766649
- [0525] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 29, 2012 11:27 AM
- [0526] 폴리펩티드
- [0527] 유전자은행 수탁 번호 NP_060106
- [0528] 유전자은행 버전 번호 NP_060106.2 GI:21314671
- [0529] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 29, 2012 11:27 AM
- [0530] 상호참조
- [0531] Xu, X.Z., et al *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98 (19):10692-10697 (2001), *Cell* 109 (3):397-407

(2002), *J. Biol. Chem.* 278 (33):30813-30820 (2003)); US2003/143557 (Claim 4); WO2000/40614 (Claim 14; Page 100-103); WO2002/10382 (Claim 1; Fig 9A); WO2003/042661 (Claim 12); WO2002/30268 (Claim 27; Page 391); US2003/219806 (Claim 4); WO2001/62794 (Claim 10 14; Fig 1A-D); MIM:606936.

[0532] **(13)** *CRIPTO* (*CR*, *CR1*, *CRGF*, *CRIPTO*, *TDGF1*, 기형암종-유래 성장 인자)

[0533] 뉴클레오티드

[0534] 유전자은행 수탁 번호 NM_003212

[0535] 유전자은행 버전 번호 NM_003212.3 GI:292494881

[0536] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 23, 2012 02:27 PM

[0537] 폴리펩티드

[0538] 유전자은행 수탁 번호 NP_003203

[0539] 유전자은행 버전 번호 NP_003203.1 GI:4507425

[0540] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 23, 2012 02:27 PM

[0541] 상호참조

[0542] Ciccodicola, A., *et al* *EMBO J.* 8 (7):1987-1991 (1989), *Am. J. Hum. Genet.* 49 (3):555-565 (1991)); US2003/224411 (Claim 1); WO2003/083041 (Example 1); WO2003/034984 (Claim 12); WO2002/88170 (Claim 2; Page 52-53); WO2003/024392 (Claim 2; Fig 58); WO2002/16413 (Claim 1; Page 94-95, 105); WO2002/22808 (Claim 2; Fig 1); US5854399 (Example 2; Col 17-18); US5792616 (Fig 2); MIM:187395.

[0543] **(14)** *CD21* (*CR2* (보체 수용체 2) 또는 *C3DR* (*C3d*/엡스타인 바 바이러스 수용체) 또는 *Hs.73792*)

[0544] 뉴클레오티드

[0545] 유전자은행 수탁 번호 M26004

[0546] 유전자은행 버전 번호 M26004.1 GI:181939

[0547] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 23, 2010 08:47 AM

[0548] 폴리펩티드

[0549] 유전자은행 수탁 번호 AAA35786

[0550] 유전자은행 버전 번호 AAA35786.1 GI:181940

[0551] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 23, 2010 08:47 AM

[0552] 상호참조

[0553] Fujisaku *et al* (1989) *J. Biol. Chem.* 264 (4):2118-2125); Weis J.J., *et al* *J. Exp. Med.* 167, 1047-1066, 1988; Moore M., *et al* *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 84, 9194-9198, 1987; Barel M., *et al* *Mol. Immunol.* 35, 1025-1031, 1998; Weis J.J., *et al* *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 83, 5639-5643, 1986; Sinha S.K., *et al* (1993) *J. Immunol.* 150, 5311-5320; WO2004/045520 (Example 4); US2004/005538 (Example 1); WO2003/062401 (Claim 9); WO2004/045520 (Example 4); WO91/02536 (Fig 9.1-9.9); WO2004/020595 (Claim 1); Accession: P20023; Q13866; Q14212; EMBL; M26004; AAA35786.1.

[0554] **(15)** *CD79b* (*CD79B*, *CD79 β* , *Ig β* (면역글로불린-관련 베타), *B29*)

[0555] 뉴클레오티드

[0556] 유전자은행 수탁 번호 NM_000626

[0557] 유전자은행 버전 번호 NM_000626.2 GI:90193589

[0558] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 26, 2012 01:53 PM

[0559] 폴리펩티드

- [0560] 유전자은행 수탁 번호 NP_000617
- [0561] 유전자은행 버전 번호 NP_000617.1 GI:11038674
- [0562] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 26, 2012 01:53 PM
- [0563] 상호참조
- [0564] *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (2003) 100 (7):4126-4131, *Blood* (2002) 100 (9):3068-3076, Muller *et al* (1992) *Eur. J. Immunol.* 22 (6):1621-1625; WO2004/016225 (claim 2, Fig 140); WO2003/087768, US2004/101874 (claim 1, page 102); WO2003/062401 (claim 9); WO2002/78524 (Example 2); US2002/150573 (claim 35 5, page 15); US5644033; WO2003/048202 (claim 1, pages 306 and 309); WO 99/58658, US6534482 (claim 13, Fig 17A/B); WO2000/55351 (claim 11, pages 1145-1146); MIM:147245
- [0565] **(16) FcRH2 (IFGP4, IRTA4, SPAP1A (SH2 도메인 함유 포스파타아제 앵커 단백질 5 1a), SPAP1B, SPAP1C)**
- [0566] 뉴클레오티드
- [0567] 유전자은행 수탁 번호 NM_030764
- [0568] 유전자은행 버전 번호 NM_030764.3 GI:227430280
- [0569] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 30, 2012 12:30 AM
- [0570] 폴리펩티드
- [0571] 유전자은행 수탁 번호 NP_110391
- [0572] 유전자은행 버전 번호 NP_110391.2 GI:19923629
- [0573] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 30, 2012 12:30 AM
- [0574] 상호참조
- [0575] AY358130); *Genome Res.* 13 (10):2265-2270 (2003), *Immunogenetics* 54 (2):87-95 (2002), *Blood* 99 (8):2662-2669 (2002), *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98 (17):9772-9777 (2001), Xu, M.J., *et al* (2001) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 280 (3):768-775; WO2004/016225 (Claim 2); WO2003/077836; WO2001/38490 (Claim 5; Fig 18D-1-18D-2); WO2003/097803 (Claim 12); 10 WO2003/089624 (Claim 25);: MIM:606509.
- [0576] **(17) HER2 (ErbB2)**
- [0577] 뉴클레오티드
- [0578] 유전자은행 수탁 번호 M11730
- [0579] 유전자은행 버전 번호 M11730.1 GI:183986
- [0580] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 23, 2010 08:47 AM
- [0581] 폴리펩티드
- [0582] 유전자은행 수탁 번호 AAA75493
- [0583] 유전자은행 버전 번호 AAA75493.1 GI:306840
- [0584] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 23, 2010 08:47 AM
- [0585] 상호참조
- [0586] Coussens L., *et al Science* (1985) 230(4730):1132-1139); Yamamoto T., *et al Nature* 319, 230-234, 1986; Semba K., *et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 82, 6497-6501, 1985; Swiercz J.M., *et al J. Cell Biol.* 165, 869-880, 2004; Kuhns J.J., *et al J. Biol. Chem.* 274, 36422-36427, 1999; Cho H.-S., *et al Nature* 421, 756-760, 2003; Ehsani A., *et al* (1993) *Genomics* 15, 426-429; WO2004/048938 (Example 2); WO2004/027049 (Fig 1I); WO2004/009622; WO2003/081210; WO2003/089904 (Claim 9); WO2003/016475 (Claim 1); US2003/118592; WO2003/008537 (Claim 1); WO2003/055439 (Claim 29; Fig 1A-B); WO2003/025228 (Claim 37; Fig 5C); 20 WO2002/22636 (Example 13; Page 95-107); WO2002/12341 (Claim 68; Fig 7); WO2002/13847

(Page 71-74); WO2002/14503 (Page 114-117); WO2001/53463 (Claim 2; Page 41-46); WO2001/41787 (Page 15); WO2000/44899 (Claim 52; Fig 7); WO2000/20579 (Claim 3; Fig 2); US5869445 (Claim 3; Col 31-38); WO9630514 (Claim 2; Page 56-61); EP1439393 (Claim 7); WO2004/043361 (Claim 7); WO2004/022709; WO2001/00244 (Example 3; Fig 4); Accession: P04626; EMBL; M11767; AAA35808.1. EMBL; M11761; AAA35808.1

- [0587] 항체
- [0588] Abbott: US20110177095
- [0589] 예를 들어, 서열 번호 3 (CDR-H1), 서열 번호 4 (CDR-H2), 서열 번호 5 (CDR-H3), 서열 번호 104 및/또는 서열 번호 6 (CDR-L1), 서열 번호 7 (CDR-L2), 및 서열 번호 8 (CDR-L3)의 아미노산 서열을 갖는 CDR에 전체적으로 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 CDR 포함 항체, 여기서 항-HER2 항체 또는 항-HER2 결합 단편은 서열 번호 1의 VH 및 서열 번호 2의 VL을 갖는 항체와 비교하여, 감소된 면역원성을 갖는다.
- [0590] Biogen: US20100119511
- [0591] 예를 들어, ATCC 수탁 번호: PTA-10355, PTA-10356, PTA-10357, PTA-10358
- [0592] 예를 들어, BIIB71F10 (서열 번호 11, 13), BIIB69A09 (서열 번호 15, 17); BIIB67F10 (서열 번호 19, 21); BIIB67F11 (서열 번호 23, 25), BIIB66A12 (서열 번호 27, 29), BIIB66C01 (서열 번호 31, 33), BIIB65C10 (서열 번호 35, 37), BIIB65H09 (서열 번호 39, 41) 및 BIIB65B03 (서열 번호 43, 45)로 구성된 그룹 중에서 선택되는 항체에서 모두 6개의 CDR 또는 상기 CDR로부터 2개 이하의 변경을 갖거나 또는 동일한 CDR을 포함하는 HER2에 결합하는 정제된 항체 분자.
- [0593] 헤르셉틴 (Genentech) - US6,054,297; ATCC 수탁 번호 CRL-10463 (Genentech)
- [0594] 페르투주맙 (Genentech)
- [0595] US20110117097
- [0596] 예를 들어, 서열 번호 15&16, 서열 번호 17&18, 서열 번호 23&24 & ATCC 수탁 번호 HB-12215, HB-12216, CRL 10463, HB-12697 참조.
- [0597] US20090285837
- [0598] US20090202546
- [0599] 예를 들어, ATCC 수탁 번호: HB-12215, HB-12216, CRL 10463, HB-12698.
- [0600] US20060088523
- [0601] - 예를 들어, ATCC 수탁 번호: HB-12215, HB-12216
- [0602] - 예를 들어, 각각 서열 번호 3 및 4의 가변 경쇄 및 가변 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체.
- [0603] - 예를 들어, 서열 번호 16 및 24로부터 선택되는 중쇄 아미노산 서열 및 서열 번호 15 및 23으로부터 선택되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체.
- [0604] US20060018899
- [0605] - 예를 들어, ATCC 수탁 번호: (7C2) HB-12215, (7F3) HB-12216, (4D5) CRL-10463, (2C4) HB-12697.
- [0606] - 예를 들어, 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 항체 또는 그의 탈아미드화 및/또는 산화 변이체.
- [0607] US2011/0159014
- [0608] - 예를 들어, 서열 번호 1"의 추가변 영역을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 갖는 항체.
- [0609] - 예를 들어, 서열 번호 2의 추가변 영역을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 갖는 항체.
- [0610] US20090187007
- [0611] 글리코토프: TrasGEX 항체 <http://www.glycotope.com/pipeline>
- [0612] 예를 들어, 문헌 [International Joint Cancer Institute and Changhai Hospital Cancer Cent: HMTI-Fc Ab -

Gao J., et al *BMB Rep.* 2009 Oct 31;42(10):636-41] 참조.

- [0613] 심포젠: US20110217305
- [0614] Union Stem Cell & Gene Engineering, China - Liu HQ., et al *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.* 2010 May;26(5):456-8.
- [0615] **(18) NCA (CEACAM6)**
- [0616] 뉴클레오티드
- [0617] 유전자은행 수탁 번호 M18728
- [0618] 유전자은행 버전 번호 M18728.1 GI:189084
- [0619] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 23, 2010 08:48 AM
- [0620] 폴리펩티드
- [0621] 유전자은행 수탁 번호 AAA59907
- [0622] 유전자은행 버전 번호 AAA59907.1 GI:189085
- [0623] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 23, 2010 08:48 AM
- [0624] 상호참조
- [0625] Barnett T., et al *Genomics* 3, 59-66, 1988; Tawaragi Y., et al *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 150, 89-96, 1988; Strausberg R.L., et al *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99:16899-16903, 2002; WO2004/063709; EP1439393 (Claim 7); WO2004/044178 (Example 4); WO2004/031238; WO2003/042661 (Claim 12); WO2002/78524 (Example 2); WO2002/86443 (Claim 27; Page 427); WO2002/60317 (Claim 2); Accession: P40199; Q14920; EMBL; M29541; AAA59915.1. EMBL; M18728.
- [0626] **(19) MDP (DPEP1)**
- [0627] 뉴클레오티드
- [0628] 유전자은행 수탁 번호 BC017023
- [0629] 유전자은행 버전 번호 BC017023.1 GI:16877538
- [0630] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Mar 6, 2012 01:00 PM
- [0631] 폴리펩티드
- [0632] 유전자은행 수탁 번호 AAH17023
- [0633] 유전자은행 버전 번호 AAH17023.1 GI:16877539
- [0634] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Mar 6, 2012 01:00 PM
- [0635] 상호참조
- [0636] *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99 (26):16899-16903 (2002)); WO2003/016475 (Claim 1); WO2002/64798 (Claim 33; Page 85-87); JP05003790 (Fig 6-8); WO99/46284 (Fig 9); MIM:179780.
- [0637] **(20) IL20R-알파 (IL20Ra, ZCYTOR7)**
- [0638] 뉴클레오티드
- [0639] 유전자은행 수탁 번호 AF184971
- [0640] 유전자은행 버전 번호 AF184971.1 GI:6013324
- [0641] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Mar 10, 2010 10:00 PM
- [0642] 폴리펩티드

- [0643] 유전자은행 수탁 번호 AAF01320
- [0644] 유전자은행 버전 번호 AAF01320.1 GI:6013325
- [0645] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Mar 10, 2010 10:00 PM
- [0646] 상호참조
- [0647] Clark H.F., *et al Genome Res.* 13, 2265-2270, 2003; Mungall A.J., *et al Nature* 425, 805-811, 2003; Blumberg H., *et al Cell* 104, 9-19, 2001; Dumoutier L., *et al J. Immunol.* 167, 3545-3549, 2001; Parrish-Novak J., *et al J. Biol. Chem.* 277, 47517-47523, 2002; Pletnev S., *et al* (2003) *Biochemistry* 42:12617-12624; Sheikh F., *et al* (2004) *J. Immunol.* 172, 2006-2010; EP1394274 (Example 11); US2004/005320 (Example 5); WO2003/029262 (Page 74-75); WO2003/002717 (Claim 2; Page 63); WO2002/22153 (Page 45-47); US2002/042366 (Page 20-21); WO2001/46261 (Page 57-59); WO2001/46232 (Page 63-65); WO98/37193 (Claim 1; Page 55-59); Accession: Q9UHF4; Q6UWA9; Q96SH8; EMBL; AF184971; AAF01320.1.
- [0648] **(21) 브레비칸 (BCAN, BEHAB)**
- [0649] 뉴클레오티드
- [0650] 유전자은행 수탁 번호 AF229053
- [0651] 유전자은행 버전 번호 AF229053.1 GI:10798902
- [0652] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Mar 11, 2010 12:58 AM
- [0653] 폴리펩티드
- [0654] 유전자은행 수탁 번호 AAG23135
- [0655] 유전자은행 버전 번호 AAG23135.1 GI:10798903
- [0656] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Mar 11, 2010 12:58 AM
- [0657] 상호참조
- [0658] Gary S.C., *et al Gene* 256, 139-147, 2000; Clark H.F., *et al Genome Res.* 13, 2265-2270, 2003; Strausberg R.L., *et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99, 16899-16903, 2002; US2003/186372 (Claim 11); US2003/186373 (Claim 11); US2003/119131 (Claim 1; Fig 52); US2003/119122 (Claim 1; 20 Fig 52); US2003/119126 (Claim 1); US2003/119121 (Claim 1; Fig 52); US2003/119129 (Claim 1); US2003/119130 (Claim 1); US2003/119128 (Claim 1; Fig 52); US2003/119125 (Claim 1); WO2003/016475 (Claim 1); WO2002/02634 (Claim 1)
- [0659] **(22) EphB2R (DRT, ERK, Hek5, EPHT3, Tyro5)**
- [0660] 뉴클레오티드
- [0661] 유전자은행 수탁 번호 NM_004442
- [0662] 유전자은행 버전 번호 NM_004442.6 GI:111118979
- [0663] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 8, 2012 04:43 PM
- [0664] 폴리펩티드
- [0665] 유전자은행 수탁 번호 NP_004433
- [0666] 유전자은행 버전 번호 NP_004433.2 GI:21396504
- [0667] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 8, 2012 04:43 PM
- [0668] 상호참조
- [0669] Chan, J. and Watt, V.M., *Oncogene* 6 (6), 1057-1061 (1991) *Oncogene* 10 (5):897-905 (1995), *Annu. Rev. Neurosci.* 21:309-345 (1998), *Int. Rev. Cytol.* 196:177-244 (2000)); WO2003042661 (Claim 12); WO200053216 (Claim 1; Page 41); WO2004065576 (Claim 1); WO2004020583 (Claim 9); WO2003004529 (Page

128-132); WO200053216 (Claim 1; Page 42); MIM:600997.

- [0670] **(23) ASLG659 (B7h)**
- [0671] 뉴클레오타이드
- [0672] 유전자은행 수탁 번호 AX092328
- [0673] 유전자은행 버전 번호 AX092328.1 GI:13444478
- [0674] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jan 26, 2011 07:37 AM
- [0675] 상호참조
- [0676] US2004/0101899 (Claim 2); WO2003104399 (Claim 11); WO2004000221 (Fig 3); US2003/165504 (Claim 1); US2003/124140 (Example 2); US2003/065143 (Fig 60); WO2002/102235 (Claim 13; Page 299); US2003/091580 (Example 2); WO2002/10187 (Claim 6; Fig 10); WO2001/94641 (Claim 12; Fig 7b); WO2002/02624 (Claim 13; Fig 1A-1B); US2002/034749 (Claim 54; Page 45-46); WO2002/06317 (Example 2; Page 320-321, Claim 34; Page 321-322); WO2002/71928 (Page 468-469); WO2002/02587 (Example 1; Fig 1); WO2001/40269 (Example 3; Pages 190-192); WO2000/36107 (Example 2; Page 205-207); WO2004/053079 (Claim 12); WO2003/004989 (Claim 1); WO2002/71928 (Page 233-234, 452-453); WO 01/16318.
- [0677] **(24) PSCA (전립선 줄기 세포 항원 전구체)**
- [0678] 뉴클레오타이드
- [0679] 유전자은행 수탁 번호 AJ297436
- [0680] 유전자은행 버전 번호 AJ297436.1 GI:9367211
- [0681] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Feb 1, 2011 11:25 AM
- [0682] 폴리펩티드
- [0683] 유전자은행 수탁 번호 CAB97347
- [0684] 유전자은행 버전 번호 CAB97347.1 GI:9367212
- [0685] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Feb 1, 2011 11:25 AM
- [0686] 상호참조
- [0687] Reiter R.E., *et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95, 1735-1740, 1998; Gu Z., *et al Oncogene* 19, 1288-1296, 2000; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2000) 275(3):783-788; WO2004/022709; EP1394274 (Example 11); US2004/018553 (Claim 17); WO2003/008537 (Claim 1); WO2002/81646 (Claim 1; Page 164); WO2003/003906 (Claim 10; Page 288); WO2001/40309 (Example 1; Fig 17); US2001/055751 (Example 1; Fig 1b); WO2000/32752 (Claim 18; Fig 1); WO98/51805 (Claim 17; Page 97); WO98/51824 (Claim 10; Page 94); WO98/40403 (Claim 2; Fig 1B); Accession: 043653; EMBL: AF043498; AAC39607.1
- [0688] **(25) GEDA**
- [0689] 뉴클레오타이드
- [0690] 유전자은행 수탁 번호 AY260763
- [0691] 유전자은행 버전 번호 AY260763.1 GI:30102448
- [0692] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Mar 11, 2010 02:24 AM
- [0693] 폴리펩티드
- [0694] 유전자은행 수탁 번호 AAP14954
- [0695] 유전자은행 버전 번호 AAP14954.1 GI:30102449
- [0696] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Mar 11, 2010 02:24 AM

- [0697] 상호참조
- [0698] AP14954 lipoma HMGIC fusion-partnerlike protein /pid=AAP14954.1 - Homo sapiens (human); WO2003/054152 (Claim 20); WO2003/000842 (Claim 1); WO2003/023013 (Example 3, Claim 20); US2003/194704 (Claim 45); GI:30102449;
- [0699] **(26)** *BAFF-R (B 세포 -활성화 인자 수용체, BLyS 수용체 3, BR3)*
- [0700] 뉴클레오티드
- [0701] 유전자은행 수탁 번호 AF116456
- [0702] 유전자은행 버전 번호 AF116456.1 GI:4585274
- [0703] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Mar 10, 2010 09:44 PM
- [0704] 폴리펩티드
- [0705] 유전자은행 수탁 번호 AAD25356
- [0706] 유전자은행 버전 번호 AAD25356.1 GI:4585275
- [0707] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Mar 10, 2010 09:44 PM
- [0708] 상호참조
- [0709] BAFF receptor /pid=NP_443177.1 - Homo sapiens: Thompson, J.S., *et al Science* 293 (5537), 2108-2111 (2001); WO2004/058309; WO2004/011611; WO2003/045422 (Example; Page 32-33); WO2003/014294 (Claim 35; Fig 6B); WO2003/035846 (Claim 70; Page 615-616); WO2002/94852 (Col 136-137); WO2002/38766 25 (Claim 3; Page 133); WO2002/24909 (Example 3; Fig 3); MIM:606269; NP_443177.1; NM_052945_1; AF132600
- [0710] **(27)** *CD22 (B-세포 수용체 CD22-B 이소형태, BL-CAM, Lyb-8, Lyb8, SIGLEC-2, FLJ22814)*
- [0711] 뉴클레오티드
- [0712] 유전자은행 수탁 번호 AK026467
- [0713] 유전자은행 버전 번호 AK026467.1 GI:10439337
- [0714] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 11, 2006 11:24 PM
- [0715] 폴리펩티드
- [0716] 유전자은행 수탁 번호 BAB15489
- [0717] 유전자은행 버전 번호 BAB15489.1 GI:10439338
- [0718] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 11, 2006 11:24 PM
- [0719] 상호참조
- [0720] Wilson *et al* (1991) *J. Exp. Med.* 173:137-146; WO2003/072036 (Claim 1; Fig 1); IM:107266; NP_001762.1; NM_001771_1.
- [0721] **(27a)** *CD22 (CD22 분자)*
- [0722] 뉴클레오티드
- [0723] 유전자은행 수탁 번호 X52785
- [0724] 유전자은행 버전 번호 X52785.1 GI:29778
- [0725] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Feb 2, 2011 10:09 AM
- [0726] 폴리펩티드
- [0727] 유전자은행 수탁 번호 CAA36988

- [0728] 유전자은행 버전 번호 CAA36988.1 GI:29779
- [0729] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Feb 2, 2011 10:09 AM
- [0730] 상호참조
- [0731] Stamenkovic I. et al., *Nature* 345 (6270), 74-77 (1990)
- [0732] 기타 정보
- [0733] 공식 기호: CD22
- [0734] 기타 별칭: SIGLEC-2, SIGLEC2
- [0735] 기타 명칭: B-세포 수용체 CD22; B-림프구 세포 부착 분자; BL-CAM; CD22 항원; T-세포 표면 항원 Leu-14; 시알산 결합 Ig-유사 렉틴 2; 시알산-결합 Ig-유사 렉틴 2
- [0736] 항체
- [0737] G5/44 (이노투주맵): DiJoseph JF., et al *Cancer Immunol Immunother.* 2005 Jan;54(1):11-24.
- [0738] 에프라투주맵- Goldenberg DM., et al *Expert Rev Anticancer Ther.* 6(10): 1341-53, 2006.
- [0739] **(28)** *CD79a (CD79A, CD79알파), 면역글로불린-관련 알파, B 세포-특이적 단백질(Ig 베타 (CD79B)와 공유적으로 상호작용하고, 표면에서 Ig M과 복합체 형성) 35 분자, (B-세포 분화에 관여하는 신호 전달), pI: 4.84, MW: 25028 TM: 2 [P] 유전자 염색체: 19q13.2).*
- [0740] 뉴클레오티드
- [0741] 유전자은행 수탁 번호 NM_001783
- [0742] 유전자은행 버전 번호 NM_001783.3 GI:90193587
- [0743] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 26, 2012 01:48 PM
- [0744] 폴리펩티드
- [0745] 유전자은행 수탁 번호 NP_001774
- [0746] 유전자은행 버전 번호 NP_001774.1 GI:4502685
- [0747] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 26, 2012 01:48 PM
- [0748] 상호참조
- [0749] WO2003/088808, US2003/0228319; WO2003/062401 (claim 9); US2002/150573 (claim 4, pages 13-14); WO99/58658 (claim 13, Fig 16); WO92/07574 (Fig 1); US5644033; Ha et al (1992) *J. Immunol.* 148(5):1526-1531; Mueller et al (1992) *Eur. J. Immunol.* 22:1621-1625; Hashimoto et al (1994) *Immunogenetics* 40(4):287-295; Preud'homme et al (1992) *Clin. Exp. Immunol.* 90(1):141-146; Yu et al (1992) *J. Immunol.* 148(2) 633-637; Sakaguchi et al (1988) *EMBO J.* 7(11):3457-3464
- [0750] **(29)** *CXCR5 (버킷(Burkitt)의 림프종 수용체 1, G 단백질-결합 수용체(CXCL13 케모킨에 의해 활성화, 림프구 이동 및 체액성 방어에서 기능, HIV-2 감염에서 10가지 역할 수행 및 AIDS, 림프종, 골수종, 및 백혈병의 진행에서도 10 가지 역할 수행 가능); 372 aa, pI: 8.54 MW: 41959 TM: 7 [P] 유전자 염색체: 11q23.3,*
- [0751] 뉴클레오티드
- [0752] 유전자은행 수탁 번호 NM_001716
- [0753] 유전자은행 버전 번호 NM_001716.4 GI:342307092
- [0754] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 30, 2012 01:49 PM
- [0755] 폴리펩티드
- [0756] 유전자은행 수탁 번호 NP_001707

- [0757] 유전자은행 버전 번호 NP_001707.1 GI:4502415
- [0758] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 30, 2012 01:49 PM
- [0759] 상호참조
- [0760] W02004/040000; W02004/015426; US2003/105292 (Example 2); US6555339 (Example 2); W02002/61087 (Fig 1); W02001/57188 (Claim 20, page 269); W02001/72830 (pages 12-13); W02000/22129 (Example 1, pages 152-153, 15 Example 2, pages 254-256); W099/28468 (claim 1, page 38); US5440021 (Example 2, col 49-52); W094/28931 (pages 56-58); W092/17497 (claim 7, Fig 5); Dobner *et al* (1992) *Eur. J. Immunol.* 22:2795-2799; Barella *et al* (1995) *Biochem. J.* 309:773-779
- [0761] **(30)** HLA-DOB (MHC 클래스 II 분자의 베타 하위단위 (Ia 항원) (펩티드에 결합하고, 20 개는 CD4+ T 림프구에 제공); 273 aa, pI: 6.56, MW: 30820.TM: 1 [P] 유전자 염색체: 6p21.3)
- [0762] 뉴클레오티드
- [0763] 유전자은행 수탁 번호 NM_002120
- [0764] 유전자은행 버전 번호 NM_002120.3 GI:118402587
- [0765] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 8, 2012 04:46 PM
- [0766] 폴리펩티드
- [0767] 유전자은행 수탁 번호 NP_002111
- [0768] 유전자은행 버전 번호 NP_002111.1 GI:4504403
- [0769] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 8, 2012 04:46 PM
- [0770] 상호참조
- [0771] Tonnelle *et al* (1985) *EMBO J.* 4(11):2839-2847; Jonsson *et al* (1989) *Immunogenetics* 29(6):411-413; Beck *et al* (1992) *J. Mol. Biol.* 228:433-441; Strausberg *et al* (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 99:16899-16903; Serenius *et al* (1987) *J. Biol. Chem.* 262:8759-8766; Beck *et al* (1996) *J. Mol. Biol.* 25 255:1-13; Naruse *et al* (2002) *Tissue Antigens* 59:512-519; W099/58658 (claim 13, Fig 15); US6153408 (Col 35-38); US5976551 (col 168-170); US6011146 (col 145-146); Kasahara *et al* (1989) *Immunogenetics* 30(1):66-68; Larhammar *et al* (1985) *J. Biol. Chem.* 260(26):14111-14119
- [0772] **(31)** P2X5 (퓨린 수용체 P2X 리간드-게이트 이온 채널 5, 세포외 ATP에 의한 게이트 이온 채널은 시냅스 전달 및 신경 발생에 관여할 수 있고, 결합은 특발성 베노근 불안정의 병태생리를 초래할 수 있음); 422 aa), pI: 7.63, MW: 47206 TM: 1 [P] 유전자 염색체: 17p13.3).
- [0773] 뉴클레오티드
- [0774] 유전자은행 수탁 번호 NM_002561
- [0775] 유전자은행 버전 번호 NM_002561.3 GI:325197202
- [0776] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 27, 2012 12:41 AM
- [0777] 폴리펩티드
- [0778] 유전자은행 수탁 번호 NP_002552
- [0779] 유전자은행 버전 번호 NP_002552.2 GI:28416933
- [0780] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 27, 2012 12:41 AM
- [0781] 상호참조
- [0782] Le *et al* (1997) *FEBS Lett.* 418(1-2):195-199; W02004/047749; W02003/072035 (claim 10); Touchman *et al* (2000) *Genome Res.* 10:165-173; W02002/22660 (claim 20); W02003/093444 (claim 1); W02003/087768 (claim 1); W02003/029277 (page 82)

- [0783] (32) CD72 (B-세포 분화 항원 CD72, *Lyb-2*); 359 aa, pI: 8.66, MW: 40225, TM: 15 [P] 유전자 염색체: 9p13.3).
- [0784] 뉴클레오티드
- [0785] 유전자은행 수탁 번호 NM_001782
- [0786] 유전자은행 버전 번호 NM_001782.2 GI:194018444
- [0787] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 26, 2012 01:43 PM
- [0788] 폴리펩티드
- [0789] 유전자은행 수탁 번호 NP_001773
- [0790] 유전자은행 버전 번호 NP_001773.1 GI:4502683
- [0791] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 26, 2012 01:43 PM
- [0792] 상호참조
- [0793] W02004042346 (claim 65); W02003/026493 (pages 51-52, 57-58); W02000/75655 (pages 105-106); Von Hoegen *et al* (1990) *J. Immunol.* 144(12):4870-4877; Strausberg *et al* (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 99:16899-16903.
- [0794] (33) LY64 (림프구 항원 64 (RP105), 류신 풍부 반복체 (LRR) 패밀리의 유형 I 막 단백질은 B-세포 활성화 및 세포사멸을 조절하고, 기능의 손실은 전신 홍반성 낭창 환자에서 질환 활성의 증가와 관련됨); 661 aa, pI: 6.20, MW: 74147 TM: 1 [P] 유전자 염색체: 5q12).
- [0795] 뉴클레오티드
- [0796] 유전자은행 수탁 번호 NM_005582
- [0797] 유전자은행 버전 번호 NM_005582.2 GI:167555126
- [0798] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 2, 2012 01:50 PM
- [0799] 폴리펩티드
- [0800] 유전자은행 수탁 번호 NP_005573
- [0801] 유전자은행 버전 번호 NP_005573.2 GI:167555127
- [0802] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 2, 2012 01:50 PM
- [0803] 상호참조
- [0804] US2002/193567; W097/07198 (claim 11, pages 39-42); Miura *et al* (1996) 15 *Genomics* 38(3):299-304; Miura *et al* (1998) *Blood* 92:2815-2822; W02003/083047; W097/44452 (claim 8, pages 57-61); W02000/12130 (pages 24-26).
- [0805] (34) FcRH1 (Fc 수용체-유사 단백질 1, C2 유형 Ig-유사 및 ITAM 도메인을 포함하는 면역글로불린 Fc 도메인의 추정 수용체는 B-림프구 20 분화에서 역할을 가질 수 있음); 429 aa, pI: 5.28, MW: 46925 TM: 1 [P] 유전자 염색체: 1q21-1q22)
- [0806] 뉴클레오티드
- [0807] 유전자은행 수탁 번호 NM_052938
- [0808] 유전자은행 버전 번호 NM_052938.4 GI:226958543
- [0809] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 2, 2012 01:43 PM
- [0810] 폴리펩티드
- [0811] 유전자은행 수탁 번호 NP_443170

- [0812] 유전자은행 버전 번호 NP_443170.1 GI:16418419
- [0813] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 2, 2012 01:43 PM
- [0814] 상호참조
- [0815] W02003/077836; W02001/38490 (claim 6, Fig 18E-1-18-E-2); Davis *et al* (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 98(17):9772-9777; W02003/089624 (claim 8); EP1347046 (claim 1); W02003/089624 (claim 7).
- [0816] **(35)** *IRTA2* (면역글로불린 슈퍼패밀리 수용체 전좌 관련 2, B 세포 발달 및 림프종 발달에서 가능한 역할을 갖는 추정 면역수용체; 전좌에 의한 유전자의 규제완화가 일부 B 세포 악성종양에서 발생함); 977 aa, pI: 6.88, MW: 106468, TM: 1 [P] 유전자 염색체: 1q21)
- [0817] 뉴클레오티드
- [0818] 유전자은행 수탁 번호 AF343662
- [0819] 유전자은행 버전 번호 AF343662.1 GI:13591709
- [0820] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Mar 11, 2010 01:16 AM
- [0821] 폴리펩티드
- [0822] 유전자은행 수탁 번호 AAK31325
- [0823] 유전자은행 버전 번호 AAK31325.1 GI:13591710
- [0824] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Mar 11, 2010 01:16 AM
- [0825] 상호참조
- [0826] AF343663, AF343664, AF343665, AF369794, AF397453, AK090423, AK090475, AL834187, AY358085; Mouse:AK089756, AY158090, AY506558; NP_112571.1; W02003/024392 (claim 2, Fig 97); Nakayama *et al* (2000) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 277(1):124-127; W02003/077836; W02001/38490 (claim 3, Fig 18B-1-18B-2).
- [0827] **(36)** *TENB2* (*TMEFF2*, 토모레굴린, *TPEF*, *HPP1*, *TR*, 추정 막투과성 35 프로테오글리칸, 폴리스타틴 및 성장 인자의 EGF/헤레굴린 패밀리 관련); 374 aa)
- [0828] 뉴클레오티드
- [0829] 유전자은행 수탁 번호 AF179274
- [0830] 유전자은행 버전 번호 AF179274.2 GI:12280939
- [0831] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Mar 11, 2010 01:05 AM
- [0832] 폴리펩티드
- [0833] 유전자은행 수탁 번호 AAD55776
- [0834] 유전자은행 버전 번호 AAD55776.2 GI:12280940
- [0835] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Mar 11, 2010 01:05 AM
- [0836] 상호참조
- [0837] NCBI Accession: AAD55776, AAF91397, AAG49451, NCBI RefSeq: NP_057276; NCBI Gene: 23671; OMIM: 605734; SwissProt Q9UIK5; AY358907, CAF85723, CQ782436; W02004/074320; JP2004113151; W02003/042661; W02003/009814; EP1295944 (pages 69-70); W02002/30268 (page 329); W02001/90304; US2004/249130; US2004/022727; W02004/063355; US2004/197325; US2003/232350; 5 US2004/005563; US2003/124579; Horie *et al* (2000) *Genomics* 67:146-152; Uchida *et al* (1999) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 266:593-602; Liang *et al* (2000) *Cancer Res.* 60:4907-12; Glynne-Jones *et al* (2001) *Int J Cancer.* Oct 15; 94(2):178-84.
- [0838] **(37)** *PSMA - FOLH1* (엽산 가수분해효소 (전립선-특이적 막 항원) 1)

- [0839] 뉴클레오티드
- [0840] 유전자은행 수탁 번호 M99487
- [0841] 유전자은행 버전 번호 M99487.1 GI:190663
- [0842] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 23, 2010 08:48 AM
- [0843] 폴리펩티드
- [0844] 유전자은행 수탁 번호 AAA60209
- [0845] 유전자은행 버전 번호 AAA60209.1 GI:190664
- [0846] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 23, 2010 08:48 AM
- [0847] 상호참조
- [0848] Israeli R.S., et al *Cancer Res.* 53 (2), 227-230 (1993)
- [0849] 기타 정보
- [0850] 공식 기호: FOLH1
- [0851] 기타 별칭: GIG27, FGCP, FOLH, GCP2, GCPII, NAALAD1, NAALAdase, PSM, PSMA, mGCP
- [0852] 기타 명칭: N-아세틸화 알파-링크 산성 디펩티다아제 1; N-아세틸화-알파-링크 산성 디펩티다아제 I; NAALADase I; 세포 성장-억제 유전자 27 단백질; 폴릴폴리-감마-글루타메이트 카복시펩티다아제; 글루타메이트 카복실라아제 II; 글루타메이트 카복시펩티다아제 2; 글루타메이트 카복시펩티다아제 II; 막 글루타메이트 카복시펩티다아제; 전립선 특이적 막 항원 변이체 F; 프테로일폴리-감마-글루타메이트 카복시펩티다아제
- [0853] 항체
- [0854] US 7,666,425:
- [0855] 하기 ATCC 참조를 갖는 하이브리도마에 의해 생성된 항체: ATCC 수탁 번호 HB-12101, ATCC 수탁 번호 HB-12109, ATCC 수탁 번호 HB-12127 및 ATCC 수탁 번호 HB-12126.
- [0856] Proscan: 8H12, 3E11, 17G1, 29B4, 30C1 및 20F2로 구성된 그룹 중에서 선택되는 모노클로날 항체 (US 7,811,564; Moffett S., et al *Hybridoma (Larchmt)*. 2007 Dec;26(6):363-72).
- [0857] Cytogen: 모노클로날 항체 7E11-C5 (ATCC 수탁 번호 HB 10494) 및 9H10-A4 (ATCC 수탁 번호 HB11430) - US 5,763,202
- [0858] GlycoMimetics: NUH2 - ATCC 수탁 번호 HB 9762 (US 7,135,301)
- [0859] Human Genome Science: HPRAJ70 - ATCC 수탁 번호 97131 (US 6,824,993); 아메리칸 타입 컬처 컬렉션 ("ATCC") 기탁 번호 97131로서 기탁된 cDNA 클론 (HPRAJ70)에 의해 인코딩되는 아미노산 서열
- [0860] Medarex: 푸코실 잔기가 결합된 항-PSMA 항체 - US 7,875,278
- [0861] 마우스 항-PSMA 항체는 3F5.4G6, 3D7.1.1, 4E10-1.14, 3E11, 4D8, 3E6, 3C9, 2C7, 1G3, 3C4, 3C6, 4D4, 1G9, 5C8B9, 3G6, 4C8B9, 및 모노클로날 항체를 포함한다. 3F5.4G6, 3D7.1.1, 4E10-1.14, 3E11, 4D8, 3E6, 3C9, 2C7, 1G3, 3C4, 3C6, 4D4, 1G9, 5C8B9, 3G6 또는 4C8B9를 분비하는 하이브리도마는 공적으로 기탁되었고, 미국 특허 제 6,159,508호에 기술되었다. 관련 하이브리도마는 공적으로 기탁되었고, 미국 특허 제 6,107,090호에 기술되었다. 또한 J591의 인간화 버전을 포함하는 인간화 항-PSMA 항체는 PCT 공보 WO 02/098897에 더욱 상세히 기술되었다.
- [0862] 기타 마우스 항-인간 PSMA 항체는 mAb 107-1A4 (Wang, S. et al. (2001) *Int. J. Cancer* 92:871-876) 및 mAb 2C9 (Kato, K. et al. (2003) *Int. J. Urol.* 10:439-444)와 같이, 당업계에 개시되어 있다.
- [0863] 인간 항-PSM 모노클로날 항체의 예는 2005년 2월 18일자로 제출된 미국 가특허 출원 일련 번호 제 60/654,125호, "Human Monoclonal Antibodies to Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA)" 및 PCT 공보 WO 01/09192 및 WO 03/064606에 최초 기술된 바와 같이, 단리되고, 구조적으로 특성화된 4A3, 7F12, 8C12, 8A11, 16F9, 2A10, 2C6, 2F5 및 1C3 항체를 포함한다. 4A3, 7F12, 8C12, 8A11, 16F9, 2A10, 2C6, 2F5 및 1C3

의 V.sub.H 아미노산 서열은 서열 번호 1-9에 각각 제시된다. 4A3, 7F12, 8C12, 8A11, 16F9, 2A10, 2C6, 2F5 및 1C3의 V.sub.L 아미노산 서열은 서열 번호 10-18에 각각 제시된다.

- [0864] 기타 인간 항-PSMA 항체는 PCT 공보 WO 03/034903 및 미국 출원 번호 제 2004/0033229호에 개시된 항체를 포함한다.
- [0865] NW Biotherapeutics: 3F5로 구성된 그룹 중에서 선택되는 하이브리도마 세포주. ATCC 수탁 번호 HB12060의 4G6, ATCC 수탁 번호 HB12309의 3D7-1.1., ATCC 수탁 번호 HB12310의 4E10-1.14, 3E11 (ATCC HB12488), 4D8 (ATCC HB12487), 3E6 (ATCC HB12486), 3C9 (ATCC HB12484), 2C7 (ATCC HB12490), 1G3 (ATCC HB12489), 3C4 (ATCC HB12494), 3C6 (ATCC HB12491), 4D4 (ATCC HB12493), 1G9 (ATCC HB12495), 5C8B9 (ATCC HB12492) 및 3G6 (ATCC HB12485) - US 6,150,508 참조.
- [0866] PSMA Development Company / Progenics / Cytogen - Seattle Genetics: ATCC 수탁 번호 PTA-3258 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성되는 mAb 3.9, 또는 ATCC 수탁 번호 PTA-3347 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성되는 mAb 10.3 - US 7,850,971
- [0867] PSMA Development Company- PSMA 항체의 조성물 (US 20080286284, 표 1)
- [0868] 상기 출원은 2003년 3월 21일자로 제출된 미국 특허 출원 일련 번호 10/395,894 (US 7,850,971)의 분할이다.
- [0869] University Hospital Freiburg, Germany - mAbs 3/A12, 3/E7, 및 3/F11 (Wolf P., et al Prostate. 2010 Apr 1;70(5):562-9).
- [0870] **(38) SST (소마토스타틴 수용체; 주의: 5개 하위유형 존재)**
- [0871] (38.1) SSTR2 (소마토스타틴 수용체 2)
- [0872] 뉴클레오티드
- [0873] 유전자은행 수탁 번호 NM_001050
- [0874] 유전자은행 버전 번호 NM_001050.2 GI:44890054
- [0875] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Aug 19, 2012 01:37 PM
- [0876] 폴리펩티드
- [0877] 유전자은행 수탁 번호 NP_001041
- [0878] 유전자은행 버전 번호 NP_001041.1 GI:4557859
- [0879] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Aug 19, 2012 01:37 PM
- [0880] 상호참조
- [0881] Yamada Y., et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89 (1), 251-255 (1992); Susini C., et al Ann Oncol. 2006 Dec;17(12):1733-42
- [0882] 기타 정보
- [0883] 공식 기호: SSTR2
- [0884] 기타 명칭: SRIF-1; SS2R; 소마토스타틴 수용체 유형 2
- [0885] (38.2) SSTR5 (소마토스타틴 수용체 5)
- [0886] 뉴클레오티드
- [0887] 유전자은행 수탁 번호 D16827
- [0888] 유전자은행 버전 번호 D16827.1 GI:487683
- [0889] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Aug 1, 2006 12:45 PM
- [0890] 폴리펩티드
- [0891] 유전자은행 수탁 번호 BAA04107

- [0892] 유전자은행 버전 번호 BAA04107.1 GI:487684
- [0893] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Aug 1, 2006 12:45 PM
- [0894] 상호참조
- [0895] Yamada,Y., et al *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 195 (2), 844-852 (1993)
- [0896] 기타 정보
- [0897] 공식 기호: SSTR5
- [0898] 기타 별칭: SS-5-R
- [0899] 기타 명칭: 소마토스타틴 수용체 하위유형 5; 소마토스타틴 수용체 유형 5
- [0900] (38.3) SSTR1
- [0901] (38.4) SSTR3
- [0902] (38.5) SSTR4
- [0903] ***AvB6 - 두 하위단위 (39+40)***
- [0904] ***(39) ITGAV (인테그린, 알파 V);***
- [0905] 뉴클레오티드
- [0906] 유전자은행 수탁 번호 M14648 J02826 M18365
- [0907] 유전자은행 버전 번호 M14648.1 GI:340306
- [0908] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 23, 2010 08:56 AM
- [0909] 폴리펩티드
- [0910] 유전자은행 수탁 번호 AAA36808
- [0911] 유전자은행 버전 번호 AAA36808.1 GI:340307
- [0912] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 23, 2010 08:56 AM
- [0913] 상호참조
- [0914] Suzuki S., et al *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 83 (22), 8614-8618 (1986)
- [0915] 기타 정보
- [0916] 공식 기호: ITGAV
- [0917] 기타 별칭: CD51, MSK8, VNRA, VTNR
- [0918] 기타 명칭: 모노클로날 항체 L230에 의해 확인된 항체; 인테그린 알파-V; 인테그린 알파V베타3; 인테그린, 알파 V (비트로벡틴 수용체, 알파 폴리펩티드, 항원 CD51); 비트로벡틴 수용체 하위단위 알파
- [0919] ***(40) ITGB6 (인테그린, 베타 6)***
- [0920] 뉴클레오티드
- [0921] 유전자은행 수탁 번호 NM_000888
- [0922] 유전자은행 버전 번호 NM_000888.3 GI:9966771
- [0923] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 27, 2012 12:46 AM
- [0924] 폴리펩티드
- [0925] 유전자은행 수탁 번호 NP_000879
- [0926] 유전자은행 버전 번호 NP_000879.2 GI:9625002

- [0927] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 27, 2012 12:46 AM
- [0928] 상호참조
- [0929] Sheppard D.J., et al *Biol. Chem.* 265 (20), 11502-11507 (1990)
- [0930] 기타 정보
- [0931] 공식 기호: ITGB6
- [0932] 기타 명칭: 인테그린 베타-6
- [0933] 항체
- [0934] Biogen: US 7,943,742 - 하이브리도마 클론 6.3G9 및 6.8G6이 각각 ATCC, 수탁 번호 ATCC PTA-3649 및 -3645으로 기탁되었음.
- [0935] Biogen: US7,465,449 - 일부 실시양태에서, 항체는 하이브리도마 6.1A8, 6.3G9, 6.8G6, 6.2B1, 6.2B10, 6.2A1, 6.2E5, 7.1G10, 7.7G5, 또는 7.1C5에 의해 생성된 항체로서 동일한 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드 서열을 포함한다.
- [0936] Centocor (J&J): US7,550,142; US7,163,681
- [0937] 예를 들어, US 7,550,142 - 서열 번호 7 및 서열 번호 8에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 인간 중쇄 및 인간 경쇄 가변 영역을 갖는 항체.
- [0938] Seattle Genetics: 15H3 (Ryan MC., et al *Cancer Res* April 15, 2012; 72(8 Supplement): 4630)
- [0939] **(41) CEACAM5 (암배 항원-관련 세포 부착 분자 5)**
- [0940] 뉴클레오티드
- [0941] 유전자은행 수탁 번호 M17303
- [0942] 유전자은행 버전 번호 M17303.1 GI:178676
- [0943] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 23, 2010 08:47 AM
- [0944] 폴리펩티드
- [0945] 유전자은행 수탁 번호 AAB59513
- [0946] 유전자은행 버전 번호 AAB59513.1 GI:178677
- [0947] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 23, 2010 08:47 AM
- [0948] 상호참조
- [0949] Beauchemin N., et al *Mol. Cell. Biol.* 7 (9), 3221-3230 (1987)
- [0950] 기타 정보
- [0951] 공식 기호: CEACAM5
- [0952] 기타 별칭: CD66e, CEA
- [0953] 기타 명칭: 메코늄 항원 100
- [0954] 항체
- [0955] AstraZeneca-MedImmune: US 20100330103; US20080057063;
- [0956] US20020142359
- [0957] - 예를 들어, 하기 서열의 상보성 결정 영역 (CDR)을 갖는 항체: 중쇄; CDR1 - DNYMH, CDR2 - WIDPENGDT E YAPKFRG, CDR3 - LIYAGYLAMD Y; 및 경쇄 CDR1 - SASSSVTYMH, CDR2 - STSNLAS, CDR3 - QQRSTYPLT.
- [0958] - 유럽 컬렉션 셀 컬처 (ECACC) 기탁 번호 96022936로 기탁된 하이브리도마 806.077.
- [0959] Research Corporation Technologies, Inc.: US5,047,507

- [0960] Bayer Corporation: US6,013,772
- [0961] BioAlliance: US7,982,017; US7,674,605
- [0962] · US 7,674,605
- [0963] - 서열 번호 1의 아미노산 서열로부터의 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 2의 아미노산 서열로부터의 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체.
- [0964] - 서열 번호 5의 아미노산 서열로부터의 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 6의 아미노산 서열로부터의 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체.
- [0965] Celltech Therapeutics Limited: US5,877,293
- [0966] The Dow Chemical Company: US5,472,693; US6,417,337; US6,333,405
- [0967] US5,472,693 - 예를 들어, ATCC No. CRL-11215
- [0968] US6,417,337 - 예를 들어, ATCC CRL-12208
- [0969] US6,333,405 - 예를 들어, ATCC CRL-12208
- [0970] Immunomedics, Inc: US7,534,431; US7,230,084; US7,300,644; US6,730,300;
- [0971] US20110189085
- [0972] - 경쇄 가변 영역의 CDR을 갖는 항체는 하기의 것을 포함한다: CDR1은 KASQDVGTSA (서열 번호 20)을 포함하고; CDR2는 WTSTRHT (서열 번호 21)를 포함하고; CDR3은 QQYSLYRS (서열 번호 22)를 포함하고;
- [0973] 상기 항-CEA 항체의 중쇄 가변 영역의 CDR은 하기의 것을 포함한다: CDR1은 TYWMS (서열 번호 23)을 포함하고; CDR2는 EIHPDSSTINYAPSLKD (서열 번호 24)를 포함하고; CDR3은 LYFGFPWFAY (서열 번호 25)를 포함한다.
- [0974] US20100221175; US20090092598; US20070202044; US20110064653; US20090185974; US20080069775.
- [0975] **(42) MET** (*met* 원발암유전자; 간세포 성장 인자 수용체)
- [0976] 뉴클레오티드
- [0977] 유전자은행 수탁 번호 M35073
- [0978] 유전자은행 버전 번호 M35073.1 GI:187553
- [0979] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Mar 6, 2012 11:12 AM
- [0980] 폴리펩티드
- [0981] 유전자은행 수탁 번호 AAA59589
- [0982] 유전자은행 버전 번호 AAA59589.1 GI:553531
- [0983] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Mar 6, 2012 11:12 AM
- [0984] 상호참조
- [0985] Dean M., et al *Nature* 318 (6044), 385-388 (1985)
- [0986] 기타 정보
- [0987] 공식 기호: MET
- [0988] 기타 별칭: AUTS9, HGFR, RCCP2, c-Met
- [0989] 기타 명칭: HGF 수용체; HGF/SF 수용체; SF 수용체; 간세포 성장 인자 수용체; *met* 원발암유전자 티로신 키나아제; 원발암유전자 c-Met; 산란 인자 수용체; 티로신-단백질 키나아제 Met
- [0990] 항체
- [0991] Abgenix/Pfizer: US20100040629

- [0992] 예를 들어, 아메리칸 타입 컬처 컬렉션 (ATCC) 수탁 번호 PTA-5026을 갖는 하이브리도마 13.3.2에 의해 생성된 항체; ATCC 수탁 번호 PTA-5027을 갖는 하이브리도마 9.1.2에 의해 생성된 항체; ATCC 수탁 번호 PTA-5028을 갖는 하이브리도마 8.70.2에 의해 생성된 항체; 또는 ATCC 수탁 번호 PTA-5029를 갖는 하이브리도마 6.90.3에 의해 생성된 항체.
- [0993] Amgen/Pfizer: US20050054019
- [0994] 예를 들어, 서열 번호 2에서 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항체 (X2는 글루타메이트이고, X4는 세린임); 및 서열 번호 4에서 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는 항체 (X8는 알라닌이고, 신호 서열은 없음); 서열 번호 6에서 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항체; 서열 번호 8에서 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는 항체 (신호 서열 없음); 서열 번호 10에서 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항체; 서열 번호 12에서 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는 항체 (신호 서열 없음); 또는 서열 번호 14에서 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항체; 및 서열 번호 16에서 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는 항체 (신호 서열 없음).
- [0995] Agouron Pharmaceuticals (Now Pfizer): US20060035907
- [0996] Eli Lilly: US20100129369
- [0997] Genentech: US5,686,292; US20100028337; US20100016241; US20070129301; US20070098707; US20070092520; US20060270594; US20060134104; US20060035278; US20050233960; US20050037431
- [0998] US 5,686,292 - 예를 들어, ATCC HB-11894 및 ATCC HB-11895
- [0999] US 20100016241 - 예를 들어, ATCC HB-11894 (하이브리도마 1A3.3.13) 또는 HB-11895 (하이브리도마 5D5.11.6)
- [1000] National Defense Medical Center, Taiwan: Lu RM., et al *Biomaterials*. 2011 Apr;32(12):3265-74.
- [1001] Novartis: US20090175860
- [1002] - 예를 들어, 중쇄 4687의 CDR1, CDR2 및 CDR3의 서열 (중쇄 4687의 CDR1, CDR2 및 CDR3의 서열은 각각 서열 번호 58의 잔기 26-35, 50-65, 및 98-102임); 경쇄 5097의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 서열 (경쇄 5097의 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 서열은 서열 번호 37의 잔기 24-39, 55-61, 및 94-100임)을 포함하는 항체.
- [1003] Pharmacia Corporation: US20040166544
- [1004] Pierre Fabre: US20110239316, US20110097262, US20100115639
- [1005] Samsung: US 20110129481 - 예를 들어, 수탁 번호 KCLRF-BP-00223 또는 수탁 번호 KCLRF-BP-00219를 갖는 하이브리도마 세포로부터 생성되는 모노클로날 항체.
- [1006] Samsung: US 20110104176 - 예를 들어, 수탁 번호: KCLRF-BP-00220을 갖는 하이브리도마 세포에 의해 생성되는 항체.
- [1007] University of Turin Medical School: DN-30 Pacchiana G., et al *J Biol Chem*. 2010 Nov 12;285(46):36149-57
- [1008] Van Andel Research Institute: Jiao Y., et al *Mol Biotechnol*. 2005 Sep;31(1):41-54.
- [1009] **(43) MUC1 (Mucin 1, 세포 표면 관련)**
- [1010] 뉴클레오티드
- [1011] 유전자은행 수탁 번호 J05581
- [1012] 유전자은행 버전 번호 J05581.1 GI:188869
- [1013] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 23, 2010 08:48 AM
- [1014] 폴리펩티드
- [1015] 유전자은행 수탁 번호 AAA59876
- [1016] 유전자은행 버전 번호 AAA59876.1 GI:188870

- [1017] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 23, 2010 08:48 AM
- [1018] 상호참조
- [1019] Gendler S.J., et al *J. Biol. Chem.* 265 (25), 15286-15293 (1990)
- [1020] 기타 정보
- [1021] 공식 기호: MUC1
- [1022] 기타 별칭: RP11-263K19.2, CD227, EMA, H23AG, KL-6, MAM6, MUC-1, MUC-1/SEC, MUC-1/X, MUC1/ZD, PEM, PEMT, PUM
- [1023] 기타 명칭: DF3 항원; H23 항원; 유방 암종-관련 항원 DF3; 암종-관련 뮤신; 에피시알린; 크랩스 폰텐 룡겐 (krebs von den Lungen)-6; 뮤신 1, 막투과성; 뮤신-1; 당콩-반응성 소변 뮤신; 다형성 상피 뮤신; 종양 관련 상피 뮤신; 종양-관련 상피 막 항원; 종양-관련 뮤신
- [1024] 항체
- [1025] AltaRex- Quest Pharma Tech: US 6,716,966 - 예를 들어, 하이브리도마 ATCC No PTA-975에 의해 생성되는 Alt-1 항체.
- [1026] AltaRex- Quest Pharma Tech: US7,147,850
- [1027] CRT: 5E5 - Sørensen AL., et al *Glycobiology* vol. 16 no. 2 pp. 96-107, 2006; HMF2 - Burchell J., et al *Cancer Res.*, 47, 5476-5482 (1987)
- [1028] Glycotape GT-MAB: GT-MAB 2.5-GEX (Website: <http://www.glycotape.com/pipeline/pankomab-gex>)
- [1029] Immunogen: US7,202,346
- [1030] - 예를 들어, 항체 MJ-170: 하이브리도마 세포주 MJ-170 ATCC 수탁 번호 PTA-5286 모노클로날 항체 MJ-171: 하이브리도마 세포주 MJ-171 ATCC 수탁 번호 PTA-5287; 모노클로날 항체 MJ-172: 하이브리도마 세포주 MJ-172 ATCC 수탁 번호 PTA-5288; 또는 모노클로날 항체 MJ-173: 하이브리도마 세포주 MJ-173 ATCC 수탁 번호 PTA-5302
- [1031] Immunomedics: US 6,653,104
- [1032] Ramot Tel Aviv Uni: US7,897,351
- [1033] Regents Uni. CA: US 7,183,388; US20040005647; US20030077676.
- [1034] Roche GlycArt: US8,021,856
- [1035] Russian National Cancer Research Center: Imuteran- Ivanov PK., et al *Biotechnol J.* 2007 Jul;2(7):863-70
- [1036] Technische Univ Braunschweig: (IIB6, HT186-B7, HT186-D11, HT186-G2, HT200-3A-C1, HT220-M-D1, HT220-M-G8) - Thie H., et al PLoS One. 2011 Jan 14;6(1):e15921
- [1037] **(44)** CA9 (탄산무수화효소 IX)
- [1038] 뉴클레오타이드
- [1039] 유전자은행 수탁 번호 X66839
- [1040] 유전자은행 버전 번호 X66839.1 GI:1000701
- [1041] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Feb 2, 2011 10:15 AM
- [1042] 폴리펩티드
- [1043] 유전자은행 수탁 번호 CAA47315
- [1044] 유전자은행 버전 번호 CAA47315.1 GI:1000702
- [1045] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Feb 2, 2011 10:15 AM

- [1046] 상호참조
- [1047] Pastorek J., et al *Oncogene* 9 (10), 2877-2888 (1994)
- [1048] 기타 정보
- [1049] 공식 기호: CA9
- [1050] 기타 별칭: CAIX, MN
- [1051] 기타 명칭: CA-IX; P54/58N; RCC-관련 항원 G250; RCC-관련 단백질 G250; 카보네이트 탈수효소 IX; 탄산무수화 효소 9; 탄산 탈수효소; 막 항원 MN; pMW1; 신장 세포 암종-관련 항원 G250
- [1052] 항체
- [1053] Abgenix/Amgen: US20040018198
- [1054] Affibody: 항-CAIX Affibody 분자
- [1055] (<http://www.affibody.com/en/Product-Portfolio/Pipeline/>)
- [1056] Bayer: US7,462,696
- [1057] Bayer/Morphosys: 3ee9 mAb - Petrul HM., et al *Mol Cancer Ther.* 2012 Feb;11(2):340-9
- [1058] Harvard Medical School: 항체 G10, G36, G37, G39, G45, G57, G106, G119, G6, G27, G40 및 G125. Xu C., et al *PLoS One.* 2010 Mar 10;5(3):e9625
- [1059] Institute of Virology, Slovak Academy of Sciences (Bayer) - US5,955,075
- [1060] - 예를 들어, M75- ATCC 수탁 번호 HB 11128 또는 MN12 - ATCC 수탁 번호 HB 11647
- [1061] Institute of Virology, Slovak Academy of Sciences: US7,816,493
- [1062] - 예를 들어, ATCC No. HB 11128 하에 아메리칸 타입 컬처 컬렉션에 기탁된 하이브리도마 VU-M75로부터 선택되는 M75 모노클로날 항체; 또는 수탁 번호 LMBP 6009CB 하에 벨기에 겐트의 겐트 대학교 LMBP (Laboratorium voor Moleculaire Biologie-Plasmidencollectie)에서 BCCM (International Depository Authority of the Belgian Coordinated Collection of Microorganisms)에 기탁된 하이브리도마 V/10-VU로부터 분비되는 V/10 모노클로날 항체.
- [1063] Institute of Virology, Slovak Academy of Sciences US20080177046; US20080176310; US20080176258; US20050031623
- [1064] Novartis: US20090252738
- [1065] Wilex: US7,691,375 - 예를 들어, 하이브리도마 세포주 DSM ASC 2526에 의해 생성된 항체.
- [1066] Wilex: US20110123537; Rencarex: Kennett RH., et al *Curr Opin Mol Ther.* 2003 Feb;5(1):70-5
- [1067] Xencor: US20090162382
- [1068] (45) EGFRvIII (상피 성장 인자 수용체 (EGFR), 전사 변이체 3),
- [1069] 뉴클레오타이드
- [1070] 유전자은행 수탁 번호 NM_201283
- [1071] 유전자은행 버전 번호 NM_201283.1 GI:41327733
- [1072] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 30, 2012 01:47 PM
- [1073] 폴리펩티드
- [1074] 유전자은행 수탁 번호 NP_958440
- [1075] 유전자은행 버전 번호 NP_958440.1 GI:41327734
- [1076] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 30, 2012 01:47 PM

- [1077] 상호참조
- [1078] Batra SK., et al *Cell Growth Differ* 1995;6:1251-1259.
- [1079] 항체:
- [1080] US7,628,986 및 US7,736,644 (Amgen)
- [1081] 예를 들어, 서열 번호 142 및 변이체로 구성된 그룹 중에서 선택되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 & 서열 번호 144 및 변이체로 구성된 그룹 중에서 선택되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열.
- [1082] US20100111979 (Amgen)
- [1083] 예를 들어, 항체 13.1.2 (서열 번호 138), 131 (서열 번호 2), 170 (서열 번호 4), 150 (서열 번호 5), 095 (서열 번호 7), 250 (서열 번호 9), 139 (서열 번호 10), 211 (서열 번호 12), 124 (서열 번호 13), 318 (서열 번호 15), 342 (서열 번호 16), 및 333 (서열 번호 17)의 CDR1 영역의 아미노산 서열로 구성된 그룹 중에서 선택되는 서열로 이루어진 CDR1;
- [1084] 항체 13.1.2 (서열 번호 138), 131 (서열 번호 2), 170 (서열 번호 4), 150 (서열 번호 5), 095 (서열 번호 7), 250 (서열 번호 9), 139 (서열 번호 10), 211 (서열 번호 12), 124 (서열 번호 13), 318 (서열 번호 15), 342 (서열 번호 16), 및 333 (서열 번호 17)의 CDR2 영역의 아미노산 서열로 구성된 그룹 중에서 선택되는 서열로 이루어진 CDR2; 및
- [1085] 항체 13.1.2 (서열 번호 138), 131 (서열 번호 2), 170 (서열 번호 4), 150 (서열 번호 5), 095 (서열 번호 7), 250 (서열 번호 9), 139 (서열 번호 10), 211 (서열 번호 12), 124 (서열 번호 13), 318 (서열 번호 15), 342 (서열 번호 16), 및 333 (서열 번호 17)의 CDR3 영역의 아미노산 서열로 구성된 그룹 중에서 선택되는 서열로 이루어진 CDR3을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 항체.
- [1086] US20090240038 (Amgen)
- [1087] 예를 들어, 적어도 하나의 중쇄 또는 경쇄 폴리펩티드를 갖는 항체는 서열 번호 2, 서열 번호 19, 서열 번호 142, 서열 번호 144, 및 그의 조합으로 구성된 그룹 중에서 선택되는 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.
- [1088] US20090175887 (Amgen)
- [1089] 예를 들어, 항체 13.1.2 (서열 번호 138), 131 (서열 번호 2), 170 (서열 번호 4), 150 (서열 번호 5), 095 (서열 번호 7), 250 (서열 번호 9), 139 (서열 번호 10), 211 (서열 번호 12), 124 (서열 번호 13), 318 (서열 번호 15), 342 (서열 번호 16), 및 333 (서열 번호 17)의 중쇄 아미노산 서열로 구성된 그룹 중에서 선택되는 중쇄 아미노산 서열을 갖는 항체.
- [1090] US20090156790 (Amgen)
- [1091] 예를 들어, 적어도 하나의 중쇄 또는 경쇄 폴리펩티드가 서열 번호 2, 서열 번호 19, 서열 번호 142, 서열 번호 144, 및 그의 임의의 조합으로 구성된 그룹 중에서 선택되는 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 중쇄 폴리펩티드 및 경쇄 폴리펩티드를 갖는 항체.
- [1092] US20090155282, US20050059087 및 US20050053608 (Amgen)
- [1093] 예를 들어, 항체 13.1.2 (서열 번호 138), 131 (서열 번호 2), 170 (서열 번호 4), 150 (서열 번호 5), 095 (서열 번호 7), 250 (서열 번호 9), 139 (서열 번호 10), 211 (서열 번호 12), 124 (서열 번호 13), 318 (서열 번호 15), 342 (서열 번호 16), 및 333 (서열 번호 17)의 중쇄 아미노산 서열로 구성된 그룹 중에서 선택되는 중쇄 아미노산 서열의 항체.
- [1094] MR1-1 (US7,129,332; Duke)
- [1095] 예를 들어, CDR3 VL에서 F92W 및 CDR3 VH에서 S98P-T99Y 치환을 갖는 서열 번호 18의 서열을 갖는 변이체 항체.
- [1096] L8A4, H10, Y10 (Wikstrand CJ., et al *Cancer Res.* 1995 Jul 15;55(14):3140-8; Duke)
- [1097] US20090311803 (Harvard University)

- [1098] 예를 들어, 경쇄 가변 영역 아미노산 서열의 서열 번호 3 및 중쇄 가변 영역 아미노산 서열의 서열 번호 9.
- [1099] US20070274991 (EMD72000, 마투주맙으로도 알려짐; Harvard University)
- [1100] 예를 들어, 각각 서열 번호 3 & 9의 경쇄 및 중쇄
- [1101] US6,129,915 (Schering)
- [1102] 예를 들어, 서열 번호 1, 2, 3, 4, 5 및 6.
- [1103] mAb CH12 - Wang H., et al *FASEB J.* 2012 Jan;26(1):73-80 (Shanghai Cancer Institute).
- [1104] RABDMvIII - Gupta P., et al *BMC Biotechnol.* 2010 Oct 7;10:72 (Stanford University Medical Center).
- [1105] mAb Ua30 - Ohman L., et al *Tumour Biol.* 2002 Mar-Apr;23(2):61-9 (Uppsala University).
- [1106] Han DG., et al *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2010 Jan;30(1):25-9 (Xi'an Jiaotong University).
- [1107] **(46) CD33 (CD33 분자)**
- [1108] 뉴클레오타이드
- [1109] 유전자은행 수탁 번호 M_23197
- [1110] 유전자은행 버전 번호 NM_23197.1 GI:180097
- [1111] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 23, 2010 08:47 AM
- [1112] 폴리펩티드
- [1113] 유전자은행 수탁 번호 AAA51948
- [1114] 유전자은행 버전 번호 AAA51948.1 GI:188098
- [1115] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 23, 2010 08:47 AM
- [1116] 상호참조
- [1117] Simmons D., et al *J. Immunol.* 141 (8), 2797-2800 (1988)
- [1118] 기타 정보
- [1119] 공식 기호: CD33
- [1120] 기타 별칭: SIGLEC-3, SIGLEC3, p67
- [1121] 기타 명칭: CD33 항원 (gp67); gp67; 골수 세포 표면 항원 CD33; 시알산 결합 Ig-유사 력틴 3; 시알산-결합 Ig-유사 력틴
- [1122] 항체
- [1123] H195 (린투주맙)- Raza A., et al *Leuk Lymphoma.* 2009 Aug;50(8):1336-44; US6,759,045 (Seattle Genetics/Immunomedics)
- [1124] mAb OKT9: Sutherland, D.R. et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 78(7): 4515-4519 1981, Schneider, C., et al *J Biol Chem* 257, 8516-8522 (1982)
- [1125] mAb E6: Hoogenboom, H.R., et al *J Immunol* 144, 3211-3217 (1990)
- [1126] US6,590,088 (Human Genome Sciences)
- [1127] 예를 들어, 서열 번호 1 및 2 및 ATCC 수탁 번호 97521
- [1128] US7,557,189 (Immunogen)
- [1129] 예를 들어, 서열 번호 4-6의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열 번호 1-3의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 그의 단편.
- [1130] **(47) CD19 (CD19 분자)**

- [1131] 뉴클레오타이드
- [1132] 유전자은행 수탁 번호 NM_001178098
- [1133] 유전자은행 버전 번호 NM_001178098.1 GI:296010920
- [1134] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 10, 2012 12:43 AM
- [1135] 폴리펩티드
- [1136] 유전자은행 수탁 번호 NP_001171569
- [1137] 유전자은행 버전 번호 NP_001171569.1 GI:296010921
- [1138] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 10, 2012 12:43 AM
- [1139] 상호참조
- [1140] Tedder TF., et al J. Immunol. 143 (2): 712-7 (1989)
- [1141] 기타 정보
- [1142] 공식 기호: CD19
- [1143] 기타 별칭: B4, CVID3
- [1144] 기타 명칭: B-림프구 항원 CD19; B-림프구 표면 항원 B4; T-세포 표면 항원 Leu-12; 분화 항원 CD19
- [1145] 항체
- [1146] Immunogen: HuB4 - Al-Katib AM., et al *Clin Cancer Res.* 2009 Jun 15;15(12):4038-45.
- [1147] 4G7: Kugler M., et al *Protein Eng Des Sel.* 2009 Mar;22(3):135-47
- [1148] 예를 들어, Knappik, A. et al. J Mol Biol 2000 Feb;296(1):57-86의 도 3의 서열.
- [1149] AstraZeneca /MedImmune: MEDI-551 - Herbst R., et al *J Pharmacol Exp Ther.* 2010 Oct;335(1):213-22
- [1150] Glenmark Pharmaceuticals: GBR-401 - Hou S., et al Mol Cancer Ther November 2011 10 (Meeting Abstract Supplement) C164
- [1151] US7,109,304 (Immunomedics)
- [1152] 예를 들어, hA19Vk (서열 번호 7)의 서열 및 hA19VH (서열 번호 10)의 서열을 포함하는 항체.
- [1153] US7,902,338 (Immunomedics)
- [1154] 예를 들어, 경쇄 상보성 결정 영역 CDR로서 서열 번호 16 (KASQSVDDYDGDSYLN)의 CDR1; 서열 번호 17 (DASNLVS)의 CDR2; 및 서열 번호 18 (QQSTEDPWT)의 CDR3 및 서열 번호 19 (SYWMN)의 중쇄 CDR 서열 CDR1; 서열 번호 20 (QIWPGDGDTNYNGKFKG)의 CDR2 및 서열 번호 21 (RETTTVGRYYAMDY)의 CDR3을 포함하고, 모 쥐과 항체의 상응하는 프레임워크 영역 서열로부터 치환된 하나 이상의 프레임워크 영역 아미노산 잔기를 갖는 불변 영역 서열 및 인간 항체 프레임워크 (FR)를 또한 포함하고, 여기서 상기 치환된 FR 잔기는 중쇄 가변 영역의 Kabat 잔기 91에서 페닐알라닌에 대한 세린의 치환을 포함하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편.
- [1155] Medarex: MDX-1342 - Cardarelli PM., et al *Cancer Immunol Immunother.* 2010 Feb;59(2):257-65.
- [1156] MorphoSys /Xencor: MOR-208/XmAb-5574 - Zalevsky J., et al *Blood.* 2009 Apr 16;113(16):3735-43
- [1157] US7,968,687 (Seattle Genetics)
- [1158] 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호 24의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 항체 또는 항원-결합 단편.
- [1159] 4G7 chim - Lang P., et al *Blood.* 2004 May 15;103(10):3982-5 (University of Tuebingen) 예를 들어, US20120082664의 도 6 및 서열 번호 80
- [1160] Zhejiang University School of Medicine: 2E8 - Zhang J., et al *J Drug Target.* 2010 Nov;18(9):675-8

- [1161] (48) IL2RA (인터류킨 2 수용체, 알파); NCBI 참조 서열: NM_000417.2);
- [1162] 뉴클레오타이드
- [1163] 유전자은행 수탁 번호 NM_000417
- [1164] 유전자은행 버전 번호 NM_000417.2 GI:269973860
- [1165] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 09, 2012 04:59 PM
- [1166] 폴리펩티드
- [1167] 유전자은행 수탁 번호 NP_000408
- [1168] 유전자은행 버전 번호 NP_000408.1 GI:4557667
- [1169] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 09, 2012 04:59 PM
- [1170] 상호참조
- [1171] Kuziel W.A., et al *J. Invest. Dermatol.* 94 (6 SUPPL), 27S-32S (1990)
- [1172] 기타 정보
- [1173] 공식 기호: IL2RA
- [1174] 기타 별칭: RP11-536K7.1, CD25, IDDM10, IL2R, TCGFR
- [1175] 기타 명칭: FIL-2 수용체 하위단위 알파; IL-2-RA; IL-2R 하위단위 알파; IL2-RA; TAC 항원; 인터류킨-2 수용체 하위단위 알파; p55
- [1176] 항체
- [1177] US6,383,487 (Novartis/UCL: Baxilisimab [Simulect])
- [1178] US6,521,230 (Novartis/UCL: Baxilisimab [Simulect])
- [1179] 예를 들어, 항원 결합 위치를 갖는 항체는 서열 번호 7의 아미노산 서열을 갖는 CDR1, 서열 번호 8의 아미노산 서열을 갖는 CDR2 및 서열 번호 9의 아미노산 서열을 갖는 CDR3을 포함하거나 또는 전체로서 서열 내에 적용되는 상기 CDR1, CDR2 및 CDR3가 전체로서 서열 내에 적용되는 서열 번호 7, 8 및 9와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 적어도 하나의 도메인을 포함한다.
- [1180] 다클리주맙 - Rech A.J., et al *Ann N Y Acad Sci.* 2009 Sep;1174:99-106 (Roche)
- [1181] (49) AXL (AXL 수용체 티로신 키나아제)
- [1182] 뉴클레오타이드
- [1183] 유전자은행 수탁 번호 M76125
- [1184] 유전자은행 버전 번호 M76125.1 GI:292869
- [1185] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 23, 2010 08:53 AM
- [1186] 폴리펩티드
- [1187] 유전자은행 수탁 번호 AAA61243
- [1188] 유전자은행 버전 번호 AAA61243.1 GI:29870
- [1189] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 23, 2010 08:53 AM
- [1190] 상호참조
- [1191] O'Bryan J.P., et al *Mol. Cell. Biol.* 11 (10), 5016-5031 (1991); Bergsagel P.L., et al *J. Immunol.* 148 (2), 590-596 (1992)
- [1192] 기타 정보

- [1193] 공식 기호: AXL
- [1194] 기타 별칭: JTK11, UFO
- [1195] 기타 명칭: AXL 암유전자; AXL 변형 서열/유전자; 암유전자 AXL; 티로신-단백질 키나아제 수용체 UFO
- [1196] 항체
- [1197] YW327.6S2 - Ye X., et al *Oncogene*. 2010 Sep 23;29(38):5254-64. (Genentech)
- [1198] BergenBio: BGB324 (<http://www.bergenbio.com/BGB324>)
- [1199] **(50) CD30 - TNFRSF8 (종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리, 멤버 8)**
- [1200] 뉴클레오타이드
- [1201] 유전자은행 수탁 번호 M83554
- [1202] 유전자은행 버전 번호 M83554.1 GI:180095
- [1203] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 23, 2010 08:53 AM
- [1204] 폴리펩티드
- [1205] 유전자은행 수탁 번호 AAA51947
- [1206] 유전자은행 버전 번호 AAA51947.1 GI:180096
- [1207] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 23, 2010 08:53 AM
- [1208] 상호참조
- [1209] Durkop H., et al *Cell* 68 (3), 421-427 (1992)
- [1210] 기타 정보
- [1211] 공식 기호: TNFRSF8
- [1212] 기타 별칭: CD30, D1S166E, Ki-1
- [1213] 기타 명칭: CD30L 수용체; Ki-1 항원; 시토킨 수용체 CD30; 림프구 활성화 항원 CD30; 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 멤버 8
- [1214] **(51) BCMA (B-세포 성숙 항원) - TNFRSF17 (종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리, 멤버 17)**
- [1215] 뉴클레오타이드
- [1216] 유전자은행 수탁 번호 Z29574
- [1217] 유전자은행 버전 번호 Z29574.1 GI:471244
- [1218] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Feb 02, 2011 10:40 AM
- [1219] 폴리펩티드
- [1220] 유전자은행 수탁 번호 CAA82690
- [1221] 유전자은행 버전 번호 CAA82690.1 GI:471245
- [1222] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Feb 02, 2011 10:40 AM
- [1223] 상호참조
- [1224] Laabi Y., et al *Nucleic Acids Res.* 22 (7), 1147-1154 (1994)
- [1225] 기타 정보
- [1226] 공식 기호: TNFRSF17
- [1227] 기타 별칭: BCM, BCMA, CD269

- [1228] 기타 명칭: B 세포 성숙 항원; B-세포 성숙 인자; B-세포 성숙 단백질; 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 멤버 17
- [1229] **(52)** *CT Ags - CTA (암 교환 항원)*
- [1230] 상호참조
- [1231] Fratta E., et al. *Mol Oncol.* 2011 Apr;5(2):164-82; Lim SH., et al *Am J Blood Res.* 2012;2(1):29-35.
- [1232] **(53)** *CD174 (Lewis Y) - FUT3 (푸코실트랜스퍼라아제 3 (갈락토시드 3(4)-L-푸코실트랜스퍼라아제, 루이스 혈액형))*
- [1233] 뉴클레오티드
- [1234] 유전자은행 수탁 번호 NM000149
- [1235] 유전자은행 버전 번호 NM000149.3 GI:148277008
- [1236] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 26, 2012 04:49 PM
- [1237] 폴리펩티드
- [1238] 유전자은행 수탁 번호 NP_000140
- [1239] 유전자은행 버전 번호 NP_000140.1 GI:4503809
- [1240] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 26, 2012 04:49 PM
- [1241] 상호참조
- [1242] Kukowska-Latallo, J.F., et al *Genes Dev.* 4 (8), 1288-1303 (1990)
- [1243] 기타 정보
- [1244] 공식 기호: FUT3
- [1245] 기타 별칭: CD174, FT3B, FucT-III, LE, Les
- [1246] 기타 명칭: Lewis FT; 알파-(1,3/1,4)-푸코실트랜스퍼라아제; 혈액형 루이스 알파-4-푸코실트랜스퍼라아제; 푸코실트랜스퍼라아제 III; 갈락토시드 3(4)-L-푸코실트랜스퍼라아제
- [1247] **(54)** *CLEC14A (C-유형 렉틴 도메인 패밀리 14, 멤버 A; 유전자은행 수탁 번호 NM175060)*
- [1248] 뉴클레오티드
- [1249] 유전자은행 수탁 번호 NM175060
- [1250] 유전자은행 버전 번호 NM175060.2 GI:371123930
- [1251] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Apr 01, 2012 03:34 PM
- [1252] 폴리펩티드
- [1253] 유전자은행 수탁 번호 NP_778230
- [1254] 유전자은행 버전 번호 NP_778230.1 GI:28269707
- [1255] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Apr 01, 2012 03:34 PM
- [1256] 기타 정보
- [1257] 공식 기호: CLEC14A
- [1258] 기타 별칭: UNQ236/PRO269, C14orf27, CEG1, EGFR-5
- [1259] 기타 명칭: C-유형 렉틴 도메인 패밀리 14 멤버 A; CLECT 및 EGF-유사 도메인 함유 단백질; 상피 성장 인자 수용체 5
- [1260] **(55)** *GRP78 - HSPA5 (열쇼크 70kDa 단백질 5 (당-조절 단백질, 78kDa))*

- [1261] 뉴클레오티드
- [1262] 유전자은행 수탁 번호 NM005347
- [1263] 유전자은행 버전 번호 NM005347.4 GI:305855105
- [1264] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 30, 2012 01:42 PM
- [1265] 폴리펩티드
- [1266] 유전자은행 수탁 번호 NP_005338
- [1267] 유전자은행 버전 번호 NP_005338.1 GI:16507237
- [1268] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 30, 2012 01:42 PM
- [1269] 상호참조
- [1270] Ting J., et al *DNA* 7 (4), 275-286 (1988)
- [1271] 기타 정보
- [1272] 공식 기호: HSPA5
- [1273] 기타 별칭: BIP, GRP78, MIF2
- [1274] 기타 명칭: 78 kDa 당-조절 단백질; 세포질 그물 내강 Ca(2+)-결합 단백질 grp78; 면역글로불린 중쇄-결합 단백질
- [1275] **(56)** *CD70 (CD70 분자) L08096*
- [1276] 뉴클레오티드
- [1277] 유전자은행 수탁 번호 L08096
- [1278] 유전자은행 버전 번호 L08096.1 GI:307127
- [1279] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 23, 2012 08:54 AM
- [1280] 폴리펩티드
- [1281] 유전자은행 수탁 번호 AAA36175
- [1282] 유전자은행 버전 번호 AAA36175.1 GI:307128
- [1283] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 23, 2012 08:54 AM
- [1284] 상호참조
- [1285] Goodwin R.G., et al *Cell* 73 (3), 447-456 (1993)
- [1286] 기타 정보
- [1287] 공식 기호: CD70
- [1288] 기타 별칭: CD27L, CD27LG, TNFSF7
- [1289] 기타 명칭: CD27 리간드; CD27-L; CD70 항원; Ki-24 항원; 표면 항원 CD70; 종양 괴사 인자 (리간드) 슈퍼패밀리, 멤버 7; 종양 괴사 인자 리간드 슈퍼패밀리 멤버 7
- [1290] 항체
- [1291] CD70에 대한 MDX-1411 (Medarex)
- [1292] h1F6 (OfIazoglu, E., et al, Clin Cancer Res. 2008 Oct 1;14(19):6171-80; Seattle Genetics)
- [1293] 예를 들어, US20060083736 서열 번호 1, 2, 11 및 12 및 도 1 참조.
- [1294] **(57)** *줄기 세포 특이적 항원. 예를 들어:*

- [1295] · 5T4 (하기 항목 (63) 참조)
- [1296] · CD25 (상기 항목 (48) 참조)
- [1297] · CD32
- [1298] o 폴리펩티드
- [1299] · 유전자은행 수탁 번호 ABK42161
- [1300] · 유전자은행 버전 번호 ABK42161.1 GI:117616286
- [1301] · 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jul 25, 2007 03:00 PM
- [1302] · LGR5/GPR49
- [1303] o 뉴클레오티드
- [1304] · 유전자은행 수탁 번호 NM_003667
- [1305] · 유전자은행 버전 번호 NM_003667.2 GI:24475886
- [1306] · 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jul 22, 2012 03:38 PM
- [1307] o 폴리펩티드
- [1308] · 유전자은행 수탁 번호 NP_003658
- [1309] · 유전자은행 버전 번호 NP_003658.1 GI:4504379
- [1310] · 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jul 22, 2012 03:38 PM
- [1311] · 프로미닌/CD133
- [1312] o 뉴클레오티드
- [1313] · 유전자은행 수탁 번호 NM_006017
- [1314] · 유전자은행 버전 번호 NM_006017.2 GI:224994187
- [1315] · 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 30, 2012 01:47 PM
- [1316] o 폴리펩티드
- [1317] · 유전자은행 수탁 번호 NP_006008
- [1318] · 유전자은행 버전 번호 NP_006008.1 GI:5174387
- [1319] · 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 30, 2012 01:47 PM
- [1320] **(58)** *ASG-5*
- [1321] 상호참조
- [1322] (Smith L.M., et.al AACR 2010 *Annual Meeting* (abstract #2590); Gudas J.M., et.al. AACR 2010 *Annual Meeting* (abstract #4393))
- [1323] 항체
- [1324] 항-AGS-5 항체: M6.131 (Smith, L.M., et.al AACR 2010 *Annual Meeting* (abstract #2590))
- [1325] **(59)** *ENPP3 (엑토뉴클레오티드 피로포스파타아제/포스포디에스테라아제 3)*
- [1326] 뉴클레오티드
- [1327] 유전자은행 수탁 번호 AF005632
- [1328] 유전자은행 버전 번호 AF005632.2 GI:4432589
- [1329] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Mar 10, 2010 09:41 PM

- [1330] 폴리펩티드
- [1331] 유전자은행 수탁 번호 AAC51813
- [1332] 유전자은행 버전 번호 AAC51813.1 GI:2465540
- [1333] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Mar 10, 2010 09:41 PM
- [1334] 상호참조
- [1335] Jin-Hua P., et al *Genomics* 45 (2), 412-415 (1997)
- [1336] 기타 정보
- [1337] 공식 기호: ENPP3
- [1338] 기타 별칭: RP5-988G15.3, B10, CD203c, NPP3, PD-I베타, PDNP3
- [1339] 기타 명칭: E-NPP 3; dJ1005H11.3 (포스포디에스테라아제 I/뉴클레오티드 피로포스파타아제 3); dJ914N13.3 (포스포디에스테라아제 I/뉴클레오티드 피로포스파타아제 3); 엑토뉴클레오티드 피로포스파타아제/포스포디에스테라아제 패밀리 멤버 3; gp130RB13-6; 포스포디에스테라아제 I 베타; 포스포디에스테라아제 I/뉴클레오티드 피로포스파타아제 3; 포스포디에스테라아제-I 베타
- [1340] **(60)** *PRR4 ((눈물샘의) 프롤린 풍부 4)*
- [1341] 뉴클레오티드
- [1342] 유전자은행 수탁 번호 NM_007244
- [1343] 유전자은행 버전 번호 NM_007244.2 GI:154448885
- [1344] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 28, 2012 12:39 PM
- [1345] 폴리펩티드
- [1346] 유전자은행 수탁 번호 NP_009175
- [1347] 유전자은행 버전 번호 NP_009175.2 GI:154448886
- [1348] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 28, 2012 12:39 PM
- [1349] 상호참조
- [1350] Dickinson D.P., et al *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 36 (10), 2020-2031 (1995)
- [1351] 기타 정보
- [1352] 공식 기호: PRR4
- [1353] 기타 별칭: LPRP, PROL4
- [1354] 기타 명칭: 눈물샘의 프롤린-풍부 단백질; 상인두암-관련 프롤린-풍부 단백질 4; 프롤린-풍부 폴리펩티드 4; 프롤린-풍부 단백질 4
- [1355] **(61)** *GCC - GUCY2C (구아닐레이트 사이클라아제 2C (열 안정 엔테로톡신 수용체))*
- [1356] 뉴클레오티드
- [1357] 유전자은행 수탁 번호 NM_004963
- [1358] 유전자은행 버전 번호 NM_004963.3 GI:222080082
- [1359] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 02, 2012 01:50 PM
- [1360] 폴리펩티드
- [1361] 유전자은행 수탁 번호 NP_004954
- [1362] 유전자은행 버전 번호 NP_004954.2 GI:222080083

- [1363] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 02, 2012 01:50 PM
- [1364] 상호참조
- [1365] De Sauvage F.J., et al *J. Biol. Chem.* 266 (27), 17912-17918 (1991); Singh S., et al *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 179 (3), 1455-1463 (1991)
- [1366] 기타 정보
- [1367] 공식 기호: GUCY2C
- [1368] 기타 별칭: DIAR6, GUC2C, MUCIL, STAR
- [1369] 기타 명칭: GC-C; STA 수용체; 구아닐릴 사이클라아제 C; hSTAR; 열 안정 엔테로톡신 수용체; 장내 구아닐레이트 사이클라아제
- [1370] **(62) *Liv-1 - SLC39A6* (용질 담체 패밀리 39 (아연 수송체), 멤버 6)**
- [1371] 뉴클레오타이드
- [1372] 유전자은행 수탁 번호 U41060
- [1373] 유전자은행 버전 번호 U41060.2 GI:12711792
- [1374] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Nov 30, 2009 04:35 PM
- [1375] 폴리펩티드
- [1376] 유전자은행 수탁 번호 AAA96258
- [1377] 유전자은행 버전 번호 AAA96258.2 GI:12711793
- [1378] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Nov 30, 2009 04:35 PM
- [1379] 상호참조
- [1380] Taylor KM., et al *Biochim Biophys Acta.* 2003 Apr 1;1611(1-2):16-30
- [1381] 기타 정보
- [1382] 공식 기호: SLC39A6
- [1383] 기타 별칭: LIV-1
- [1384] 기타 명칭: LIV-1 단백질, 에스트로겐 조절; ZIP-6; 에스트로겐 조절 단백질 LIV-1; 용질 담체 패밀리 39 (금속 이온 수송체), 멤버 6; 용질 담체 패밀리 39 멤버 6; 아연 수송체 ZIP6; zrt- 및 Irt-유사 단백질 6
- [1385] **(63) *5T4*, 영양세포 당단백질, *TPBG - TPBG* (영양세포 당단백질)**
- [1386] 뉴클레오타이드
- [1387] 유전자은행 수탁 번호 AJ012159
- [1388] 유전자은행 버전 번호 AJ012159.1 GI:3805946
- [1389] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Feb 01, 2011 10:27 AM
- [1390] 폴리펩티드
- [1391] 유전자은행 수탁 번호 CAA09930
- [1392] 유전자은행 버전 번호 CAA09930.1 GI:3805947
- [1393] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Feb 01, 2011 10:27 AM
- [1394] 상호참조
- [1395] King K.W., et al *Biochim. Biophys. Acta* 1445 (3), 257-270 (1999)

- [1396] 기타 정보
- [1397] 공식 기호: TPBG
- [1398] 기타 별칭: 5T4, 5T4AG, M6P1
- [1399] 기타 명칭: 5T4 태아종양 항원; 5T4 태아종양 영양막 당단백질; 5T4 암영양막 당단백질
- [1400] **(64)** *CD56 - NCMA1 (신경세포 부착 분자 1)*
- [1401] 뉴클레오티드
- [1402] 유전자은행 수탁 번호 NM_000615
- [1403] 유전자은행 버전 번호 NM_000615.6 GI:336285433
- [1404] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 23, 2012 02:32 PM
- [1405] 폴리펩티드
- [1406] 유전자은행 수탁 번호 NP_000606
- [1407] 유전자은행 버전 번호 NP_000606.3 GI:94420689
- [1408] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 23, 2012 02:32 PM
- [1409] 상호참조
- [1410] Dickson,G., et al, *Cell* 50 (7), 1119-1130 (1987)
- [1411] 기타 정보
- [1412] 공식 기호: NCAM1
- [1413] 기타 별칭: CD56, MSK39, NCAM
- [1414] 기타 명칭: 모노클로날 항체 5.1H11에 의한 인식 항체; 신경 세포 부착 분자, NCAM
- [1415] 항체
- [1416] Immunogen: HuN901 (Smith SV., et al *Curr Opin Mol Ther.* 2005 Aug;7(4):394-401)
- [1417] 예를 들어, 쥐과 N901 항체로부터 인간화 참조. Roguska, M.A., et al. *Proc Natl Acad Sci USA* Feb 1994;91:969-973의 도 1b 및 1e 참조.
- [1418] **(65)** *CanAg (종양 관련 항원 CA242)*
- [1419] 상호참조
- [1420] Haglund C., et al *Br J Cancer* 60:845-851, 1989;Baeckstrom D., et al *J Biol Chem* 266:21537-21547, 1991
- [1421] 항체
- [1422] huC242 (Tolcher AW et al., *J Clin Oncol.* 2003 Jan 15;21(2):211-22; Immunogen)
- [1423] 예를 들어, US20080138898A1 서열 번호 1 및 2 참조
- [1424] **(66)** *FOLR1 (엽산 수용체 1)*
- [1425] 뉴클레오티드
- [1426] 유전자은행 수탁 번호 J05013
- [1427] 유전자은행 버전 번호 J05013.1 GI:182417
- [1428] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 23, 2010 08:47 AM
- [1429] 폴리펩티드
- [1430] 유전자은행 수탁 번호 AAA35823

- [1431] 유전자은행 버전 번호 AAA35823.1 GI:182418
- [1432] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 23, 2010 08:47 AM
- [1433] 상호참조
- [1434] Elwood P.C., et al *J. Biol. Chem.* 264 (25), 14893-14901 (1989)
- [1435] 기타 정보
- [1436] 공식 기호: FOLR1
- [1437] 기타 별칭: FBP, FOLR
- [1438] 기타 명칭: FR-알파; KB 세포 FBP; 성인 엽산-결합 단백질; 엽산 결합 단백질; 엽산 수용체 알파; 엽산 수용체, 성인; 난소 종양-관련 항원 MOv18
- [1439] 항체
- [1440] M9346A - Whiteman KR., et al *Cancer Res* April 15, 2012; 72(8 Supplement): 4628 (Immunogen)
- [1441] **(67)** *GPNMB* (당단백질 (막투과성) *nmb*)
- [1442] 뉴클레오타이드
- [1443] 유전자은행 수탁 번호 X76534
- [1444] 유전자은행 버전 번호 X76534.1 GI:666042
- [1445] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Feb 02, 2011 10:10 AM
- [1446] 폴리펩티드
- [1447] 유전자은행 수탁 번호 CAA54044
- [1448] 유전자은행 버전 번호 CAA54044.1 GI:666043
- [1449] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Feb 02, 2011 10:10 AM
- [1450] 상호참조
- [1451] Weterman M.A., et al *Int. J. Cancer* 60 (1), 73-81 (1995)
- [1452] 기타 정보
- [1453] 공식 기호: GPNMB
- [1454] 기타 별칭: UNQ1725/PRO9925, HGFIN, NMB
- [1455] 기타 명칭: 당단백질 NMB; 당단백질 *nmb*-유사 단백질; 골액티빈; 막투과성 당단백질 HGFIN; 막투과성 당단백질 NMB
- [1456] 항체
- [1457] Celldex Therapeutics: CR011 (Tse KF., et al *Clin Cancer Res.* 2006 Feb 15;12(4):1373-82)
- [1458] 예를 들어, EP1827492B1 서열 번호 22, 24, 26, 31, 33 및 35 참조
- [1459] **(68)** *TIM-1 - HAVCR1* (A형 간염 바이러스 세포 수용체 1)
- [1460] 뉴클레오타이드
- [1461] 유전자은행 수탁 번호 AF043724
- [1462] 유전자은행 버전 번호 AF043724.1 GI:2827453
- [1463] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Mar 10, 2010 06:24 PM
- [1464] 폴리펩티드

- [1465] 유전자은행 수탁 번호 AAC39862
- [1466] 유전자은행 버전 번호 AAC39862.1 GI:2827454
- [1467] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Mar 10, 2010 06:24 PM
- [1468] [상호참조](#)
- [1469] Feigelstock D., et al *J. Virol.* 72 (8), 6621-6628 (1998)
- [1470] [기타 정보](#)
- [1471] 공식 기호: HAVCR1
- [1472] 기타 별칭: HAVCR, HAVCR-1, KIM-1, KIM1, TIM, TIM-1, TIM1, TIMD-1, TIMD1
- [1473] 기타 명칭: T 세포 면역글로불린 도메인 및 뮤신 도메인 단백질 1; T-세포 막 단백질 1; 신장 손상 분자 1
- [1474] **(69) RG-1/전립선 종양 표적 민딘 - 민딘/RG-1**
- [1475] [상호참조](#)
- [1476] Parry R., et al *Cancer Res.* 2005 Sep 15;65(18):8397-405
- [1477] **(70) B7-H4 - VTCN1 (V-set 도메인-함유 T-세포 활성 억제제 11)**
- [1478] [뉴클레오타이드](#)
- [1479] 유전자은행 수탁 번호 BX648021
- [1480] 유전자은행 버전 번호 BX648021.1 GI:34367180
- [1481] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Feb 02, 2011 08:40 AM
- [1482] [상호참조](#)
- [1483] Sica GL., et al *Immunity.* 2003 Jun;18(6):849-61
- [1484] [기타 정보](#)
- [1485] 공식 기호: VTCN1
- [1486] 기타 별칭: RP11-229A19.4, B7-H4, B7H4, B7S1, B7X, B7h.5, PRO1291, VCTN1
- [1487] 기타 명칭: B7 패밀리의 멤버, H4; B7 슈퍼패밀리의 멤버 1; T 세포 동시자극성 분자 B7x; T-세포 동시자극성 분자 B7x; V-set 도메인-함유 T-세포 활성 억제제 1; 면역 동시자극성 단백질 B7-H4
- [1488] **(71) PTK7 (PTK7 단백질 티로신 키나아제 7)**
- [1489] [뉴클레오타이드](#)
- [1490] 유전자은행 수탁 번호 AF447176
- [1491] 유전자은행 버전 번호 AF447176.1 GI:17432420
- [1492] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Nov 28, 2008 01:51 PM
- [1493] [폴리펩티드](#)
- [1494] 유전자은행 수탁 번호 AAL39062
- [1495] 유전자은행 버전 번호 AAL39062.1 GI:17432421
- [1496] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Nov 28, 2008 01:51 PM
- [1497] [상호참조](#)
- [1498] Park S.K., et al *J. Biochem.* 119 (2), 235-239 (1996)
- [1499] [기타 정보](#)

- [1500] 공식 기호: PTK7
- [1501] 기타 별칭: CCK-4, CCK4
- [1502] 기타 명칭: 결장암종 키나아제 4; 비활성 티로신-단백질 키나아제 7; 유사(pseudo) 티로신 키나아제 수용체 7; 티로신-단백질 키나아제-유사 7
- [1503] **(72) CD37 (CD37 분자)**
- [1504] 뉴클레오타이드
- [1505] 유전자은행 수탁 번호 NM_001040031
- [1506] 유전자은행 버전 번호 NM_001040031.1 GI:91807109
- [1507] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jul 29, 2012 02:08 PM
- [1508] 폴리펩티드
- [1509] 유전자은행 수탁 번호 NP_001035120
- [1510] 유전자은행 버전 번호 NP_001035120.1 GI:91807110
- [1511] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jul 29, 2012 02:08 PM
- [1512] 상호참조
- [1513] Schwartz-Albiez R., et al *J. Immunol.* 140 (3), 905-914 (1988)
- [1514] 기타 정보
- [1515] 공식 기호: CD37
- [1516] 기타 별칭: GP52-40, TSPAN26
- [1517] 기타 명칭: CD37 항원; 세포 분화 항원 37; 백혈구 항원 CD37; 백혈구 표면 항원 CD37; 테트라스파닌-26; 트스 판-26
- [1518] 항체
- [1519] Boehringer Ingelheim: mAb 37.1 (Heider KH., et al *Blood*. 2011 Oct 13;118(15):4159-68)
- [1520] Trubion: CD37-SMIP (G28-1 scFv-Ig) ((Zhao X., et al *Blood*. 2007;110: 2569-2577)
- [1521] 예를 들어, US20110171208A1 서열 번호 253 참조
- [1522] Immunogen: K7153A (Deckert J., et al *Cancer Res* April 15, 2012; 72(8 Supplement): 4625)
- [1523] **(73) CD138 - SDC1 (신데칸 1)**
- [1524] 뉴클레오타이드
- [1525] 유전자은행 수탁 번호 AJ551176
- [1526] 유전자은행 버전 번호 AJ551176.1 GI:29243141
- [1527] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Feb 01, 2011 12:09 PM
- [1528] 폴리펩티드
- [1529] 유전자은행 수탁 번호 CAD80245
- [1530] 유전자은행 버전 번호 CAD80245.1 GI:29243142
- [1531] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Feb 01, 2011 12:09 PM
- [1532] 상호참조
- [1533] O'Connell FP., et al *Am J Clin Pathol.* 2004 Feb;121(2):254-63

- [1534] 기타 정보
- [1535] 공식 기호: SDC1
- [1536] 기타 별칭: CD138, SDC, SYND1, 신데칸
- [1537] 기타 명칭: CD138 항원; 헤파란 설페이트 프로테오글리칸 섬유아세포 성장 인자 수용체; 신데칸 프로테오글리칸 1; 신데칸-1
- [1538] 항체
- [1539] Biotest: chimerized MAb (nBT062) - (Jagannath S., et al Poster ASH #3060, 2010; WIPO Patent Application WO/2010/128087)
- [1540] 예를 들어, US20090232810 서열 번호 1 및 2 참조
- [1541] Immunogen: B-B4 (Tassone P., et al *Blood* 104_3688-3696)
- [1542] 예를 들어, US20090175863A1 서열 번호 1 및 2 참조
- [1543] **(74)** *CD74 (CD74 분자, 주요 조직적합 복합체, 클래스 II 불변쇄)*
- [1544] 뉴클레오타이드
- [1545] 유전자은행 수탁 번호 NM_004355
- [1546] 유전자은행 버전 번호 NM_004355.1 GI:343403784
- [1547] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 23, 2012 02:30 PM
- [1548] 폴리펩티드
- [1549] 유전자은행 수탁 번호 NP_004346
- [1550] 유전자은행 버전 번호 NP_004346.1 GI:10835071
- [1551] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 23, 2012 02:30 PM
- [1552] 상호참조
- [1553] Kudo, J., et al *Nucleic Acids Res.* 13 (24), 8827-8841 (1985)
- [1554] 기타 정보
- [1555] 공식 기호: CD74
- [1556] 기타 별칭: DHLAG, HLADG, II, Ia-감마
- [1557] 기타 명칭: CD74 항원 (주요 조직적합 복합체의 불변 폴리펩티드, 클래스 II 항원-관련); HLA 클래스 II 조직적합 항원 감마쇄; HLA-DR 항원-관련 불변쇄; HLA-DR-감마; Ia-관련 불변쇄; MHC HLA-DR 감마쇄; 클래스 II 항원의 감마쇄; p33
- [1558] 항체
- [1559] Immunomedics: hLL1 (Milatuzumab,) - Berkova Z., et al *Expert Opin Investig Drug.* 2010 Jan;19(1):141-9)
- [1560] 예를 들어, US20040115193 서열 번호 19, 20, 21, 22, 23 및 24 참조
- [1561] Genmab: HuMax-CD74 (웹사이트 참조)
- [1562] **(75)** *클라우딘 (Claudins) - CLs (Claudins)*
- [1563] 상호참조
- [1564] Offner S., et al *Cancer Immunol Immunother.* 2005 May; 54(5):431-45, Suzuki H., et al *Ann N Y Acad Sci.* 2012 Jul;1258:65-70)
- [1565] 인간에서, 이 패밀리의 24 멤버가 개시되었다 - 참조 문헌 참조.

- [1566] (76) EGFR (상피 성장 인자 수용체)
- [1567] 뉴클레오티드
- [1568] 유전자은행 수탁 번호 NM_005228
- [1569] 유전자은행 버전 번호 NM_005228.3 GI:41927737
- [1570] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 30, 2012 01:47 PM
- [1571] 폴리펩티드
- [1572] 유전자은행 수탁 번호 NP_005219
- [1573] 유전자은행 버전 번호 NP_005219.2 GI:29725609
- [1574] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 30, 2012 01:47 PM
- [1575] 상호참조
- [1576] Dhomen NS., et al *Crit Rev Oncog.* 2012;17(1):31-50
- [1577] 기타 정보
- [1578] 공식 기호: EGFR
- [1579] 기타 별칭: ERBB, ERBB1, HER1, PIG61, mENA
- [1580] 기타 명칭: 조류 적아세포 백혈병 바이러스 (v-erb-b) 암유발유전자 동족체; 세포 성장 억제 단백질 40; 세포 증식-유도 단백질 61; 원발암유전자 c-ErbB-1; 수용체 티로신-단백질 키나아제 erbB-1
- [1581] 항체
- [1582] BMS: 세톡시맵 (Erbix) - Broadbridge VT., et al *Expert Rev anticancer Ther.* 2012 May;12(5):555-65.
- [1583] 예를 들어, US6217866 - ATTC 기탁 번호 9764 참조.
- [1584] Amgen: 파니투무맵 (Vectibix) - Argiles G., et al *Future Oncol.* 2012 Apr;8(4):373-89.
- [1585] 예를 들어, US6235883 서열 번호 23-38 참조.
- [1586] Genmab: 잘루투무맵 - Rivera F., et al *Expert Opin Biol Ther.* 2009 May;9(5):667-74.
- [1587] YM Biosciences: 니모투주맵 - Ramakrishnan MS., et al *MAbs.* 2009 Jan-Feb;1(1):41-8.
- [1588] 예를 들어, US5891996 서열 번호 27-34 참조.
- [1589] (77) Her3 (ErbB3) - ERBB3 (v-erb-b2 적아세포 백혈병 바이러스성 종양유전자 동족체 3 (avian))
- [1590] 뉴클레오티드
- [1591] 유전자은행 수탁 번호 M34309
- [1592] 유전자은행 버전 번호 M34309.1 GI:183990
- [1593] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 23, 2010 08:47 PM
- [1594] 폴리펩티드
- [1595] 유전자은행 수탁 번호 AAA35979
- [1596] 유전자은행 버전 번호 AAA35979.1 GI:306841
- [1597] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 23, 2010 08:47 PM
- [1598] 상호참조
- [1599] Plowman, G.D., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 87 (13), 4905-4909 (1990)
- [1600] 기타 정보

- [1601] 공식 기호: ERBB3
- [1602] 기타 별칭: ErbB-3, HER3, LCCS2, MDA-BF-1, c-erbB-3, c-erbB3, erbB3-S, p180-ErbB3, p45-sErbB3, p85-sErbB3
- [1603] 기타 명칭: 원발암유전자-유사 단백질 c-ErbB-3; 수용체 티로신-단백질 키나아제 erbB-3; 티로신 키나아제-타입 세포 표면 수용체 HER3
- [1604] 항체
- [1605] Merimack Pharma : MM-121 (Schoeberl B., et al Cancer Res. 2010 Mar 15;70(6):2485-2494)
- [1606] 예를 들어, US2011028129 서열 번호 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8 참조.
- [1607] **(78) RON - MST1R (대식세포 자극 1 수용체 (c-met-관련 티로신 키나아제))**
- [1608] 뉴클레오타이드
- [1609] 유전자은행 수탁 번호 X70040
- [1610] 유전자은행 버전 번호 X70040.1 GI:36109
- [1611] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Feb 02, 2011 10:17 PM
- [1612] 폴리펩티드
- [1613] 유전자은행 수탁 번호 CCA49634
- [1614] 유전자은행 버전 번호 CCA49634.1 GI:36110
- [1615] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Feb 02, 2011 10:17 PM
- [1616] 상호참조
- [1617] Ronsin C., et al *Oncogene* 8 (5), 1195-1202 (1993)
- [1618] 기타 정보
- [1619] 공식 기호: MST1R
- [1620] 기타 별칭: CD136, CDw136, PTK8, RON
- [1621] 기타 명칭: MSP 수용체; MST1R 변이체 RON30; MST1R 변이체 RON62; PTK8 단백질 티로신 키나아제 8; RON 변이체 E2E3; c-met-관련 티로신 키나아제; 대식세포-자극 단백질 수용체; p185-Ron; 가용성 RON 변이체 1; 가용성 RON 변이체 2; 가용성 RON 변이체 3; 가용성 RON 변이체 4
- [1622]
- [1623] **(79) EPHA2 (EPH 수용체 A2)**
- [1624] 뉴클레오타이드
- [1625] 유전자은행 수탁 번호 BC037166
- [1626] 유전자은행 버전 번호 BC037166.2 GI:33879863
- [1627] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Mar 06, 2012 01:59 PM
- [1628] 폴리펩티드
- [1629] 유전자은행 수탁 번호 AAH37166
- [1630] 유전자은행 버전 번호 AAH37166.1 GI:22713539
- [1631] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Mar 06, 2012 01:59 PM
- [1632] 상호참조
- [1633] Strausberg R.L., et al *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99 (26), 16899-16903 (2002)

- [1634] 기타 정보
- [1635] 공식 기호: EPHA2
- [1636] 기타 별칭: ARCC2, CTPA, CTPP1, ECK
- [1637] 기타 명칭: 에프린 유형-A 수용체 2; 상피 세포 수용체 단백질 티로신 키나아제; 가용성 EPHA2 변이체 1; 티로신-단백질 키나아제 수용체 ECK
- [1638] 항체
- [1639] Medimmune: 1C1 (Lee JW., et al *Clin Cancer Res.* 2010 May 1;16(9):2562-2570)
- [1640] 예를 들어, US20090304721A1 도. 7 및 8 참조.
- [1641] **(80)** *CD20 - MS4A1 (막관통 4-도메인, 서브패밀리 A, 멤버 1)*
- [1642] 뉴클레오타이드
- [1643] 유전자은행 수탁 번호 M27394
- [1644] 유전자은행 버전 번호 M27394.1 GI:179307
- [1645] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Nov 30, 2009 11:16 AM
- [1646] 폴리펩티드
- [1647] 유전자은행 수탁 번호 AAA35581
- [1648] 유전자은행 버전 번호 AAA35581.1 GI:179308
- [1649] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Nov 30, 2009 11:16 AM
- [1650] 상호참조
- [1651] Tedder T.F., et al *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 85 (1), 208-212 (1988)
- [1652] 기타 정보
- [1653] 공식 기호: MS4A1
- [1654] 기타 별칭: B1, Bp35, CD20, CVID5, LEU-16, MS4A2, S7
- [1655] 기타 명칭: B-림프구 항원 CD20; B-림프구 세포-표면 항원 B1; CD20 항원; CD20 수용체; 백혈구 표면 항원 Leu-16
- [1656] 항체
- [1657] Genentech/Roche: 리톡시맙 - Abdulla NE., et al *Biodrug.* 2012 Apr 1;26(2):71-82.
- [1658] 예를 들어, US5736137, ATCC 기탁 번호 HB-69119 참조.
- [1659] GSK/Genmab: 오파투무맙 - Nightingale G., et al *Ann Pharmacother.* 2011 Oct;45(10):1248-55.
- [1660] 예를 들어, US20090169550A1 서열 번호 2, 4 및 5 참조.
- [1661] Immunomedics: 벨투주맙 - Goldenberg DM., et al *Leuk Lymphoma.* 2010 May;51(5):747-55.
- [1662] 예를 들어, US7919273B2 서열 번호 1, 2, 3, 4, 5 및 6 참조.
- [1663] **(81)** *테나신 C - TNC (테나신 C)*
- [1664] 뉴클레오타이드
- [1665] 유전자은행 수탁 번호 NM_002160
- [1666] 유전자은행 버전 번호 NM_002160.3 GI:340745336
- [1667] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 23, 2012 02:33 PM

- [1668] 폴리펩티드
- [1669] 유전자은행 수탁 번호 NP_002151
- [1670] 유전자은행 버전 번호 NP_002151.2 GI:153946395
- [1671] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 23, 2012 02:33 PM
- [1672] 상호참조
- [1673] Nies D.E., et al J. Biol. Chem. 266 (5), 2818-2823 (1991); Siri A., et al Nucleic acids Res. 19 (3), 525-531 (1991)
- [1674] 기타 정보
- [1675] 공식 기호: TNC
- [1676] 기타 별칭: 150-225, GMEM, GP, HXB, JI, TN, TN-C
- [1677] 기타 명칭: GP 150-225; 시토탕틴 (cytotactin); 글리오마-관련-세포 외 매트릭스 항원; 헥사브라키온 (테나신); 근-건 (myotendinous) 항원; 뉴로넥틴 (neuronectin); 테나신; 테나신-C 이소형태 14/AD1/16
- [1678] 항체
- [1679] Philogen : G11 (von Lukowicz T., et al J Nucl Med. 2007 Apr;48(4):582-7) 및 F16 (Pedretti M., et al Lung Cancer. 2009 Apr;64(1):28-33)
- [1680] 예를 들어, US7968685 서열 번호 29, 35, 45 및 47 참조.
- [1681] **(82) FAP (섬유아세포 활성화 단백질, 알파)**
- [1682] 뉴클레오티드
- [1683] 유전자은행 수탁 번호 U09278
- [1684] 유전자은행 버전 번호 U09278.1 GI:1888315
- [1685] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 23, 2010 09:22 AM
- [1686] 폴리펩티드
- [1687] 유전자은행 수탁 번호 AAB49652
- [1688] 유전자은행 버전 번호 AAB49652.1 GI:1888316
- [1689] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 23, 2010 09:22 AM
- [1690] 상호참조
- [1691] Scanlan, M.J., et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91 (12), 5657-5661 (1994)
- [1692] 기타 정보
- [1693] 공식 기호: FAP
- [1694] 기타 별칭: DPPIV, FAPA
- [1695] 기타 명칭: 170 kDa 흑색종 막-결합 젤라티나아제; 내재 막 세린 프로테아제; 세프라제
- [1696] **(83) DKK-1 (딕코프(Dickkopf) 1 동족체 (Xenopus laevis))**
- [1697] 뉴클레오티드
- [1698] 유전자은행 수탁 번호 NM_012242
- [1699] 유전자은행 버전 번호 NM_012242.2 GI:61676924
- [1700] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 30, 2012 01:48 PM

- [1701] 폴리펩티드
- [1702] 유전자은행 수탁 번호 NP_036374
- [1703] 유전자은행 버전 번호 NP_036374.1 GI:7110719
- [1704] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 30, 2012 01:48 PM
- [1705] 상호참조
- [1706] Fedi P. et al *J. Biol. Chem.* 274 (27), 19465-19472 (1999)
- [1707] 기타 정보
- [1708] 공식 기호: DKK1
- [1709] 기타 별칭: UNQ492/PRO1008, DKK-1, SK
- [1710] 기타 명칭: 디코프 관련 단백질-1; 디코프-1 유사; 디코프-유사 단백질 1; 디코프-관련 단백질 1; hDkk-1
- [1711] 항체
- [1712] Novartis: BHQ880 (Fulciniti M., et al *Blood*. 2009 Jul 9;114(2):371-379)
- [1713] 예를 들어, US20120052070A1 서열 번호 100 및 108 참조.
- [1714] **(84)** *CD52 (CD52 분자)*
- [1715] 뉴클레오티드
- [1716] 유전자은행 수탁 번호 NM_001803
- [1717] 유전자은행 버전 번호 NM_001803.2 GI:68342029
- [1718] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 30, 2012 01:48 PM
- [1719] 폴리펩티드
- [1720] 유전자은행 수탁 번호 NP_001794
- [1721] 유전자은행 버전 번호 NP_001794.2 GI:68342030
- [1722] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Sep 30, 2012 01:48 PM
- [1723] 상호참조
- [1724] Xia M.Q., et al *Eur. J. Immunol.* 21 (7), 1677-1684 (1991)
- [1725] 기타 정보
- [1726] 공식 기호: CD52
- [1727] 기타 별칭: CDW52
- [1728] 기타 명칭: CAMPATH-1 항원; CD52 항원 (CAMPATH-1 항원); CDW52 항원 (CAMPATH-1 항원); 케임브리지 병리학 (cambridge pathology) 1 항원; 정소상체 분비 단백질 E5; he5; 인간 정소상체-특이적 단백질 5
- [1729] 항체
- [1730] 알레투주맙 (Campath) - Skoetz N., et al *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15;2:CD008078.
- [1731] 예를 들어, Drugbank Acc. No. DB00087 (BIOD00109, BTD00109)
- [1732] **(85)** *CS1 - SLAMF7 (SLAM 패밀리 멤버 7)*
- [1733] 뉴클레오티드
- [1734] 유전자은행 수탁 번호 NM_021181
- [1735] 유전자은행 버전 번호 NM_021181.3 GI:1993571

- [1736] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 29, 2012 11:24 AM
- [1737] 폴리캡티드
- [1738] 유전자은행 수탁 번호 NP_067004
- [1739] 유전자은행 버전 번호 NP_067004.3 GI:19923572
- [1740] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 29, 2012 11:24 AM
- [1741] 상호참조
- [1742] Boles K.S., et al *Immunogenetics* 52 (3-4), 302-307 (2001)
- [1743] 기타 정보
- [1744] 공식 기호: SLAMF7
- [1745] 기타 별칭: UNQ576/PRO1138, 19A, CD319, CRACC, CS1
- [1746] 기타 명칭: 19A24 단백질; CD2 서브세트 1; CD2-유사 수용체 활성화 세포독성 세포; CD2-유사 수용체-활성화 세포독성 세포; 막 단백질 FOAP-12; 신규의 LY9 (림프구 항원 9) 유사 단백질; 단백질 19A
- [1747] 항체
- [1748] BMS: 엘로투주맙/HuLuc63 (Benson DM., et al *J Clin Oncol.* 2012 Jun 1;30(16):2013-2015)
- [1749] 예를 들어, US20110206701 서열 번호 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 및 16 참조.
- [1750] **(86)** 엔도글린-ENG (엔도글린)
- [1751] 뉴클레오티드
- [1752] 유전자은행 수탁 번호 AF035753
- [1753] 유전자은행 버전 번호 AF035753.1 GI:3452260
- [1754] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Mar 10, 2010 06:36 PM
- [1755] 폴리캡티드
- [1756] 유전자은행 수탁 번호 AAC32802
- [1757] 유전자은행 버전 번호 AAC32802.1 GI:3452261
- [1758] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Mar 10, 2010 06:36 PM
- [1759] 상호참조
- [1760] Rius C., et al *Blood* 92 (12), 4677-4690 (1998)
- [1761] 공식 기호: ENG
- [1762] 기타 정보
- [1763] 기타 별칭: RP11-228B15.2, CD105, END, HHT1, ORW, ORW1
- [1764] 기타 명칭: CD105 항원
- [1765] **(87)** 아넥신 A1-ANXA1 (아넥신 A1)
- [1766] 뉴클레오티드
- [1767] 유전자은행 수탁 번호 X05908
- [1768] 유전자은행 버전 번호 X05908.1 GI:34387
- [1769] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Feb 02, 2011 10:02 AM
- [1770] 폴리캡티드

- [1771] 유전자은행 수탁 번호 CCA29338
- [1772] 유전자은행 버전 번호 CCA29338.1 GI:34388
- [1773] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Feb 02, 2011 10:02 AM
- [1774] 상호참조
- [1775] Wallner B.P., et al *Nature* 320 (6057), 77-81 (1986)
- [1776] 기타 정보
- [1777] 공식 기호: ANXA1
- [1778] 기타 별칭: RP11-71A24.1, ANX1, LPC1
- [1779] 기타 명칭: 아넥신 I (리포코틴 I); 아넥신-1; 칼팍틴 II; 칼팍틴-2; 크로모빈딘-9; 리포코틴 I; p35; 포스포리파아제 A2 억제 단백질
- [1780] **(88) V-CAM (CD106) - VCAM1 (혈관 세포 부착 분자 1)**
- [1781] 뉴클레오티드
- [1782] 유전자은행 수탁 번호 M60335
- [1783] 유전자은행 버전 번호 M60335.1 GI:340193
- [1784] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 23, 2010 08:56 AM
- [1785] 폴리펩티드
- [1786] 유전자은행 수탁 번호 AAA61269
- [1787] 유전자은행 버전 번호 AAA61269.1 GI:340194
- [1788] 유전자은행 기록 갱신 날짜: Jun 23, 2010 08:56 AM
- [1789] 상호참조
- [1790] Hession C., et al *J. Biol. Chem.* 266 (11), 6682-6685 (1991)
- [1791] 기타 정보
- [1792] 공식 기호 VCAM1
- [1793] 기타 별칭: CD106, INCAM-100
- [1794] 기타 명칭: CD106 항원; 혈관세포 부착 단백질 1
- [1795] 항체 서열
- [1796] 항-인테그린 $\alpha v \beta 6$
- [1797] RHAB6.2
- [1798] QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGFAFTDSYMHVVRQAPGQGLEWMGWIDPENGDEYAPKFQGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCTRGTP
AVPNLRGDLQVLAQKVAGPYPFDYWGQGLTVTVSS
- [1799] RHCB6.2
- [1800] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFIDSYMHVVRQAPGQRLEWMGWIDPENGDEYAPKFQGRVTITTDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGTP
AVPNLRGDLQVLAQKVAGPYPFDYWGQGLTVTVSS
- [1801] RHF
- [1802] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFNFIDSYMHVVRQAPGQRLEWMGWIDPENGDEYAPKFQGRVFTTDTASTAYMELSSLRSEDTAVYYCNEGTP
GPYYFDYWGQGLTVTVSS
- [1803] RHFB6

- [1804] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNFIIDSYMHVVRQAPGQRLIEWMGWIDPENGDT EYAPKFQGRVTFITDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCNEGTPT
AVPNLRGDLQVLAQKVAGPYFDYWGQGLTVTVSS
- [1805] RHAY100bP
- [1806] QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGFAFTDSYMHVVRQAPGQGLEWMGWIDPENGDT EYAPKFQGRVVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCTRGTPT
GPYPFDYWGQGLTVTVSS
- [1807] RKF
- [1808] ENVLTQSPGTLSPGERATLSCSASSSVSYMHWFQKPGQAPRLLIYSTSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQRSSYPITFGGGTK
VEIK
- [1809] RKFL36L50
- [1810] ENVLTQSPGTLSPGERATLSCSASSSVSYMHWFQKPGQAPRLLIYLTSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQRSSYPITFGGGTK
VEIK
- [1811] RKC
- [1812] EIVLTQSPGTLSPGERATLSCSASSSVSYMHWFQKPGQAPRLLIYSTSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQRSSYPITFGGGTK
VEIK
- [1813] 항^l-CD33
- [1814] CD33 Hum195 VH
- [1815] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYNMHVVRQAPGQGLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATITADESTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGRPA
MDYWGQGLTVTVSS
- [1816] CD33 Hum195 VK
- [1817] DIQMTQSPSSLSASVGRVITITCRASESDNYGISFMNWFQKPGKAPKLLIYAASNQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPDFAVYYCQQSKEVPWTF
GQGTKVEIK
- [1818] 항^l-CD19
- [1819] CD19 B4 재표면 VH
- [1820] QVQLVQPGAIEVKKPGASVKLSCKTSGYTFTSNWMHVVKRPGQGLEWIGEIDPSDSYTNYNQNFKGAKLTVDKSTSTAYMEVSSLRSDDTAVYYCARGSNP
YYYAMDYWGQGSTVTVSS
- [1821] CD19 B4 재표면 VK
- [1822] EIVLTQSPAIIASASPGERVTMTCSASSGVNYMHWFQKPGTSPRRWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSEMPEDAATYYCHQRGSYTFGGGKLE
IK
- [1823] 항^l-Her2
- [1824] 헤르셉틴 VH쇄
- [1825] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRSEDFAVYYCSRWGGD
GFYAMDYWGQGLTVTVSS
- [1826] 헤르셉틴 VL쇄
- [1827] DIQMTQSPSSLSASVGRVITITCRASQDVNTAVAWYQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQHYHTTPTFGQGT
KVEIK
- [1828] 항^l-CD25
- [1829] 시플렉트 VK (또한 바실릭시맙으로도 알려짐)
- [1830] QIVSTQSPAIIASASPGEKVTMTCSASSRSYMQWYQKPGTSPKRWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSEAEADAATYYCHQRSSYTFGGGKLE
IK

- [1831] 시플렉트 VH
- [1832] QLQQSGTVLARPGASVKMSCKASGYSFTRYWMHWIKQRPQGLEWIGAIYPGNSDTSYNQKFEGKAKLTAVTSASTAYMELSSLTHEDSAVYYCSRDIYGYFDFWGGGTTTLTVSS
- [1833] 항-PSMA
- [1834] 탈면역화 (Deimmunised) VH '1
- [1835] EVQLVQSGPEVKKPGATVKISCKTSGYTFTEYTIHWVKQAPGKGLEWIGNINPNNGGTTYNQKFEDKATLTVDKSTDTAYMELSSLRSEDVAVYYCAAGWNFDYWGQGTLLTVSS
- [1836] 탈면역화 VK '1
- [1837] DIQMTQSPSSLSTSVGDRVLTCKASQDVGTAVDWYQQKPGSPKLLIYWASTRHTGIPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFADYYCQQYNSYPLTFGPGTKVDIK
- [1838] 탈면역화 VH1 '5
- [1839] EVKLVESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGRVTISRDDSKSIVYLQMNNLRAEDTGVIYCTRWNFWGQGTITVTVSS
- [1840] 탈면역화 VH2 '5
- [1841] EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCVASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGRVTISRDDSKSIVYLQMNNLRAEDTAVYYCTRWNFWGQGTITVTVSS
- [1842] 탈면역화 VH3 '5
- [1843] EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCVASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGRVTISRDDSKSIVYLQMNNLRAEDTAVYYCTRWNFWGQGTITVTVSS
- [1844] 탈면역화 VH4 '5
- [1845] EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCVASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGRFTISRDDSKSIVYLQMNNLRAEDTAVYYCTRWNFWGQGTITVTVSS
- [1846] 탈면역화 VK1 '5
- [1847] NIVMTQFPSSMSASVGDRTITCKASENVGTYSWYQQKPDQSPKMLIYGASNRFTGVPDRFTSGSGSATDFTLTISSLQTEDLADYYCGQSYTFPYTFGQGTKLEMK
- [1848] 탈면역화 VK2 '5
- [1849] NIVMTQFPSSMSASVGDRTITCKASENVGTYSWYQQKPDQSPKMLIYGASNRFTGVPDRFTSGSGSGTDFTLTISSLQAEDLADYYCGQSYTFPYTFGQGTKLEIK
- [1850] 탈면역화 VK3 '5
- [1851] NIQMTQFPSAMSASVGDRTITCKASENVGTYSWYQQKPDQSPKMLIYGASNRFTGVPDRFTSGSGSGTDFTLTISSLQAEDLADYYCGQSYTFPYTFGQGTKLEIK
- [1852] 탈면역화 VK4 '5
- [1853] NIQMTQFPSAMSASVGDRTITCKASENVGTYSWYQQKPDQSPKMLIYGASNRFTGVPDRFTSGSGSGTDFTLTISSLQAEDLADYYCGQSYTFPYTFGQGTKLEIK
- [1854] 탈면역화 VK DI '5
- [1855] NIVMTQFPKMSASAGERMTLTCKASENVGTYSWYQQKPTQSPKMLIYGASNRFTGVPDRFTSGSGSGTDFILTISSVQAEDLDVYYCGQSYTFPYTFGGTKLEMK
- [1856] 탈면역화 VH DI '5
- [1857] EVKLEESGGGLVQPGGSMKISCVASGFTFSNYWMNWVRQSPKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGRVISRDDSKSSVYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWNFWGQGTITVTVSS

NNFWGQGTTTVTVSS

- [1858] 인간화 RHA '5
- [1859] EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRRW
NNFWGQGTTTVTVSS
- [1860] 인간화 RHB '5
- [1861] EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGRVISRDDSKNTVYLQMNSLRTEDTAVYYCTRRW
NNFWGQGTTTVTVSS
- [1862] 인간화 RHC '5
- [1863] EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGRVISRDDSKNTVYLQMNSLRTEDTAVYYCTRRW
NNFWGQGTTTVTVSS
- [1864] 인간화 RHD '5
- [1865] EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGRVISRDDSKNTVYLQMNSLRTEDTAVYYCTRRW
NNFWGQGTTTVTVSS
- [1866] 인간화 RHE '5
- [1867] EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRTEDTAVYYCTRRW
NNFWGQGTTTVTVSS
- [1868] 인간화 RHF '5
- [1869] EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGRVISRDDSKNTAYLQMNSLRTEDTAVYYCTRRW
NNFWGQGTTTVTVSS
- [1870] 인간화 RHG '5
- [1871] EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGRVISRDDSKNTAYLQMNSLRTEDTAVYYCTRRW
NNFWGQGTTTVTVSS
- [1872] 인간화 RKA '5
- [1873] DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICKASENVGTYSWYQQKPGTAPKLLIYGASNRFTGVPSRFSGSGSATDFTLTINNLPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGT
KVEIK
- [1874] 인간화 RKB '5
- [1875] DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICKASENVGTYSWYQQKPGTAPKLLIYGASNRFTGVPSRFSGSGSATDFTLTINNLPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGT
KVEIK
- [1876] 인간화 RKC '5
- [1877] DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICKASENVGTYSWYQQKPGTAPKMLIYGASNRFTGVPSRFSGSGSATDFTLTINNLPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGT
KVEIK
- [1878] 인간화 RKD '5
- [1879] DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICKASENVGTYSWYQQKPGTAPKMLIYGASNRFTGVPSRFSGSGSATDFTLTINNLPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGT
KVEIK
- [1880] 인간화 RKE '5
- [1881] NIVMTQSPSSVSASVGDRVITICKASENVGTYSWYQQKPGTAPKLLIYGASNRFTGVPRFTGSGSATDFILTNINLPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGT
KVEIK
- [1882] 인간화 RKF '5
- [1883] NIVMTQSPSSVSASVGDRVITICKASENVGTYSWYQQKPGTAPKMLIYGASNRFTGVPSRFSGSGSATDFILTNINLPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGT
KVEIK

- [1884] 인간화 RKG '5
- [1885] NIVMTQSPSSVSASVGDRTITCKASENVGTYVSWYQQKPGTAPKMLIYGASNRFTGVPDRFTGSGSATDFTLTINNLPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGT KVEIK
- [1886] 모 항체는 또한 알부민-결합 펩티드 (ABP) 서열을 포함하는 융합 단백질일 수 있다 [Dennis *et al.* (2002) "Albumin Binding As A General Strategy For Improving The Pharmacokinetics Of Proteins" *J Biol Chem.* 277:35035-35043; WO 01/45746]. 본 발명의 항체는 (i) Dennis *et al* (2002) *J Biol Chem.* 277:35035-35043의 Tables III and IV, page 35038; (ii) US 2004/0001827호의 [0076]; 및 (iii) WO 01/45746호의 12-13 번 (이들은 모두 본 발명에 참고로 인용된다)에 의해서 교시된 ABP 서열을 갖는 융합 단백질을 포함한다.
- [1887] 일 실시양태에서, 항체는 종양 관련 항원 $\alpha_v\beta_6$ 을 특이적으로 표적화하도록 유도되었다.
- [1888] 세포 결합제는 예를 들어, 컨주게이트, 또는 컨주게이트의 일부분으로서 통합되기 전에 세포 결합제의 검출 또는 정제를 돕기 위해서 표지될 수 있다. 라벨은 비오틴 라벨일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 세포 결합제는 방사성 동위원소로 표지될 수 있다.
- [1889] 본 발명의 실시양태는, 세포 결합제가 전술된 항원 중 임의의 것에 대한 항체로부터 선택되는 ConjA를 포함한다.
- [1890] 본 발명의 실시양태는 세포 결합제가 상기에서 논의된 항원 중 임의의 것에 대한 항체로부터 선택되는 ConjB를 포함한다.
- [1891] 본 발명의 실시양태는 세포 결합제가 상기에서 논의된 항체 중 임의의 것으로부터 선택되는 ConjA를 포함한다.
- [1892] 본 발명의 실시양태는 세포 결합제가 상기에서 논의된 항체 중 임의의 것으로부터 선택되는 ConjB를 포함한다.
- [1893] 본 발명은 또한, 세포 결합제가 상이한 약물에 연결되는 상기에서 논의된 항체 중 임의의 것 및 상기에서 논의된 항원 중 임의의 것에 대한 항체로부터 선택된다.
- [1894]
- [1895] 약물 부하
- [1896] 약물 부하는 세포 결합제, 예를 들어 항체 당 PBD 약물의 평균 개수이다. 본 발명의 화합물이 시스테인에 결합하는 경우, 약물 부하는 세포 결합제 당 1 내지 8 약물 (D)의 범위일 수 있으며, 즉 여기에서는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 및 8개의 약물 부분이 항체에 공유적으로 부착된다. 컨주게이트의 조성물은 1 내지 8개 범위의 약물과 컨주게이트된 세포 결합제, 예를 들어 항체의 집합을 포함한다. 본 발명의 화합물이 라이신에 결합하는 경우, 약물 부하는 세포 결합제 당 1 내지 80 약물 (D)의 범위일 수 있지만, 40, 20, 10 또는 8의 상한이 바람직하다. 컨주게이트의 조성물은 1 내지 80, 1 내지 40, 1 내지 20, 1 내지 10 또는 1 내지 8개 범위의 약물과 컨주게이트된 항체와 같은 세포 결합제의 집합을 포함한다.
- [1897] 컨주게이션 반응으로부터의 ADC 제제에서 항체 당 약물의 평균 수는 UV, 역상 HPLC, HIC, 질량 분광분석, ELISA 분석 및 전기영동과 같은 통상적인 수단에 의해서 특성화될 수 있다. 또한 p의 측면에서 ADC의 정량적 분포가 결정될 수 있다. ELISA에 의해, ADC의 특정 제제에서의 p의 평균값이 결정될 수 있다 [Hamblett *et al* (2004) *Clin. Cancer Res.* 10:7063-7070; Sanderson *et al* (2005) *Clin. Cancer Res.* 11:843-852]. 그러나, p (약물) 값의 분포는 항체-항원 결합 및 ELISA의 검출 한계에 의해 식별가능하지 않다. 또한, 항체-약물 컨주게이트의 검출을 위한 ELISA 분석은 약물 부분이 중쇄 또는 경쇄 단편, 또는 특정 아미노산 잔기와 같은 항체에 부착되는 곳을 결정하지 못한다. 일부의 경우에, p가 다른 약물 부하를 갖는 ADC로부터의 특정한 값인 경우, 균질한 ADC의 분리, 정제 및 특성화는 역상 HPLC 또는 전기영동과 같은 수단에 의해서 이를 수 있다. 이러한 기술은 또한 다른 유형의 컨주게이트에도 적용될 수 있다.
- [1898] 일부의 항체-약물 컨주게이트의 경우에, p는 항체 상의 부착 부위의 수에 의해서 제한될 수 있다. 예를 들어, 항체는 단 하나 또는 수 개의 시스테인 티올 그룹을 가질 수 있거나, 그를 통해 링커가 부착될 수 있는 단 하나 또는 수 개의 충분히 반응성인 티올 그룹을 가질 수 있다. 고 약물 부하, 예를 들어, p >5는 특정 항체-약물 컨주게이트의 응집, 불용성, 독성 또는 세포 투과성의 상실을 야기할 수 있다.
- [1899] 전형적으로, 약물 부분의 이론적 최대량보다 더 적은 수가 컨주게이션 반응 중에 항체에 컨주게이트된다. 항체는 예를 들어, 약물-링커 중간체 (D-L) 또는 링커 시약과 반응하지 않는 다수의 라이신 잔기를 함유할 수 있다.

가장 반응성인 라이신 그룹만이 아민-반응성 링커 시약과 반응할 수 있다. 또한, 가장 반응성인 시스테인 티올 그룹만이 티올-반응성 링커 시약과 반응할 수 있다. 일반적으로, 항체는 약물 부분에 연결될 수 있는 유리 및 반응성 시스테인 티올 그룹을, 존재하더라도, 많이는 함유하지 않는다. 화합물의 항체 내 대부분의 시스테인 티올 잔기는 디설파이드 브릿지로서 존재하며, 부분적 또는 완전한 환원 조건 하에서 디티오프레이톨 (DTT) 또는 TCEP와 같은 환원제에 의해서 환원되어야 한다. ADC의 부하량 (약물/항체 비)은 (i) 항체에 대해 몰과량의 약물-링커 중간체 (D-L) 또는 링커 시약의 제한, (ii) 컨쥬게이션 반응 시간 또는 온도의 제한, 및 (iii) 시스테인 티올 변형을 위한 부분적이거나 제한적인 환원 조건을 포함한 몇 가지 상이한 방식으로 제어될 수 있다.

[1900] 특정 항체는쇄 간 환원성 이황화물, 즉 시스테인 가교를 갖는다. 항체는 DTT (디티오프레이톨)와 같은 환원제를 이용한 처리에 의해 링커 시약과 컨쥬게이션을 위해 반응할 수 있다. 각각의 시스테인 가교는 따라서 이론적으로 2개의 반응성 티올 친핵체를 형성할 것이다. 추가의 친핵성 그룹이 2-이미노티올란 (Traut 시약)과 라이신의 반응을 통하여 항체로 도입될 수 있고, 이에 따라 티올로의 아민의 전환이 초래될 수 있다. 반응성 티올 그룹은 1, 2, 3, 4개, 또는 그 이상의 시스테인 잔기를 조작 (예를 들어, 하나 이상의 비네이티브 시스테인 아미노산 잔기를 포함하는 돌연변이 항체 제조)함으로써, 항체 (또는 그의 단편)로 도입될 수 있다. US 7521541은 반응성 시스테인 아미노산의 도입에 의한 항체 조작에 대해 교시하고 있다.

[1901] 시스테인 아미노산은 항체 내의 반응성 부위에서 조작될 수 있고, 이것은쇄내 또는 분자간 디설파이드 결합을 형성하지 않는다 [Junutula, et al., 2008b Nature Biotech., 26(8):925-932; Dornan et al (2009) Blood 114(13):2721-2729; US 7521541; US 7723485; W02009/052249]. 조작된 시스테인 티올은 말레이미드 또는 알파-할로 아미드와 같은 티올-반응성 친전자성 그룹을 갖는 본 발명의 약물-링커 시약 또는 링커 시약과 반응하여 시스테인 조작된 항체와 PBD 약물 부분을 갖는 ADC를 형성할 수 있다. 이렇게 하여 약물 부분의 위치가 설계, 조절되고 알려질 수 있다. 조작된 시스테인 티올 그룹은 전형적으로 고수율로 티올-반응성 링커 시약 또는 약물-링커 시약과 반응하기 때문에 약물 부하가 조절될 수 있다. IgG 항체의 조작으로 중쇄 또는 경쇄 상의 단일 부위에서의 치환에 의해 시스테인 아미노산을 도입하는 것은 대칭 항체 상에 2개의 새로운 시스테인을 제공한다. 거의 균질적인 컨쥬게이션 산물 ADC로 2에 가까운 약물 부하가 달성될 수 있다.

[1902] 항체의 복수개의 친핵성 또는 친전자성 그룹이 약물-링커 중간체와 반응하거나, 링커 시약과 반응한 후 이어서 약물 부분 시약과 반응하는 경우, 생성된 생성물은 예를 들어, 1, 2, 3개 등의 항체에 부착된 약물 부분의 분포를 갖는 ADC 화합물의 혼합물이다. 폴리머 역상 (PLRP) 및 소수성 상호작용 (HIC)과 같은 액체 크로마토그래피 방법은 약물 부하 값에 의해 혼합물에서 화합물을 분리시킬 수 있다. 단일 약물 부하 값 (p)을 갖는 ADC의 제제가 분리될 수 있지만, 약물 부분이 링커를 통해 항체 상의 상이한 부위에서 부착될 수 있기 때문에 이들 단일 부하 값의 ADC는 여전히 불균질한 혼합물일 수 있다.

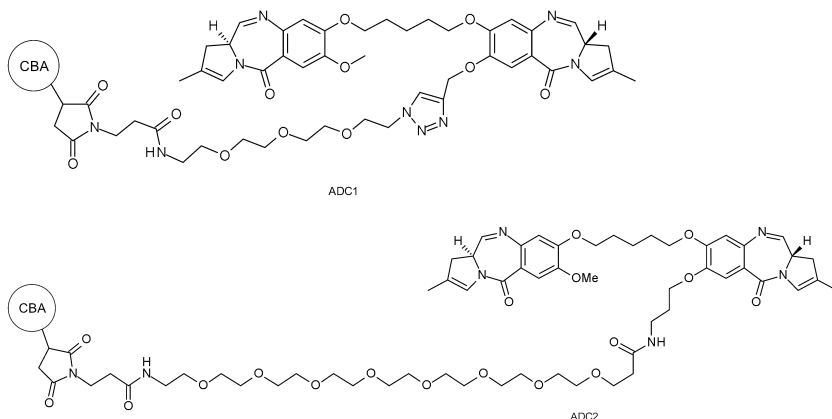
[1903] 따라서, 본 발명의 항체-약물 컨쥬게이트 조성물은 항체가 하나 이상의 PBD 약물 부분을 갖고 약물 부분이 다양한 아미노산 잔기에서 항체에 부착될 수 있는 경우에 항체-약물 컨쥬게이트 화합물의 혼합물을 포함한다.

[1904] 일 실시양태에서, 세포 결합제당 다이머 피롤로벤조디아제핀 그룹의 평균 수는 1 내지 20의 범위이다. 일부의 실시양태에서, 상기 범위는 1 내지 8, 2 내지 8, 2 내지 6, 2 내지 4, 및 4 내지 8로부터 선택된다.

[1905] 일부 실시양태에서, 세포 결합제당 하나의 다이머 피롤로벤조디아제핀 그룹이 존재한다.

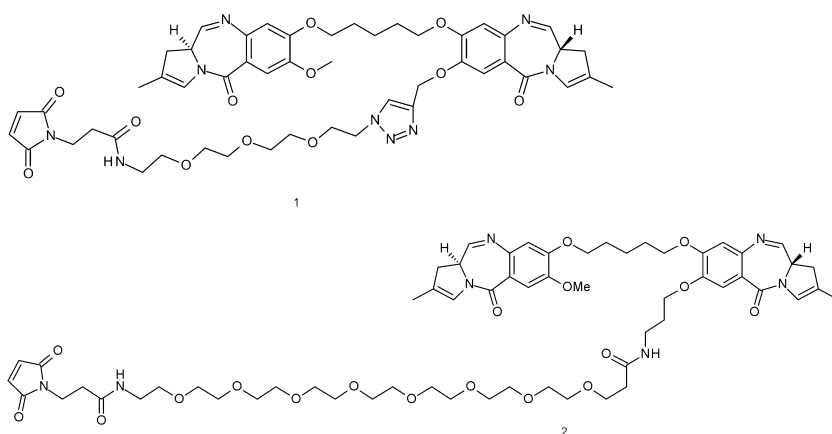
[1906] 바람직한 화합물

[1907] 본 발명의 제2 측면의 특히 바람직한 화합물은 다음 화합물을 포함한다:



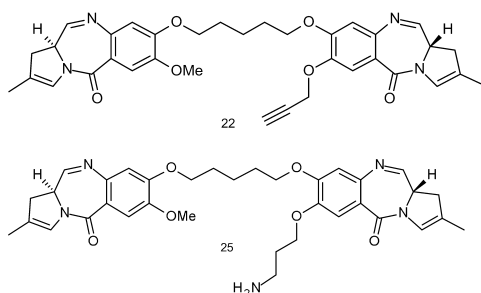
[1908]

[1909] 본 발명의 제2 측면의 특히 바람직한 화합물은 다음 화합물을 포함한다:



[1910]

[1911] 본 발명의 제3 측면의 특히 바람직한 화합물은 다음 화합물을 포함한다:



[1912]

[1913] 치환체

[1914] 본 명세서에서 사용된 것으로서 문구 "임의로 치환된"은 비치환될 수 있거나 치환될 수 있는 모 그룹에 관한 것이다.

[1915] 별도로 명시되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 것으로서 용어 "치환된"은 하나 이상의 치환체를 갖는 모 그룹에 관한 것이다. 용어 "치환체"는 본 명세서에서 통상적인 의미로 사용되며, 모 그룹에 공유적으로 부착되거나, 경우에 따라 모 그룹에 융합된 화학적 부분을 나타낸다. 광범한 종류의 치환체가 잘 알려져 있으며, 각종 모 그룹에 대한 이들의 형성 및 도입을 위한 방법도 또한 잘 알려져 있다.

[1916] 바람직한 실시양태에서, 본 명세서에 기술된 치환체 (임의의 치환체를 포함)는 세포 결합제에 대한 반응성이 없는 그룹으로 제한된다. 본 발명의 경우에 세포 결합제에 대한 연결은 세포 결합제에 대해 링커 그룹을 통해서 두 PBD 부분간의 브릿지로부터 형성된다. PBD 구조의 다른 부위에 위치하는 반응성 작용 그룹은 세포 결합제에 대한 추가의 결합을 형성할 수 있다 (이것은 교차결합으로 불릴 수 있다). 이들 추가의 결합은 컨쥬게이트의 수

송 및 생물학적 활성을 변경시킬 수 있다. 따라서, 일부의 실시양태에서 추가의 치환체는 반응성 작용 그룹이 없는 것으로 제한된다.

- [1917] 일 실시양태에서, 치환체는 R, OR, SR, NRR', NO₂, 할로, CO₂R, COR, CONH₂, CONHR, 및 CONRR'로 구성된 그룹으로부터 선택된다.
- [1918] 일 실시양태에서, 치환체는 R, OR, SR, NRR', NO₂, CO₂R, COR, CONH₂, CONHR, 및 CONRR'로 구성된 그룹으로부터 선택된다.
- [1919] 일 실시양태에서, 치환체는 R, OR, SR, NRR', NO₂, 및 할로로 구성된 그룹으로부터 선택된다.
- [1920] 일 실시양태에서, 치환체는 R, OR, SR, NRR', 및 NO₂로 구성된 그룹으로부터 선택된다.
- [1921] 상기 언급된 실시양태 중의 어떤 것도 본 발명에 기술된 치환체 모두에 적용될 수 있다. 대안적으로, 치환체는 이하에 열거된 그룹 중의 하나 이상으로부터 선택될 수 있다.
- [1922] 치환체의 예가 이하에 좀 더 상세히 기술된다.
- [1923] C₁₋₁₂ 알킬: 본 명세서에서 사용된 것으로서 용어 "C₁₋₁₂ 알킬"은 지방족 또는 지환족일 수 있고, 포화 또는 불포화 (예를 들어, 부분 불포화, 완전 불포화)될 수 있는 것으로서, 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 탄화수소 화합물의 탄소 원자로부터 수소 원자를 제거함으로써 취득된 일가 부분에 관한 것이다. 따라서, 용어 "알킬"은 이하에 거론된 하위 클래스 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 등을 포함한다.
- [1924] 포화된 알킬 그룹의 예로는 메틸 (C₁), 에틸 (C₂), 프로필 (C₃), 부틸 (C₄), 펜틸 (C₅), 헥실 (C₆) 및 헵틸 (C₇)이 포함되나, 이들로 제한되지 않는다.
- [1925] 포화된 선형 알킬 그룹의 예로는 메틸 (C₁), 에틸 (C₂), n-프로필 (C₃), n-부틸 (C₄), n-펜틸 (아밀) (C₅), n-헥실 (C₆) 및 n-헵틸 (C₇)이 포함되나, 이들로 제한되지 않는다.
- [1926] 포화된 분지 알킬 그룹의 예로는 이소-프로필 (C₃), 이소-부틸 (C₄), sec-부틸 (C₄), tert-부틸 (C₄), 이소-펜틸 (C₅), 및 네오-펜틸 (C₅)이 포함된다.
- [1927] 알킬 그룹은 O, N(H) 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자에 의해서 임의로 차단될 수 있다. 이러한 그룹은 "헤테로알킬"로 불릴 수 있다.
- [1928] C₂₋₁₂ 헤테로알킬: 본 명세서에서 사용된 것으로서 용어 "C₂₋₁₂ 헤테로알킬"은 2 내지 12개의 탄소 원자, 및 O, N(H) 및 S, 바람직하게는 O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 갖는 탄화수소 화합물의 탄소 원자로부터 수소 원자를 제거함으로써 취득된 일가 부분에 관한 것이다.
- [1929] 헤테로알킬 그룹의 예로는 하나 이상의 타입 -(OCH₂CH₂)-의 에틸렌 글리콜 단위를 포함하는 것이 포함되나 이들로 제한되지 않는다. 헤테로알킬 그룹의 말단은 헤테로 원자의 일차 형태, 예를 들어, -OH, -SH 또는 -NH₂일 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 말단은 -CH₃이다.
- [1930] C₂₋₁₂ 알케닐: 본 명세서에서 사용된 것으로서 용어 "C₂₋₁₂ 알케닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 알킬 그룹에 관한 것이다.
- [1931] 불포화된 알케닐 그룹의 예로는 에테닐 (비닐, -CH=CH₂), 1-프로페닐 (-CH=CH-CH₃), 2-프로페닐 (알릴, -CH=CH-CH₂), 이소프로페닐 (1-메틸비닐, -C(CH₃)=CH₂), 부테닐 (C₄), 펜테닐 (C₅), 및 헥세닐 (C₆)이 포함되나 이들로 제한되지 않는다.
- [1932] C₂₋₁₂ 알키닐: 본 명세서에서 사용된 것으로서 용어 "C₂₋₁₂ 알키닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 알킬 그룹에 관한 것이다.
- [1933] 불포화된 알키닐 그룹의 예로는 에티닐 (-C≡CH) 및 2-프로페닐 (프로파길, -CH₂-C≡CH)이 포함되나 이들로 제한되지 않는다.

- [1934] C₃₋₁₂ 사이클로알킬: 본 명세서에서 사용된 것으로서 용어 "C₃₋₁₂ 사이클로알킬"은 또한 사이클릴 그룹인 알킬 그룹, 즉 사이클릭 탄화수소 (카보사이클릭) 화합물의 지환족 환 원자로부터 수소 원자를 제거함으로써 취득되는 것으로 3 내지 7개의 환 원자를 포함하여 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 일가 부분에 관한 것이다.
- [1935] 사이클로알킬 그룹의 예로는 다음으로부터 유도된 것이 포함되나 이들로 제한되지 않는다:
- [1936] 포화된 모노사이클릭 탄화수소 화합물:
- [1937] 사이클로프로판 (C₃), 사이클로부탄 (C₄), 사이클로펜탄 (C₅), 사이클로헥산 (C₆), 사이클로헵탄 (C₇), 메틸사이클로프로판 (C₄), 디메틸사이클로프로판 (C₅), 메틸사이클로부탄 (C₅), 디메틸사이클로부탄 (C₆), 메틸사이클로펜탄 (C₆), 디메틸사이클로펜탄 (C₇) 및 메틸사이클로헥산 (C₇);
- [1938] 불포화된 모노사이클릭 탄화수소 화합물:
- [1939] 사이클로프로펜 (C₃), 사이클로부텐 (C₄), 사이클로펜텐 (C₅), 사이클로헥센 (C₆), 메틸사이클로프로펜 (C₄), 디메틸사이클로프로펜 (C₅), 메틸사이클로부텐 (C₅), 디메틸사이클로부텐 (C₆), 메틸사이클로펜텐 (C₆), 디메틸사이클로펜텐 (C₇) 및 메틸사이클로헥센 (C₇); 및
- [1940] 포화된 폴리사이클릭 탄화수소 화합물:
- [1941] 노르카란 (C₇), 노르피난 (C₇), 노르보르난 (C₇).
- [1942] C₃₋₂₀ 헤테로사이클릴: 본 명세서에서 사용된 것으로서 용어 "C₃₋₂₀ 헤테로사이클릴"은 헤테로사이클릭 화합물의 환 원자로부터 수소 원자를 제거함으로써 취득되는 것으로서 3 내지 20개의 환 원자 (이 중에서 1 내지 10개는 환 헤테로 원자이다)를 갖는 일가 부분에 관한 것이다. 바람직하게는, 각각의 환은 3 내지 7개의 환 원자를 가지며, 이 중에서 1 내지 4개는 환 헤테로 원자이다.
- [1943] 이와 관련하여, 접두사 (예를 들어, C₃₋₂₀, C₃₋₇, C₅₋₆ 등)는 탄소 원자이든 헤테로 원자이든 환 원자의 수, 또는 환 원자의 수의 범위를 나타낸다. 예를 들어, 본 명세서에서 사용된 것으로서 용어 "C₅₋₆ 헤테로사이클릴"은 5 또는 6개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 그룹에 관한 것이다.
- [1944] 모노사이클릭 헤테로사이클릴 그룹의 예로는 다음으로부터 유도된 것이 포함되나 이들로 제한되지 않는다:
- [1945] N₁: 아지리딘 (C₃), 아제티딘 (C₄), 피롤리딘 (테트라하이드로피롤) (C₅), 피롤린 (예를 들어, 3-피롤린, 2,5-디하이드로피롤) (C₅), 2H-피롤 또는 3H-피롤 (이소피롤, 이소아졸) (C₅), 피페리딘 (C₆), 디하이드로피리딘 (C₆), 테트라하이드로피리딘 (C₆), 아제핀 (C₇);
- [1946] O₁: 옥시란 (C₃), 옥세탄 (C₄), 옥솔란 (테트라하이드로푸란) (C₅), 옥솔 (디하이드로푸란) (C₅), 옥산 (테트라하이드로피란) (C₆), 디하이드로피란 (C₆), 피란 (C₆), 옥세핀 (C₇);
- [1947] S₁: 티이란 (C₃), 티에탄 (C₄), 티올란 (테트라하이드로티오펜) (C₅), 티안 (테트라하이드로티오피란) (C₆), 티에판 (C₇);
- [1948] O₂: 디옥솔란 (C₅), 디옥산 (C₆), 및 디옥세핀 (C₇);
- [1949] O₃: 트리옥산 (C₆);
- [1950] N₂: 이미다졸리딘 (C₅), 피라졸리딘 (디아졸리딘) (C₅), 이미다졸린 (C₅), 피라졸린 (디하이드로피라졸) (C₅), 피페라진 (C₆);
- [1951] N₁O₁: 테트라하이드로옥사졸 (C₅), 디하이드로옥사졸 (C₅), 테트라하이드로이속사졸 (C₅), 디하이드로이속사졸 (C₅), 모르폴린 (C₆), 테트라하이드로옥사진 (C₆), 디하이드로옥사진 (C₆), 옥사진 (C₆);
- [1952] N₁S₁: 티아졸린 (C₅), 티아졸리딘 (C₅), 티오모르폴린 (C₆);

- [1953] N_2O_1 : 옥사디아진 (C_6);
- [1954] O_1S_1 : 옥사티올 (C_5) 및 옥사티안 (티옥산) (C_6); 및
- [1955] $N_1O_1S_1$: 옥사티아진 (C_6).
- [1956] 치환된 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹의 예로는 사이클릭 형태의 사카라이드, 예를 들어, 아라비노푸라노즈, 릭소푸라노즈, 리보푸라노즈 및 크실로푸라노즈와 같은 푸라노즈 (C_5), 및 알로피라노즈, 알트로피라노즈, 글루코피라노즈, 만노피라노즈, 갈로피라노즈, 이도피라노즈, 갈락토피라노즈, 및 탈로피라노즈와 같은 피라노즈 (C_6)로부터 유도된 것이 포함된다.
- [1957] C_{5-20} 아릴: 본 명세서에서 사용된 것으로서 용어 " C_{5-20} 아릴"은 방향족 화합물의 방향족 환 원자로부터 수소 원자를 제거함으로써 수득된 것으로서 3 내지 20개의 환 원자를 갖는 일가 부분에 관한 것이다. 바람직하게는, 각각의 환은 5 내지 7개의 환 원자를 갖는다.
- [1958] 이와 관련하여, 접두사 (예를 들어, C_{3-20} , C_{5-7} , C_{5-6} 등)는 탄소 원자이든 헤테로 원자이든 환 원자의 수, 또는 환 원자의 수의 범위를 나타낸다. 예를 들어, 본 명세서에서 사용된 것으로서 용어 " C_{5-6} 아릴"은 5 또는 6개의 환 원자를 갖는 아릴 그룹에 관한 것이다.
- [1959] 환 원자는 "카보아릴 그룹"에서와 같이 모두 탄소 원자일 수 있다. 카보아릴 그룹의 예로는 벤젠 (즉, 페닐) (C_6), 나프탈렌 (C_{10}), 아줄렌 (C_{10}), 안트라센 (C_{14}), 페난트렌 (C_{14}), 나프타센 (C_{18}), 및 피렌 (C_{16})으로부터 유도된 것이 포함되나 이들로 제한되지 않는다.
- [1960] 융합된 환 (이들 중의 적어도 하나는 방향족 환이다)을 포함하는 아릴 그룹의 예로는 인단 (예를 들어, 2,3-디하이드로-1H-인덴) (C_9), 인텐 (C_9), 이소인텐 (C_9), 테트라린 (1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌) (C_{10}), 아세나프텐 (C_{12}), 플루오렌 (C_{13}), 페날렌 (C_{13}), 아세페난트렌 (C_{15}), 및 아세안트렌 (C_{16})으로부터 유도된 그룹이 포함되나 이들로 제한되지 않는다.
- [1961] 대안적으로, 환 원자는 "헤테로아릴 그룹"에서와 같이 하나 이상의 헤테로 원자를 포함할 수 있다. 모노사이클릭 헤테로아릴 그룹의 예로는 다음으로부터 유도된 것이 포함되나 이들로 제한되지 않는다:
- [1962] N_1 : 피롤 (아졸) (C_5), 피리딘 (아진) (C_6);
- [1963] O_1 : 푸란 (옥솔) (C_5);
- [1964] S_1 : 티오펜 (티올) (C_5);
- [1965] N_1O_1 : 옥사졸 (C_5), 이속사졸 (C_5), 이속사진 (C_6);
- [1966] N_2O_1 : 옥사디아졸 (푸라잔) (C_5);
- [1967] N_3O_1 : 옥사트리아졸 (C_5);
- [1968] N_1S_1 : 티아졸 (C_5), 이소티아졸 (C_5);
- [1969] N_2 : 이미다졸 (1,3-디아졸) (C_5), 피라졸 (1,2-디아졸) (C_5), 피리다진 (1,2-디아진) (C_6), 피리미딘 (1,3-디아진) (C_6) (예를 들어, 사이토신, 티민, 우라실), 피라진 (1,4-디아진) (C_6);
- [1970] N_3 : 트리아졸 (C_5), 트리아진 (C_6); 및
- [1971] N_4 : 테트라졸 (C_5).
- [1972] 융합된 환을 포함하는 헤테로아릴의 예로는 다음이 포함되나 이들로 제한되지 않는다:
- [1973] 벤조푸란 (O_1), 이소벤조푸란 (O_1), 인돌 (N_1), 이소인돌 (N_1), 인돌리진 (N_1), 인돌린 (N_1), 이소인돌린 (N_1), 퓨린 (N_4) (예를 들어, 아데닌, 구아닌), 벤즈이미다졸 (N_2), 인다졸 (N_2), 벤족사졸 (N_1O_1), 벤즈이속사졸

(N_1O_1), 벤조디옥솔 (O_2), 벤조푸라잔 (N_2O_1), 벤조트리아졸 (N_3), 벤조티오프란 (S_1), 벤조티아졸 (N_1S_1), 벤조티아디아졸 (N_2S)로부터 유도된 C_9 (2개의 융합된 환을 가짐);

[1974] 크로멘 (O_1), 이소크로멘 (O_1), 크로만 (O_1), 이소크로만 (O_1), 벤조디옥산 (O_2), 퀴놀린 (N_1), 이소퀴놀린 (N_1), 퀴놀리진 (N_1), 벤족사진 (N_1O_1), 벤조디아진 (N_2), 피리도피리딘 (N_2), 퀴녹살린 (N_2), 퀴나졸린 (N_2), 신놀린 (N_2), 프탈라진 (N_2), 나프티리딘 (N_2), 프테리딘 (N_4)으로부터 유도된 C_{10} (2개의 융합된 환을 가짐);

[1975] 벤조디아제핀 (N_2)으로부터 유도된 C_{11} (2개의 융합된 환을 가짐);

[1976] 카바졸 (N_1), 디벤조푸란 (O_1), 디벤조티오펜 (S_1), 카볼린 (N_2), 페리미딘 (N_2), 피리도인돌 (N_2)로부터 유도된 C_{13} (3개의 융합된 환을 가짐); 및

[1977] 아크리딘 (N_1), 크산텐 (O_1), 티오크산텐 (S_1), 옥산트렌 (O_2), 페녹사티인 (O_1S_1), 페나진 (N_2), 페녹사진 (N_1O_1), 페노티아진 (N_1S_1), 티안트렌 (S_2), 페난트리딘 (N_1), 페난트롤린 (N_2), 페나진 (N_2)으로부터 유도된 C_{14} (3개의 융합된 환을 가짐).

[1978] 상기의 그룹은 단독으로든 또 다른 치환체의 일부이든 그들 자체가 이들 및 이하에 열거된 추가의 치환체로부터 선택된 하나 이상의 그룹에 의해서 임의로 치환될 수 있다.

[1979] 할로: -F, -Cl, -Br, 및 -I.

[1980] 하이드록시: -OH.

[1981] 에테르: -OR (여기에서, R은 에테르 치환체, 예를 들어, C_{1-7} 알킬 그룹 (또한, 이하에 거론된 C_{1-7} 알콕시 그룹으로 칭함), C_{3-20} 헤테로사이클릴 그룹 (또한, C_{3-20} 헤테로사이클릴옥시 그룹으로 칭함), 또는 C_{5-20} 아릴 그룹 (또한, C_{5-20} 아릴옥시 그룹으로 칭함), 바람직하게는 C_{1-7} 알킬 그룹이다).

[1982] 알콕시: -OR (여기에서, R은 알킬 그룹, 예를 들어, C_{1-7} 알킬 그룹이다). C_{1-7} 알콕시 그룹의 예로는 -OMe (메톡시), -OEt (에톡시), -O(nPr) (n-프로폭시), -O(iPr) (이소프로폭시), -O(nBu) (n-부톡시), -O(sBu) (sec-부톡시), -O(iBu) (이소부톡시), 및 -O(tBu) (tert-부톡시)가 포함되나 이들로 제한되지 않는다.

[1983] 아세탈: $-CH(OR^1)(OR^2)$ (여기에서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 아세탈 치환체, 예를 들어, C_{1-7} 알킬 그룹, C_{3-20} 헤테로사이클릴 그룹, 또는 C_{5-20} 아릴 그룹, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬 그룹이거나, "사이클릭" 아세탈 그룹의 경우에 R^1 및 R^2 는 이들이 결합된 2개의 산소 원자, 및 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 4 내지 8개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릭 환을 형성한다). 아세탈 그룹의 예로는 $-CH(OMe)_2$, $-CH(OEt)_2$, 및 $-CH(OMe)(OEt)$ 가 포함되나 이들로 제한되지 않는다.

[1984] 헤미아세탈: $-CH(OH)(OR^1)$ (여기에서, R^1 은 헤미아세탈 치환체, 예를 들어, C_{1-7} 알킬 그룹, C_{3-20} 헤테로사이클릴 그룹, 또는 C_{5-20} 아릴 그룹, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬 그룹이다). 헤미아세탈 그룹의 예로는 $-CH(OH)(OMe)$ 및 $-CH(OH)(OEt)$ 가 포함되나 이들로 제한되지 않는다.

[1985] 케탈: $-CR(OR^1)(OR^2)$ (여기에서, R^1 및 R^2 는 아세탈에 대해서 정의된 바와 같으며, R은 수소 이외의 케탈 치환체, 예를 들어, C_{1-7} 알킬 그룹, C_{3-20} 헤테로사이클릴 그룹, 또는 C_{5-20} 아릴 그룹, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬 그룹이다). 케탈 그룹의 예로는 $-C(Me)(OMe)_2$, $-C(Me)(OEt)_2$, $-C(Me)(OMe)(OEt)$, $-C(Et)(OMe)_2$, $-C(Et)(OEt)_2$, 및 $-C(Et)(OMe)(OEt)$ 가 포함되나 이들로 제한되지 않는다.

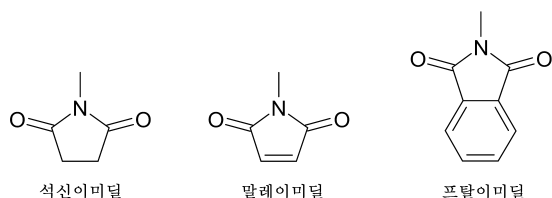
[1986] 헤미케탈: $-CR(OH)(OR^1)$ (여기에서, R^1 은 헤미아세탈에 대해서 정의된 바와 같으며, R은 수소 이외의 헤미케탈 치환체, 예를 들어, C_{1-7} 알킬 그룹, C_{3-20} 헤테로사이클릴 그룹, 또는 C_{5-20} 아릴 그룹, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬 그룹이다). 헤미아세탈 그룹의 예로는 $-C(Me)(OH)(OMe)$, $-C(Et)(OH)(OMe)$, $-C(Me)(OH)(OEt)$, 및 $-C(Et)(OH)(OEt)$ 가 포함되나 이들로 제한되지 않는다.

- [1987] 옥소 (케토, -온): $=O$.
- [1988] 티온 (티오케톤): $=S$.
- [1989] 이미노 (이민): $=NR$ (여기에서, R은 이미노 치환체, 예를 들어, 수소, C_{1-7} 알킬 그룹, C_{3-20} 헤테로사이클릴 그룹, 또는 C_{5-20} 아릴 그룹, 바람직하게는 수소 또는 C_{1-7} 알킬 그룹이다). 에스테르 그룹의 예로는 $=NH$, $=NMe$, $=NEt$, 및 $=NPh$ 가 포함되나 이들로 제한되지 않는다.
- [1990] 포르밀 (카브알데히드, 카복스알데히드): $-C(=O)H$.
- [1991] 아실 (케토): $-C(=O)R$ (여기에서, R은 아실 치환체, 예를 들어, C_{1-7} 알킬 그룹 (또한 C_{1-7} 알킬아실 또는 C_{1-7} 알카노일로도 칭함), C_{3-20} 헤테로사이클릴 그룹 (또한 C_{3-20} 헤테로사이클릴아실로도 칭함), 또는 C_{5-20} 아릴 그룹 (또한, C_{5-20} 아릴아실로도 칭함), 바람직하게는 C_{1-7} 알킬 그룹이다). 아실 그룹의 예로는 $-C(=O)CH_3$ (아세틸), $-C(=O)CH_2CH_3$ (프로피오닐), $-C(=O)C(CH_3)_3$ (t-부틸), 및 $-C(=O)Ph$ (벤조일, 페논)가 포함되나 이들로 제한되지 않는다.
- [1992] 카복시 (카복실산): $-C(=O)OH$.
- [1993] 티오카복시 (티오카복실산): $-C(=S)SH$.
- [1994] 티올로카복시 (티올로카복실산): $-C(=O)SH$.
- [1995] 티오노카복시 (티오노카복실산): $-C(=S)OH$.
- [1996] 이미드산: $-C(=NH)OH$.
- [1997] 하이드록삼산: $-C(=NOH)OH$.
- [1998] 에스테르 (카복실레이트, 카복실산 에스테르, 옥시카보닐): $-C(=O)OR$ (여기에서, R은 에스테르 치환체, 예를 들어, C_{1-7} 알킬 그룹, C_{3-20} 헤테로사이클릴 그룹, 또는 C_{5-20} 아릴 그룹, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬 그룹이다). 에스테르 그룹의 예로는 $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_3$, 및 $-C(=O)OPh$ 가 포함되나 이들로 제한되지 않는다.
- [1999] 아실옥시 (역 에스테르): $-OC(=O)R$ (여기에서, R은 아실옥시 치환체, 예를 들어, C_{1-7} 알킬 그룹, C_{3-20} 헤테로사이클릴 그룹, 또는 C_{5-20} 아릴 그룹, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬 그룹이다). 아실옥시 그룹의 예로는 $-OC(=O)CH_3$ (아세톡시), $-OC(=O)CH_2CH_3$, $-OC(=O)C(CH_3)_3$, $-OC(=O)Ph$, 및 $-OC(=O)CH_2Ph$ 가 포함되나 이들로 제한되지 않는다.
- [2000] 옥시카보닐옥시: $-OC(=O)OR$ (여기에서, R은 에스테르 치환체, 예를 들어, C_{1-7} 알킬 그룹, C_{3-20} 헤테로사이클릴 그룹, 또는 C_{5-20} 아릴 그룹, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬 그룹이다). 에스테르 그룹의 예로는 $-OC(=O)OCH_3$, $-OC(=O)OCH_2CH_3$, $-OC(=O)OC(CH_3)_3$, 및 $-OC(=O)OPh$ 가 포함되나 이들로 제한되지 않는다.
- [2001] 아미노: $-NR^1R^2$ (여기에서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 아미노 치환체, 예를 들어, 수소, C_{1-7} 알킬 그룹 (또한 C_{1-7} 알킬아미노 또는 디- C_{1-7} 알킬아미노로도 칭함), C_{3-20} 헤테로사이클릴 그룹, 또는 C_{5-20} 아릴 그룹, 바람직하게는 H 또는 C_{1-7} 알킬 그룹이거나, "사이클릭" 아미노 그룹의 경우에 R^1 및 R^2 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 4 내지 8개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릭 환을 형성한다). 아미노 그룹은 일차 ($-NH_2$), 이차 ($-NHR^1$), 또는 삼차 ($-NHR^1R^2$)일 수 있고, 양이온 형태로는 사차 ($-N^+R^1R^2R^3$)일 수 있다. 아미노 그룹의 예로는 $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHC(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, 및 $-NPh$ 가 포함되나 이들로 제한되지 않는다. 사이클릭 아미노 그룹의 예로는 아지리디노, 아제티디노, 피롤리디노, 피페리디노, 피페라지노, 모르폴리노 및 티오모르폴리노가 포함되나 이들로 제한되지 않는다.
- [2002] 아미도 (카바모일, 카바밀, 아미노카보닐, 카복사미드): $-C(=O)NR^1R^2$ (여기에서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 아미노 그룹에 대해서 정의된 바와 같은 아미노 치환체이다). 아미도 그룹의 예로는 $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$,

$-C(=O)N(CH_3)_2$, $-C(=O)NHCH_2CH_3$, 및 $-C(=O)N(CH_2CH_3)_2$ 뿐만 아니라, R^1 및 R^2 가 이들이 결합된 질소 원자와 함께 예를 들어, 피페리디노카보닐, 모르폴리노카보닐, 티오모르폴리노카보닐, 및 피페라지노카보닐에서와 같은 헤테로사이클릭 구조를 형성하는 아미도 그룹이 포함되나 이들로 제한되지 않는다.

[2003] 티오아미도 (티오카바밀): $-C(=S)NR^1R^2$ (여기에서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 아미노 그룹에 대해서 정의된 바와 같은 아미노 치환체이다). 아미도 그룹의 예로는 $-C(=S)NH_2$, $-C(=S)NHCH_3$, $-C(=S)N(CH_3)_2$, 및 $-C(=S)NHCH_2CH_3$ 가 포함되나 이들로 제한되지 않는다.

[2004] 아실아미도 (아실아미노): $-NR^1C(=O)R^2$ (여기에서, R^1 은 아미드 치환체, 예를 들어, 수소, C_{1-7} 알킬 그룹, C_{3-20} 헤테로사이클릭 그룹, 또는 C_{5-20} 아릴 그룹, 바람직하게는 수소 또는 C_{1-7} 알킬 그룹이고, R^2 는 아실 치환체, 예를 들어, C_{1-7} 알킬 그룹, C_{3-20} 헤테로사이클릭 그룹, 또는 C_{5-20} 아릴 그룹, 바람직하게는 수소 또는 C_{1-7} 알킬 그룹이다). 아실아미드 그룹의 예로는 $-NHC(=O)CH_3$, $-NHC(=O)CH_2CH_3$, 및 $-NHC(=O)Ph$ 가 포함되나 이들로 제한되지 않는다. R^1 및 R^2 는 함께 예를 들어, 석신이미딜, 말레이미딜 및 프탈이미딜에서와 같이 사이클릭 구조를 형성할 수 있다:



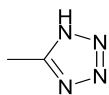
[2005]

[2006] 아미노카보닐옥시: $-OC(=O)NR^1R^2$ (여기에서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 아미노 그룹에 대해서 정의된 바와 같은 아미노 치환체이다). 아미노카보닐옥시 그룹의 예로는 $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHMe$, $-OC(=O)NMe_2$, 및 $-OC(=O)NEt_2$ 가 포함되나 이들로 제한되지 않는다.

[2007] 우레이도: $-N(R^1)CONR^2R^3$ (여기에서, R^2 및 R^3 는 독립적으로 아미노 그룹에 대해서 정의된 바와 같은 아미노 치환체이며, R^1 은 우레이도 치환체, 예를 들어, 수소, C_{1-7} 알킬 그룹, C_{3-20} 헤테로사이클릭 그룹, 또는 C_{5-20} 아릴 그룹, 바람직하게는 수소 또는 C_{1-7} 알킬 그룹이다). 우레이도 그룹의 예로는 $-NHCONH_2$, $-NHCONHMe$, $-NHCONHEt$, $-NHCONMe_2$, $-NHCONEt_2$, $-NMeCONH_2$, $-NMeCONHMe$, $-NMeCONHEt$, $-NMeCONMe_2$, 및 $-NMeCONEt_2$ 가 포함되나 이들로 제한되지 않는다.

[2008] 구아니디노: $-NH-C(=NH)NH_2$.

[2009] 테트라졸릴: 4개의 질소 원자 및 하나의 탄소 원자를 갖는 5-원 방향족 환,



[2010]

[2011] 이미노: $=NR$ (여기에서, R 은 이미노 치환체, 예를 들어, 수소, C_{1-7} 알킬 그룹, C_{3-20} 헤테로사이클릭 그룹, 또는 C_{5-20} 아릴 그룹, 바람직하게는 H 또는 C_{1-7} 알킬 그룹이다). 이미노 그룹의 예로는 $=NH$, $=NMe$, 및 $=NEt$ 가 포함되나 이들로 제한되지 않는다.

[2012] 아미딘 (아미디노): $-C(=NR)NR_2$ (여기에서, 각각의 R 은 아미딘 치환체, 예를 들어, 수소, C_{1-7} 알킬 그룹, C_{3-20} 헤테로사이클릭 그룹, 또는 C_{5-20} 아릴 그룹, 바람직하게는 H 또는 C_{1-7} 알킬 그룹이다). 아미딘 그룹의 예로는 $-C(=NH)NH_2$, $-C(=NH)NMe_2$, 및 $-C(=NMe)NMe_2$ 가 포함되나 이들로 제한되지 않는다.

[2013] 니트로: $-NO_2$.

- [2014] 니트로소: $-\text{NO}$.
- [2015] 아지도: $-\text{N}_3$.
- [2016] 시아노 (니트릴, 카보니트릴): $-\text{CN}$.
- [2017] 이소시아노: $-\text{NC}$.
- [2018] 시아네이트: $-\text{OCN}$.
- [2019] 이소시아네이트: $-\text{NCO}$.
- [2020] 티오시아노 (티오시아네이트): $-\text{SCN}$.
- [2021] 이소티오시아노 (이소티오시아네이트): $-\text{NCS}$.
- [2022] 설프히드릴 (티올, 머캅토): $-\text{SH}$.
- [2023] 티오에테르 (설프아이드): $-\text{SR}$ (여기에서, R은 티오에테르 치환체, 예를 들어, C_{1-7} 알킬 그룹 (또한 C_{1-7} 알킬티오 그룹으로도 칭함), C_{3-20} 헤테로사이클릴 그룹, 또는 C_{5-20} 아릴 그룹, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬 그룹이다). C_{1-7} 알킬티오 그룹의 예로는 $-\text{SCH}_3$ 및 $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$ 가 포함되나 이들로 제한되지 않는다.
- [2024] 디설프아이드: $-\text{SS}-\text{R}$ (여기에서, R은 디설프아이드 치환체, 예를 들어, C_{1-7} 알킬 그룹, C_{3-20} 헤테로사이클릴 그룹, 또는 C_{5-20} 아릴 그룹, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬 그룹 (또한, 여기에서는 C_{1-7} 알킬 디설프아이드로도 칭함)이다). C_{1-7} 알킬 디설프아이드 그룹의 예로는 $-\text{SSCH}_3$ 및 $-\text{SSCH}_2\text{CH}_3$ 가 포함되나 이들로 제한되지 않는다.
- [2025] 설프 (설프닐, 설프사이드): $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$ (여기에서, R은 설프 치환체, 예를 들어, C_{1-7} 알킬 그룹, C_{3-20} 헤테로사이클릴 그룹, 또는 C_{5-20} 아릴 그룹, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬 그룹이다). 설프 그룹의 예로는 $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ 및 $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 가 포함되나 이들로 제한되지 않는다.
- [2026] 설프온 (설프닐): $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$ (여기에서, R은 설프온 치환체, 예를 들어, C_{1-7} 알킬 그룹, C_{3-20} 헤테로사이클릴 그룹, 또는 C_{5-20} 아릴 그룹, 바람직하게는 불소화되거나 과불소화된 C_{1-7} 알킬 그룹을 포함한 C_{1-7} 알킬 그룹이다). 설프온 그룹의 예로는 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ (메탄설프닐, 메실), $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CF}_3$ (트리플릴), $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (에실), $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_4\text{F}_9$ (노나플릴), $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ (트레실), $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ (타우릴), $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Ph}$ (페닐설프닐, 베실), 4-메틸페닐설프닐 (토실), 4-클로로페닐설프닐 (클로실), 4-브로모페닐설프닐 (브로실), 4-니트로페닐 (노실), 2-나프탈렌설프네이트 (나프실), 및 5-디메틸아미노-나프탈렌-1-일설프네이트 (단실)가 포함되나 이들로 제한되지 않는다.
- [2027] 설프산 (설프노): $-\text{S}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{H}$.
- [2028] 설프산 (설프): $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$.
- [2029] 설프네이트 (설프산 에스테르): $-\text{S}(=\text{O})\text{OR}$ (여기에서, R은 설프네이트 치환체, 예를 들어, C_{1-7} 알킬 그룹, C_{3-20} 헤테로사이클릴 그룹, 또는 C_{5-20} 아릴 그룹, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬 그룹이다). 설프네이트 그룹의 예로는 $-\text{S}(=\text{O})\text{OCH}_3$ (메톡시설프닐; 메틸 설프네이트) 및 $-\text{S}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ (에톡시설프닐; 에틸 설프네이트)가 포함되나 이들로 제한되지 않는다.
- [2030] 설프네이트 (설프산 에스테르): $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}$ (여기에서, R은 설프네이트 치환체, 예를 들어, C_{1-7} 알킬 그룹, C_{3-20} 헤테로사이클릴 그룹, 또는 C_{5-20} 아릴 그룹, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬 그룹이다). 설프네이트 그룹의 예로는 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OCH}_3$ (메톡시설프닐; 메틸 설프네이트) 및 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ (에톡시설프닐; 에틸 설프네이트)가 포함되나 이들로 제한되지 않는다.
- [2031] 설프닐옥시: $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}$ (여기에서, R은 설프닐옥시 치환체, 예를 들어, C_{1-7} 알킬 그룹, C_{3-20} 헤테로사이클릴 그룹, 또는 C_{5-20} 아릴 그룹, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬 그룹이다). 설프닐옥시 그룹의 예로는 $-\text{OS}(=\text{O})\text{CH}_3$ 및

$-\text{OS}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 가 포함되나 이들로 제한되지 않는다.

[2032] 설포닐옥시: $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}$ (여기에서, R은 설포닐옥시 치환체, 예를 들어, C_{1-7} 알킬 그룹, C_{3-20} 헤테로사이클릴 그룹, 또는 C_{5-20} 아릴 그룹, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬 그룹이다). 설포닐옥시 그룹의 예로는 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ (메실레이트) 및 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (에실레이트)가 포함되나 이들로 제한되지 않는다.

[2033] 설페이트: $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}$ (여기에서, R은 설페이트 치환체, 예를 들어, C_{1-7} 알킬 그룹, C_{3-20} 헤테로사이클릴 그룹, 또는 C_{5-20} 아릴 그룹, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬 그룹이다). 설페이트 그룹의 예로는 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OCH}_3$ 및 $-\text{SO}(=\text{O})_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 가 포함되나 이들로 제한되지 않는다.

[2034] 설파밀 (설파모일; 설파산 아마이드; 설파아מיד): $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ (여기에서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 아미노 그룹에 대해서 정의된 바와 같은 아미노 치환체이다). 설파밀 그룹의 예로는 $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, 및 $-\text{S}(=\text{O})\text{NHPh}$ 가 포함되나 이들로 제한되지 않는다.

[2035] 설펜아미도 (설펜나모일; 설펜산 아마이드; 설펜아מיד): $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^1\text{R}^2$ (여기에서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 아미노 그룹에 대해서 정의된 바와 같은 아미노 치환체이다). 설펜아미도 그룹의 예로는 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, 및 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHPh}$ 가 포함되나 이들로 제한되지 않는다.

[2036] 설파미노: $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ (여기에서, R^1 은 아미노 그룹에 대해서 정의된 바와 같은 아미노 치환체이다). 설파미노 그룹의 예로는 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{OH}$ 및 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ 가 포함되나 이들로 제한되지 않는다.

[2037] 설펜아미노: $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$ (여기에서, R^1 은 아미노 그룹에 대해서 정의된 바와 같은 아미노 치환체이며, R은 설펜아미노 치환체, 예를 들어, C_{1-7} 알킬 그룹, C_{3-20} 헤테로사이클릴 그룹, 또는 C_{5-20} 아릴 그룹, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬 그룹이다). 설펜아미노 그룹의 예로는 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 및 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_5$ 가 포함되나 이들로 제한되지 않는다.

[2038] 설펜아미노: $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})\text{R}$ (여기에서, R^1 은 아미노 그룹에 대해서 정의된 바와 같은 아미노 치환체이며, R은 설펜아미노 치환체, 예를 들어, C_{1-7} 알킬 그룹, C_{3-20} 헤테로사이클릴 그룹, 또는 C_{5-20} 아릴 그룹, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬 그룹이다). 설펜아미노 그룹의 예로는 $-\text{NHS}(=\text{O})\text{CH}_3$ 및 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$ 가 포함되나 이들로 제한되지 않는다.

[2039] 포스피노 (포스핀): $-\text{PR}_2$ (여기에서, R은 포스피노 치환체, 예를 들어, $-\text{H}$, C_{1-7} 알킬 그룹, C_{3-20} 헤테로사이클릴 그룹, 또는 C_{5-20} 아릴 그룹, 바람직하게는 $-\text{H}$, C_{1-7} 알킬 그룹, 또는 C_{5-20} 아릴 그룹이다). 포스피노 그룹의 예로는 $-\text{PH}_2$, $-\text{P}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{P}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{P}(\text{t-Bu})_2$, 및 $-\text{P}(\text{Ph})_2$ 가 포함되나 이들로 제한되지 않는다.

[2040] 포스포: $-\text{P}(=\text{O})_2$.

[2041] 포스피닐 (포스핀 옥사이드): $-\text{P}(=\text{O})\text{R}_2$ (여기에서, R은 포스피닐 치환체, 예를 들어, C_{1-7} 알킬 그룹, C_{3-20} 헤테로사이클릴 그룹, 또는 C_{5-20} 아릴 그룹, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬 그룹 또는 C_{5-20} 아릴 그룹이다). 포스피닐 그룹의 예로는 $-\text{P}(=\text{O})(\text{CH}_3)_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{t-Bu})_2$, 및 $-\text{P}(=\text{O})(\text{Ph})_2$ 가 포함되나 이들로 제한되지 않는다.

[2042] 포스포산 (포스포노): $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$.

[2043] 포스포네이트 (포스포노 에스테르): $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR})_2$ (여기에서, R은 포스포네이트 치환체, 예를 들어, $-\text{H}$, C_{1-7} 알킬 그룹, C_{3-20} 헤테로사이클릴 그룹, 또는 C_{5-20} 아릴 그룹, 바람직하게는 $-\text{H}$, C_{1-7} 알킬 그룹, 또는 C_{5-20} 아릴 그룹이다). 포스포네이트 그룹의 예로는 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OCH}_3)_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{O-t-Bu})_2$, 및 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OPh})_2$ 가 포함되나 이들로 제한되지 않는다.

- [2044] 인산 (포스포노옥시): $-OP(=O)(OH)_2$.
- [2045] 포스페이트 (포스포노옥시 에스테르): $-OP(=O)(OR)_2$ (여기에서, R은 포스페이트 치환체, 예를 들어, -H, C_{1-7} 알킬 그룹, C_{3-20} 헤테로사이클릴 그룹, 또는 C_{5-20} 아릴 그룹, 바람직하게는 -H, C_{1-7} 알킬 그룹, 또는 C_{5-20} 아릴 그룹이다). 포스페이트 그룹의 예로는 $-OP(=O)(OCH_3)_2$, $-OP(=O)(OCH_2CH_3)_2$, $-OP(=O)(O-t-Bu)_2$, 및 $-OP(=O)(OPh)_2$ 가 포함되나 이들로 제한되지 않는다.
- [2046] 아인산: $-OP(OH)_2$.
- [2047] 포스파이트: $-OP(OR)_2$ (여기에서, R은 포스파이트 치환체, 예를 들어, -H, C_{1-7} 알킬 그룹, C_{3-20} 헤테로사이클릴 그룹, 또는 C_{5-20} 아릴 그룹, 바람직하게는 -H, C_{1-7} 알킬 그룹, 또는 C_{5-20} 아릴 그룹이다). 포스파이트 그룹의 예로는 $-OP(OCH_3)_2$, $-OP(OCH_2CH_3)_2$, $-OP(O-t-Bu)_2$, 및 $-OP(OPh)_2$ 가 포함되나 이들로 제한되지 않는다.
- [2048] 포스포르아미다이트: $-OP(OR^1)-NR^2_2$ (여기에서, R^1 및 R^2 는 포스포르아미다이트 치환체, 예를 들어, -H, (임의로 치환된) C_{1-7} 알킬 그룹, C_{3-20} 헤테로사이클릴 그룹, 또는 C_{5-20} 아릴 그룹, 바람직하게는 -H, C_{1-7} 알킬 그룹, 또는 C_{5-20} 아릴 그룹이다). 포스포르아미다이트 그룹의 예로는 $-OP(OCH_2CH_3)-N(CH_3)_2$, $-OP(OCH_2CH_3)-N(i-Pr)_2$, 및 $-OP(OCH_2CH_2CN)-N(i-Pr)_2$ 가 포함되나 이들로 제한되지 않는다.
- [2049] 포스포르아미데이트: $-OP(=O)(OR^1)-NR^2_2$ (여기에서, R^1 및 R^2 는 포스포르아미데이트 치환체, 예를 들어, -H, (임의로 치환된) C_{1-7} 알킬 그룹, C_{3-20} 헤테로사이클릴 그룹, 또는 C_{5-20} 아릴 그룹, 바람직하게는 -H, C_{1-7} 알킬 그룹, 또는 C_{5-20} 아릴 그룹이다). 포스포르아미데이트 그룹의 예로는 $-OP(=O)(OCH_2CH_3)-N(CH_3)_2$, $-OP(=O)(OCH_2CH_3)-N(i-Pr)_2$, 및 $-OP(=O)(OCH_2CH_2CN)-N(i-Pr)_2$ 가 포함되나 이들로 제한되지 않는다.
- [2050] 알킬렌
- [2051] C_{3-12} 알킬렌: 본 명세서에서 사용된 것으로서 용어 " C_{3-12} 알킬렌"은 지방족 또는 지환족일 수 있으며, 포화, 부분 불포화, 또는 완전 불포화일 수 있는 탄소 원자수 3 내지 12 (달리 명시되지 않는 한)의 탄화수소 화합물에서 2개의 수소 원자가, 둘 다 동일한 탄소 원자로부터 또는 2개의 상이한 탄소 원자 각각으로부터 하나씩 제거되어 얻어진 2 자리 (bidentate) 부분에 관한 것이다. 따라서, 용어 "알킬렌"은 이하에 거론되는 하위 클래스 알케닐렌, 알키닐렌, 사이클로알킬렌 등을 포함한다.
- [2052] 선형 포화 C_{3-12} 알킬렌 그룹의 예로는 $-(CH_2)_n-$ (여기에서, n은 3 내지 12의 정수이다), 예를 들어, $-CH_2CH_2CH_2-$ (프로필렌), $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ (부틸렌), $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ (펜틸렌) 및 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ (헥틸렌)이 포함되나 이들로 제한되지 않는다.
- [2053] 분지된 포화 C_{3-12} 알킬렌 그룹의 예로는 $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)CH_2-$, 및 $-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2-$ 가 포함되나 이들로 제한되지 않는다.
- [2054] 선형의 부분적으로 불포화된 C_{3-12} 알킬렌 그룹 (C_{3-12} 알케닐렌, 및 알키닐렌 그룹)의 예로는 $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH=CH-CH=CH-CH_2-$, $-CH=CH-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH=CH-$, 및 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$ 가 포함되나 이들로 제한되지 않는다.
- [2055] 분지된 부분 불포화 C_{3-12} 알킬렌 그룹 (C_{3-12} 알케닐렌 및 알키닐렌 그룹)의 예로는 $-C(CH_3)=CH-$, $-C(CH_3)=CH-CH_2-$, $-CH=CH-CH(CH_3)-$ 및 $-C\equiv C-CH(CH_3)-$ 가 포함되나 이들로 제한되지 않는다.
- [2056] 지환족 포화 C_{3-12} 알킬렌 그룹 (C_{3-12} 사이클로알킬렌)의 예로는 사이클로펜틸렌 (예를 들어, 사이클로펜텐트-1,3-일렌), 및 사이클로헥실렌 (예를 들어, 사이클로헥센-1,4-일렌)이 포함되나 이들로 제한되지 않는다.
- [2057] 지환족의 부분 불포화 C_{3-12} 알킬렌 그룹 (C_{3-12} 사이클로알킬렌)의 예로는 사이클로펜테닐렌 (예를 들어, 4-사이클로펜텐-1,3-일렌), 사이클로헥세닐렌 (예를 들어, 2-사이클로헥센-1,4-일렌; 3-사이클로헥센-1,2-일렌; 2,5-

사이클로헥사디엔-1,4-일렌)이 포함되나 이들로 제한되지 않는다.

[2058] 그 밖의 다른 형태 포함

[2059] 달리 명시되지 않는 한, 상기한 것에는 이들 치환체의 잘 알려진 이온, 염, 용매화물, 및 보호된 형태가 포함된다. 예를 들어, 카복실산 ($-\text{COOH}$)에 대한 언급은 또한 음이온 (카복실레이트) 형태 ($-\text{COO}^-$), 그의 염 또는 용매화물뿐만 아니라 통상적인 보호된 형태를 포함한다. 마찬가지로, 아미노 그룹에 대한 언급은 양자화된 형태 ($-\text{N}^+\text{HR}^2$), 아미노 그룹의 염 또는 용매화물, 예를 들어, 하이드로클로라이드 염뿐만 아니라 아미노 그룹의 통상적인 보호된 형태를 포함한다. 마찬가지로, 하이드록실 그룹에 대한 언급은 또한 음이온 형태 ($-\text{O}^-$), 그의 염 또는 용매화물뿐만 아니라 통상적인 보호된 형태를 포함한다.

[2060] 염

[2061] 활성 화합물의 상응하는 염, 예를 들어, 약학적으로 허용되는 염을 제조, 정제 및/또는 취급하는 것이 편리하거나 바람직할 수 있다. 약학적으로 허용되는 염의 예는 문헌 [Berge, *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, **66**, 1-19 (1977)]에 기술되어 있다.

[2062] 예를 들어, 화합물이 음이온성이거나, 음이온성일 수 있는 작용 그룹을 갖는 경우에 (예를 들어, $-\text{COOH}$ 는 $-\text{COO}^-$ 일 수 있다), 염은 적합한 양이온에 의해서 형성될 수 있다. 적합한 무기 양이온의 예로는 Na^+ 및 K^+ 와 같은 알칼리 금속 이온, Ca^{2+} 및 Mg^{2+} 와 같은 알칼리 토금속 양이온, 및 Al^{3+} 과 같은 그 밖의 다른 양이온이 포함되나 이들로 제한되지 않는다. 적합한 유기 양이온의 예로는 암모늄 이온 (즉 NH_4^+) 및 치환된 암모늄 이온 (예를 들어, NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+)이 포함되나 이들로 제한되지 않는다. 일부의 적합한 치환된 암모늄 이온의 예는 에틸아민, 디에틸아민, 디사이클로헥실아민, 트리에틸아민, 부틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진, 벤질아민, 페닐벤질아민, 콜린, 메글루민, 및 트로메타민뿐만 아니라 라이신 및 아르기닌과 같은 아미노산으로부터 유도된 것이다. 통상적인 4급 암모늄 이온의 예는 $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ 이다.

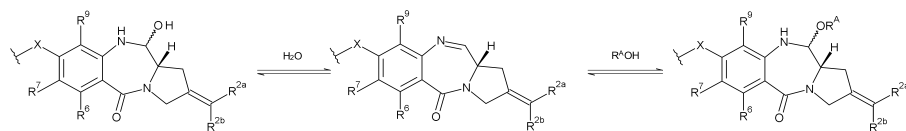
[2063] 화합물이 양이온성이거나 양이온성일 수 있는 작용 그룹을 갖는 경우에 (예를 들어, $-\text{NH}_2$ 는 $-\text{NH}_3^+$ 일 수 있다), 염은 적합한 음이온에 의해서 형성될 수 있다. 적합한 무기 음이온의 예로는 다음의 무기산으로부터 유도된 것이 포함되나 이들로 제한되지 않는다: 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 아황산, 질산, 아질산, 인산 및 아질산.

[2064] 적합한 유기 음이온의 예로는 다음의 유기산으로부터 유도된 것이 포함되나 이들로 제한되지 않는다: 2-아세톡시벤조산, 아세트산, 아스코르브산, 아스파르트산, 벤조산, 캄포선포산, 신남산, 시트르산, 에데트산, 에탄디선포산, 에탄선포산, 푸마르산, 글루탐산, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜산, 하이드록시말레산, 하이드록시나프탈렌 카복실산, 이세티온산, 락트산, 락토비온산, 라우르산, 말레산, 말산, 메탄선포산, 무스산, 올레산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 판토텐산, 페닐아세트산, 페닐선포산, 프로피온산, 피루브산, 살리실산, 스테아르산, 석신산, 설파닐산, 타르타르산, 툴루엔선포산, 트리플루오로아세트산 및 발레르산. 적합한 폴리머 유기 음이온의 예로는 다음의 폴리머산으로부터 유도된 것이 포함되나 이들로 제한되지 않는다: 탄닌산, 카복시메틸 셀룰로즈.

[2065] 용매화물

[2066] 활성 화합물의 상응하는 용매화물을 제조, 정제 및/또는 취급하는 것이 편리하거나 바람직할 수 있다. 용어 "용매화물"은 용질 (예를 들어, 활성 화합물, 활성 화합물의 염)과 용매의 복합체를 나타내기 위한 통상적인 의미로 본 명세서에서 사용된다. 용매가 물이면, 용매화물은 편리하게는 하이드레이트, 예를 들어, 모노-하이드레이트, 디-하이드레이트, 트리-하이드레이트 등으로 불릴 수 있다.

[2067] 본 발명은 용매가 PBD 부분의 이민 결합을 통해 부가된 화합물을 포함하며, 이것은 이하에 예시되고, 여기에서 용매는 물 또는 알콜 (R^AOH , 여기에서 R^A 는 C_{1-4} 알킬이다)이다:



[2068]

[2069]

이들 형태는 PBD의 카비놀아민 및 카비놀아민 에테르 형태 (상기 그룹 R^{10} 에 관한 항목에 기술된 바와 같음)로 불릴 수 있다. 이들 평형상태의 균형은 화합물이 존재하는 조건뿐만 아니라 그 부분 자체의 성질에 따라 좌우된다.

[2070]

이들 특정 화합물은 예를 들어, 동결건조에 의해 고체 형태로 분리될 수 있다.

[2071]

이성체

[2072]

본 발명의 특정 화합물은 시스- 및 트랜스-형태; E- 및 Z-형태; c-, t-, 및 r-형태; 엔도- 및 엑소-형태; R-, S-, 및 메소-형태; D- 및 L-형태; d- 및 l-형태; (+) 및 (-) 형태; 케토-, 에놀-, 및 에놀레이트-형태; syn- 및 안티 (anti)-형태; 향사 (synclinal)- 및 배사 (anticlinal)-형태; α - 및 β -형태; 축 및 수평 방향 형태; 보트-, চে어-, 트위스트-, 엔벨로프 (envelope)-, 및 하프চে어 (halfchair)-형태; 및 이들의 조합을 포함한 (단, 이들로 제한되지 않는다) 하나 이상의 특정 기하이성체, 광학이성체, 거울상이성체, 부분입체이성체, 에피머, 회전장애 (atropic) 이성체, 입체이성체, 호변이성체, 형태이성체 또는 아노머 (anomeric) 형태로 존재할 수 있으며, 이하에서는 총괄적으로 "이성체" (또는 "이성체 형태")로 칭한다.

[2073]

용어 "키랄"은 거울상 파트너의 비-중첩성 (non-superimposability) 특성을 갖는 분자를 나타내는 반면에, 용어 "아키랄 (achiral)"은 그들의 거울상 파트너 상에 중첩할 수 있는 분자를 나타낸다.

[2074]

용어 "입체이성체"는 동일한 화학적 구성을 갖지만, 공간에서 원자 또는 그룹의 배열에 관해서는 상이한 화합물을 나타낸다.

[2075]

"부분입체이성체"는 2개 또는 그 이상의 키랄 중심을 가지며, 그의 분자가 서로의 거울상이 아닌 입체이성체를 나타낸다. 부분입체이성체는 상이한 물리적 특성, 예를 들어, 융점, 비점, 분광 특성 및 반응성을 갖는다. 부분입체이성체의 혼합물은 전기영동 및 크로마토그래피와 같은 고분할 분석절차에 따라 분리할 수 있다.

[2076]

"거울상이성체"는 서로의 비-중첩성 거울상인 화합물의 2개의 입체이성체를 나타낸다.

[2077]

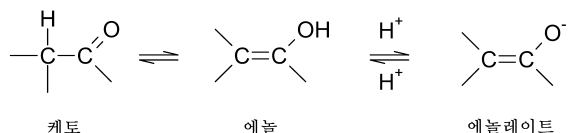
본 명세서에서 사용된 입체화학적 정의 및 규약은 문헌 [S. P. Parker, Ed., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 및 Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994]에 따른다. 본 발명의 화합물은 비대칭 또는 키랄 중심을 함유할 수 있으며, 따라서 상이한 입체이성체 형태로 존재할 수 있다. 부분입체이성체, 거울상이성체 및 회전장애 이성체뿐만 아니라 라세미 혼합물과 같은 이들의 혼합물을 포함한 (단, 이들로 제한되지 않는다) 본 발명의 화합물의 모든 입체이성체 형태는 본 발명의 일부를 형성하는 것으로 한다. 다수의 유기 화합물은 광학적 활성 형태로 존재하며, 즉 이들은 평면-편광의 평면을 회전하는 능력을 갖는다. 광학적 활성 화합물을 기술하는 경우에, 접두어 D 및 L, 또는 R 및 S는 그의 키랄 중심(들)에 관한 분자의 절대배열을 나타내기 위해서 사용된다. 접두어 d 및 l 또는 (+) 및 (-)는 화합물에 의한 평면-편광의 회전의 사인을 지정하기 위해서 사용되는데, 여기에서 (-) 또는 l은 화합물이 좌선성인 것을 나타낸다. (+) 또는 d가 접두어인 화합물은 우선성이다. 소정의 화학적 구조에 대해서 이들 입체이성체는 이들이 서로의 거울상인 것을 제외하고는 동일하다. 특정의 입체이성체는 또한 거울상이성체로 불릴 수 있으며, 이러한 이성체의 혼합물은 종종 거울상이성체 혼합물로 칭할 수 있다. 거울상이성체의 50:50 혼합물은 라세미 혼합물 또는 라세메이트로 불리며, 이것은 화학적 반응 또는 과정에서 입체선택성 또는 입체특이성이 없는 경우에 나타날 수 있다. 용어 "라세미 혼합물" 및 "라세메이트"는 광학적 활성이 없는 2개의 거울상이성체 중의 동물 혼합물을 나타낸다.

[2078]

호변이성체 형태에 대해서 이하에 거론된 것을 제외하고, 특히 본 명세서에서 사용된 용어 "이성체"로부터 구조 (또는 구성) 이성체 (즉, 단순히 공간에서의 원자의 위치에 의해서가 아니라 원자들 사이의 연결이 상이한 이성체)는 제외되는 것을 유의하여야 한다. 예를 들어, 메톡시 그룹 $-OCH_3$ 에 대한 언급은 그의 구조 이성체인 하이드록시메틸 그룹 $-CH_2OH$ 에 대한 언급으로 해석되지 않는다. 마찬가지로, 오르토-클로로페닐에 대한 언급은 그의 구조 이성체인 메타-클로로페닐에 대한 언급으로 해석되지 않는다. 그러나, 구조의 클래스에 대한 언급은 그 클래스 내에 속하는 구조적 이성체 형태를 역시 포함할 수 있다 (예를 들어, C_{1-7} 알킬은 n-프로필 및 이소-프로필

을 포함하고; 부틸은 n-, 이소-, sec-, 및 tert-부틸을 포함하며; 메톡시페닐은 오르토-, 메타-, 및 파라-메톡시페닐을 포함한다).

- [2079] 상기의 배제사항은 예를 들어, 다음의 호변이성체 쌍에서와 같은 호변이성체 형태, 예를 들어, 케토-, 에놀-, 및 에놀레이트-형태에 관한 것은 아니다: 케토/에놀 (이하에 예시됨), 이민/엔아민, 아마이드/이미노 알콜, 아마딘/아미딘, 니트로소/옥심, 티오케톤/에네티올, N-니트로소/하이드록시아조, 및 니트로/아지-니트로.



[2080]

- [2081] 용어 "호변이성체" 또는 "호변이성체 형태"는 저에너지 장벽을 통해서 상호전환가능한 상이한 에너지의 구조 이성체를 나타낸다. 예를 들어, 양자 호변이성체 (또한 프로토포트로픽 (prototropic) 호변이성체로 공지됨)는 케토-에놀 및 이민-엔아민 이성체화와 같은 양자의 이동을 통한 상호전환을 포함한다. 원자가 호변이성체는 결합 전자 중의 일부의 개편에 의한 상호전환을 포함한다.

[2082]

용어 "이성체"에는 특히 하나 이상의 동위원소 치환이 있는 화합물이 포함된다는 것을 유의하여야 한다. 예를 들어, H는 ^1H , ^2H (D), 및 ^3H (T)를 포함한 어떤 동위원소 형태라도 될 수 있으며; C는 ^{12}C , ^{13}C , 및 ^{14}C 를 포함한 어떤 동위원소 형태라도 될 수 있고; O는 ^{16}O 및 ^{18}O 를 포함한 어떤 동위원소 형태라도 될 수 있는 등이다.

[2083]

본 발명의 화합물 내에 통합될 수 있는 동위원소의 예로는 ^2H (중수소, D), ^3H (삼중수소), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , 및 ^{125}I 와 같은 (단 이들로 제한되지 않는다) 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소가 포함된다. 본 발명의 다양한 동위원소 표지된 화합물은 예를 들어, ^3H , ^{13}C , 및 ^{14}C 와 같은 방사성 동위원소가 통합된 것이다. 이러한 동위원소 표지된 화합물은 약물 또는 기질 조직 분포시험을 포함한 양전자 방출 단층촬영 (PET) 또는 단일-양자 방출 컴퓨터 촬영 (SPECT)과 같은 대사 연구, 반응속도 연구, 검출 또는 영상화 기술에서, 또는 환자의 방사성 치료에서 유용할 수 있다. 본 발명의 중수소 표지되거나 치환된 치료학적 화합물은 분포, 대사 및 배설 (ADME)에 관한 개선된 DMPK (약물 대사 및 약리학) 특성을 가질 수 있다. 중수소와 같은 더 중질의 동위원소에 의한 치환은 더 큰 대사 안정성, 예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투약량 필요조건으로 인한 특성의 치료학적 이점을 제공할 수 있다. ^{18}F 표지된 화합물은 PET 또는 SPECT 연구에 유용할 수 있다. 본 발명의 동위원소 표지된 화합물 및 그의 프로드러는 일반적으로 반응식에, 또는 비-동위원소 표지된 시약을 쉽게 이용할 수 있는 동위원소 표지된 시약으로 치환시켜 이하에 기술된 실시예 및 제조예에 기술된 절차를 수행함으로써 제조될 수 있다. 또한, 더 중질의 동위원소, 특히 중수소 (즉, ^2H 또는 D)에 의한 치환은 더 큰 대사 안정성, 예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투약량 필요조건 또는 치료지수의 개선으로 인한 특성의 치료학적 이점을 제공할 수 있다. 이와 관련하여 중수소는 치환체로 간주되는 것으로 이해된다. 이러한 더 중질의 동위원소, 특히 중수소의 농도는 동위원소 농축 계수 (isotopic enrichment factor)에 의해서 정의될 수 있다. 본 발명의 화합물에서, 특정 동위원소로 구체적으로 지정되지 않은 어떤 원자는 그 원자의 모든 안정한 동위원소를 나타내는 것을 의미한다.

[2084]

달리 명시되지 않는 한, 특정 화합물에 대한 언급은 (전체적으로 또는 부분적으로) 라세미 및 그 밖의 다른 이들의 혼합물을 포함한 이러한 이성체 형태 모두를 포함한다. 이러한 이성체 형태의 제조 (예를 들어, 비대칭 합성) 및 분리 (예를 들어, 분별 결정화 및 크로마토그래피 방법)를 위한 방법은 본 기술분야에서 공지되어 있거나, 본 명세서에 교시된 방법 또는 공지된 방법을 공지된 방식으로 개작함으로써 쉽게 수득된다.

[2085]

생물학적 활성

[2086]

시험관내 세포 증식 시험

[2087]

일반적으로, 항체-약물 컨쥬게이트 (ADC)의 세포독성 또는 세포증식 억제 활성은 수용체 단백질, 예를 들어, HER2를 갖는 포유동물 세포를 세포 배양 배지 내의 ADC의 항체에 노출시키고; 세포를 약 6 시간 내지 약 5 일의 기간 동안 배양하고; 세포 생존도를 측정함으로써 측정된다. 세포-기반 시험관내 시험을 이용하여 본 발명의 ADC의 생존도 (증식), 세포독성, 및 세포자멸사 (카스파제 활성화) 유도를 측정한다.

[2088]

항체-약물 컨쥬게이트의 시험관내 효능은 세포 증식시험에 의해서 측정될 수 있다. 셀타이터-글로 (CellTiter-Glo®) 발광 세포 생존도 시험은 콜레오프테라 (Coleoptera) 루시페라제의 재조합체 발현을 기초로 하는, 상업

적으로 이용할 수 있는 (Promega Corp., Madison, WI) 균질한 시험방법이다 (미국 특허 제 5583024; 5674713 및 5700670호). 이 세포 증식 시험은 대사적으로 활성인 세포의 지표로서, 존재하는 ATP의 정량화에 기초하여 배양물 내 생존 세포의 수를 결정한다 [Crouch *et al* (1993) *J. Immunol. Meth.* 160:81-88; US 6602677]. 셀타이터-글로 (CellTiter-Glo®) 시험은 자동화된 고속 대량처리 스크리닝 (HTS)으로 처리가능한 96 웰 포맷 (format)으로 수행된다 [Cree *et al* (1995) *AntiCancer Drugs* 6:398-404]. 균질 시험 절차는 단일 시약 (CellTiter-Glo® 시약)을 혈청-보충된 배지에서 배양된 세포에 직접 첨가하는 것을 포함한다. 세포 세척, 배지의 제거 및 다수의 피펫팅 (pipetting) 단계는 필요하지 않다. 이 시스템은 시약을 첨가하고 혼합한 후 10 분 이내에 384-웰 포맷에서 겨우 15 세포/웰만을 검출한다. 세포는 ADC로 연속적으로 처리할 수 있거나, 또는 이들은 처리하고 ADC로부터 분리시킬 수 있다. 일반적으로, 잠깐, 즉 3 시간 동안 처리된 세포는 연속적으로 처리된 세포와 동일한 효능 효과를 나타내었다.

- [2089] 균질한 "첨가-혼합-측정 (add-mix-measure)" 포맷은 세포 용해 및 존재하는 ATP의 양에 비례하는 발광 시그날의 생성을 제공한다. ATP의 양은 배양물 내에 존재하는 세포의 수에 정비례한다. 셀타이터-글로 (CellTiter-Glo®) 시험은 사용된 세포 타입 및 배지에 따라 일반적으로 5 시간보다 더 큰 반감기를 갖는 루시페라제 반응에 의해서 생산된 "글로-타입 (glow-type)" 발광 시그날을 생성한다. 생존 세포는 상대적 발광 유닛 (relative luminescence units; RLU)에 반영된다. 기질인 비틀 (Beetle) 루시페린은 재조합체 개통벌레 루시페라제에 의해서, ATP의 AMP로의 동시 전환 및 양자의 생성과 함께, 산화적으로 탈카복실화된다.
- [2090] 또한, 항체-약물 컨쥬게이트의 시험관내 효능은 세포독성 분석에 의해 측정할 수 있다. 배양된 부착 세포를 PBS로 세척하고, 트립신으로 분리하고, 10% FCS를 포함하는 완전 배지에서 희석하고, 원심분리하고, 새로운 배지에 재현탁시키고, 혈구계산기를 이용하여 계수한다. 현탁 배양물을 직접 계수한다. 계수에 적합한 단순 분산 세포 현탁액은 세포 무리의 파쇄를 위해 반복 흡인에 의한 현탁액의 교반을 필요로 할 수 있다.
- [2091] 세포 현탁액을 목적 접종 밀도로 희석하고, 흑색 96 웰 플레이트에 분배한다 (100 μ L/웰). 부착 세포주의 플레이트를 밤새 인큐베이션하여 부착되도록 한다. 현탁 세포 배양물은 접종 당일에 사용할 수 있다.
- [2092] ADC (20 μ g/ml)의 스타크 용액 (1 ml)을 적당한 세포 배양 배지에서 제조한다. 스타크 ADC의 일련의 10 배 희석액 100 μ L를 900 μ L의 세포 배양 배지에 연속적으로 옮겨 15 ml 원심분리관에 준비한다.
- [2093] 각 ADC 희석액 (100 μ L)의 네 중복 웰을, 세포 현탁액 (100 μ L)으로 사전 플레이팅한 96 웰 흑색 플레이트에 분배하여 최종 부피를 200 μ L로 만들었다. 대조군 웰에는 세포 배양 배지 (100 μ L)를 제공한다.
- [2094] 상기 세포주의 배가 시간 (doubling time)이 30 시간을 초과하는 경우, ADC를 5 일 동안 인큐베이션시키거나, 달리는 4 일 동안 인큐베이션한다.
- [2095] 상기 인큐베이션 기간 종결시, 세포 생존도를 알라마르 블루 분석 (Alamar blue assay)을 이용하여 평가한다. 알라마르 블루 (Invitrogen)를 전체 플레이트 (20 μ L/웰)에 분배하고, 4 시간 동안 인큐베이션한다. 알라마르 블루 형광도를 바리오스칸 플래쉬 플레이트 판독기 (Varioskan flash plate reader)에서 여기 570 nm, 방출 585 nm에서 측정한다. 세포 생존 백분율을, 대조군 웰의 평균 형광도와 비교하여 ADC 처리 웰의 평균 형광도로부터 계산한다.
- [2096] 생체내 효능
- [2097] 본 발명의 항체-약물 컨쥬게이트 (ADC)의 생체내 효능은 마우스에서의 종양 이종이식 연구에 의해서 측정될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 항-HER2 ADC의 생체내 효능은 고발현 HER2 유전자이식 외식편 마우스 모델에 의해서 측정될 수 있다. 동종이식편을 헤르셉틴 (HERCEPTIN®) 치료법에 대해서 반응하지 않거나 저조하게 반응하는 Fo5 mmtv 유전자이식 마우스로부터 증식시킨다. 대상체를 특정의 용량 수준 (mg/kg) 및 PBD 약물 노출 (μ g/m²)로 ADC, 및 위약 완충액 대조군 (비히클)에 의해서 1 회 처리하고, 2 주일 또는 그 이상에 걸쳐서 모니터링하여 종양 배가, 로그 세포 사멸, 및 종양 위축까지의 시간을 측정하였다.
- [2098] 용도
- [2099] 본 발명의 컨쥬게이트를 사용하여 표적 위치에 PBD 화합물을 제공할 수 있다.
- [2100] 표적 위치는 바람직하게는 증식성 세포 집단이다. 항체는 증식성 세포 집단에 존재하는 항원에 대한 항체이다.
- [2101] 일 실시양태에서, 항원은 증식성 세포 집단, 예를 들어, 종양 세포 집단에 존재하는 항원의 양에 비해 비-증식성 세포 집단에서는 존재하지 않거나 감소된 수준으로 존재한다.

- [2102] 표적 위치는 시험관내, 생체내 또는 생체외일 수 있다.
- [2103] 본 발명의 항체-약물 컨쥬게이트 (ADC) 화합물은 항암 활성화에 대해 유용성을 갖는 것을 포함한다. 특히, 화합물은 링커에 의해서 PBD 부분에 컨쥬게이트된, 즉 공유적으로 부착된 항체를 포함한다.
- [2104] 표적 위치에서 링커는 분해되지 않을 수 있다. 본 발명의 항체-약물 컨쥬게이트 (ADC) 화합물은 PBD 약물 부분을 방출하기 위한 링커의 분해없이 세포독성 효과를 가질 수 있다. 본 발명의 항체-약물 컨쥬게이트 (ADC) 화합물은 세포독성제를 종양 조직에 선택적으로 전달함으로써 더 큰 선택성, 즉 더 낮은 유효 용량을 이룰 수 있다.
- [2105] 따라서, 일 측면에서 본 발명은 치료법에 사용하기 위한, 본 발명에 기술된 바와 같은 컨쥬게이트 화합물을 제공한다.
- [2106] 추가의 측면에서는 또한, 증식성 질환의 치료에 사용하기 위한, 본 발명에 기술된 바와 같은 컨쥬게이트 화합물이 제공된다. 본 발명의 두 번째 측면은 증식성 질환 치료용 의약의 제조에 있어서의 컨쥬게이트 화합물의 용도를 제공한다.
- [2107] 본 기술분야에서의 숙련자라면 후보 컨쥬게이트가 어떤 특정 세포 타입의 증식성 상태를 치료할 수 있는지를 쉽게 결정할 수 있다. 예를 들어, 특정 화합물에 의해서 제공되는 활성을 평가하기 위해서 편리하게 사용될 수 있는 시험방법이 이하의 실시예에 기술된다.
- [2108] 용어 "증식성 질환"은 시험관내이든 생체내이든지에 상관없이, 신생물성 또는 과형성성 성장과 같이 바람직하지 않은 과도하거나 비정상적인 세포의 원치않거나 제어되지 않는 세포 증식과 관련된다.
- [2109] 증식성 상태의 예로는 신생물 및 종양 (예를 들어, 조직구종, 신경교종, 성상세포종, 골종), 암 (예를 들어, 폐암, 소세포 폐암, 위장암, 대장암, 결장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 고환암, 간암, 신장암, 방광암, 췌장암, 뇌암, 육종, 골육종, 카포시 (Kaposi) 육종, 흑색종), 백혈병, 건선, 골질환, (예를 들어, 결합조직의) 섬유증 증식성 장애 및 아테롬성경화증을 포함한 (단, 이들로 제한되지 않는다) 양성, 전-악성 및 악성 세포 증식이 포함되나 이들로 제한되지 않는다. 특히 관심이 있는 암은 백혈병 및 난소암을 포함되나 이들로 제한되지 않는다.
- [2110] 폐, 위장 (예를 들어, 대장, 결장을 포함), 유방 (유선), 난소, 전립선, 간 (간성), 신장 (신성), 방광, 췌장, 뇌 및 피부를 포함하나, 이들로 제한되지 않는 어떤 타입의 세포도 치료될 수 있다.
- [2111] 일 실시양태에서, 치료는 췌장암의 치료이다.
- [2112] 일 실시양태에서, 치료는 세포의 표면 상에 $\alpha_v\beta_6$ 인테그린을 갖는 종양의 치료이다.
- [2113] 본 발명의 항체-약물 컨쥬게이트 (ADC)는 예를 들어, 종양 항원의 과발현을 특징으로 하는 다양한 질환 또는 장애를 치료하기 위해서 사용될 수 있는 것으로 생각된다. 예시적인 상태 또는 과증식성 장애에는 양성 또는 악성 종양; 백혈병, 혈액학적 및 림프성 악성 종양이 포함된다. 그 밖의 다른 것에는 뉴론성, 신경교성, 성상세포성, 시상하부성, 선성, 대식세포성, 상피성, 기질성, 분할강성, 염증성, 혈관형성성, 및 자가면역을 포함한 면역학적 장애가 포함된다.
- [2114] 일반적으로, 치료될 질환 또는 장애는 암과 같은 과증식성 질환이다. 본 발명에서 치료될 암의 예로는 암종, 림프종, 아세포종, 육종 및 백혈병 또는 림프성 악성종양이 포함되나, 이들로 제한되지 않는다. 이러한 암의 더욱 특별한 예로는 편평세포암 (예를 들어, 상피 편평세포암), 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 폐의 선암, 및 폐의 편평세포 암종을 포함하는 폐암, 복막의 암, 간세포암, 위장암을 포함한 위 또는 위부의 암, 췌장암, 교아종, 경부암, 난소암, 간암, 방광암, 간종양, 유방암, 결장암, 직장암, 결장직장암, 내피 또는 자궁 암종, 타액선 암종, 신장 또는 신성 암, 전립선암, 외음암, 갑상선암, 간암종, 항문암종, 음경암종뿐만 아니라 두경부암이 포함된다.
- [2115] 치료에 ADC 화합물이 사용될 수 있는 자가면역 질환에는 류마티스성 장애 (예를 들어, 류마티스성 관절염, 쇼그렌 (Sjogren) 증후군, 경피증, SLE 및 루푸스 신염과 같은 루푸스, 다발성근염/피부근염, 한랭globulin혈증, 항-인지질 항체 증후군, 및 건선성 관절염), 골관절염, 자가면역 위장 및 간 장애 (예를 들어, 염증성 장 질환 (예를 들어, 궤양성 대장염 및 크론병), 자가면역 위염 및 악성 빈혈, 자가면역 간염, 원발성 담즙성 경화증, 원발성 경화성 담관염, 및 셀리악병), 맥관염 (예를 들어, 처그-스트라우스 (Churg-Strauss) 맥관염, 베게너 (Wegener) 육아종증 및 다발동맥염을 포함한 ANCA-관련 맥관염), 자가면역 신경학적 장애 (예를 들어, 다발성 경화증, 안진전-근간대 증후군, 중증 근무력증, 신경성 척수염, 파킨슨병, 알츠하이머병, 및 자가면역 다발신경병증), 신장 장애 (예를 들어, 사구체신염, 굿파스츨 (Goodpasture) 증후군, 및 버거 (Berger)병), 자가면역 피

부과적 장애 (예를 들어, 건선, 담마진, 두드러기, 심상성 천포창, 수포성 유천포창, 및 피부 홍반성 루푸스), 혈액학적 장애 (예를 들어, 혈소판감소성 자반병, 혈전성 혈소판감소성 자반병, 수혈-후 자반병, 및 자가면역 용혈성 빈혈), 아테롬성경화증, 포도막염, 자가면역 청각 질환 (예를 들어, 내이 질환 및 청력 상실), 베체트 (Behcet)병, 레이노드 (Raynaud) 증후군, 기관 이식, 및 자가면역 내분비 장애 (예를 들어, 인슐린-의존성 진성 당뇨병 (IDDM)과 같은 당뇨병-관련 자가면역 질환, 애디슨 (Addison)병, 및 자가면역 갑상선 질환 (예를 들어, 그레이브스 (Graves)병 및 갑상선염))이 포함된다. 더욱 바람직한 이러한 질환에는 예를 들어, 류마티스성 관절염, 췌양성 대장염, ANCA-관련 맥관염, 루푸스, 다발성 경화증, 쇼그렌 증후군, 그레이브스병, IDDM, 악성 빈혈, 갑상선염, 및 사구체신염이 포함된다.

[2116] 치료 방법

[2117] 본 발명의 컨쥬게이트는 치료방법에 사용될 수 있다. 또한, 치료가 필요한 대상체에게 본 발명의 컨쥬게이트 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는 치료방법이 제공된다. 용어 "치료적 유효량"은 환자에게 효과를 나타내는데 충분한 양이다. 이러한 효과는 적어도, 하나 이상의 증상의 개선일 수 있다. 투여되는 실제량, 및 투여의 속도 및 시간적 경과는 치료되는 것의 성질 및 중증도에 따라 달라질 것이다. 치료의 처방, 예를 들어, 투약량에 대한 결정은 일반 개업의 및 그 밖의 다른 의사의 책임 하에 있다.

[2118] 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 다른 치료와 함께, 치료될 상태에 따라 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 치료 및 치료법의 예로는 화학요법 (예를 들어, 화학요법제와 같은 약물을 포함하는 활성 약제의 투여); 수술; 및 방사선 요법이 포함되나 이들로 제한되지 않는다.

[2119] "화학요법제"는 작용의 기전과는 관계 없이 암의 치료에 유용한 화학적 화합물이다. 화학요법제의 클래스에는 알킬화제, 항대사산물, 스핀들 독 (spindle poison) 식물 알칼로이드, 세포독성/항종양 항생제, 토포이소머라제 억제제, 항체, 감광제, 및 키나제 억제제가 포함되나 이들로 제한되지 않는다. 화학요법제에는 "표적화 요법" 및 통상적인 화학요법에서 사용되는 화합물이 포함된다.

[2120] 화학요법제의 예로는 다음이 포함된다: 에를로티닙 (erlotinib) (타르세바 (TARCEVA®), Genentech/OSI Pharm.), 도세탁셀 (탁소테레 (TAXOTERE®), Sanofi-Aventis), 5-FU (플루오로우라실, 5-플루오로우라실, CAS No. 51-21-8), 젬시타빈 (젬자르 (GEMZAR®), Lilly), PD-0325901 (CAS No. 391210-10-9, Pfizer), 시스플라틴 (시스-디아민, 디클로로플라티늄(II), CAS No. 15663-27-1), 카보플라틴 (CAS No. 41575-94-4), 파클리탁셀 (탁솔 (TAXOL®), Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), 트라스투주맙 (trastuzumab) (헤르셉틴 (HERCEPTIN®), Genentech), 테모졸로미드 (4-메틸-5-옥소-2,3,4,6,8-펜트아자비사이클로[4.3.0]노나-2,7,9-트리엔-9-카복사미드, CAS No. 85622-93-1, 테모다르 (TEMODAR®), 테모달 (TEMODAL®), Schering Plough), 타목시펜 ((Z)-2-[4-(1,2-디페닐부트-1-에닐)페녹시]-N,N-디메틸에탄아민, 놀바덱스 (NOLVADEX®), 이스투발 (ISTUBAL®), 발로덱스 (VALODEX®)), 및 독소루비신 (아드리아마이신 (ADRIAMYCIN®)), Akti-1/2, HPPD, 및 라파마이신.

[2121] 화학요법제의 추가의 예로는 다음이 포함된다: 옥살리플라틴 (엘록사틴 (ELOXATIN®), Sanofi), 보르테조미 (bortezomib) (벨케이드 (VELCADE®), Millennium Pharm.), 수텐트 (수니티닙 (SUNITINIB®), SU11248, Pfizer), 레트로졸 (페마라 (FEMARA®), Novartis), 이마티닙 메실레이트 (글리벡 (GLEEVEC®), Novartis), XL-518 (Mek 억제제, 엑셀릭시스 (Exelixis), WO 2007/044515), ARRY-886 (Mek 억제제, AZD6244, Array BioPharma, Astra Zeneca), SF-1126 (PI3K 억제제, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (PI3K 억제제, Novartis), XL-147 (PI3K 억제제, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), 플베스트란트 (파슬로덱스 (FASLODEX®), AstraZeneca), 류코보린 (폴린산), 라파마이신 (시롤리무스, 라파문 (RAPAMUNE®), Wyeth), 라파티닙 (타이커브 (TYKERB®), GSK572016, Glaxo Smith Kline), 로나파르닙 (사라사르 (SARASAR®), SCH 66336, Schering Plough), 소라페닙 (넥사바르 (NEXAVAR®), BAY43-9006, Bayer Labs), 제피티닙 (이레사 (IRESSA®), AstraZeneca), 이리노테칸 (캄프토사르 (CAMPTOSAR®), CPT-11, Pfizer), 티피파르닙 (자르네스트라 (ZARNESTRA™), Johnson & Johnson), 아브락산 (ABRAXANE™) (무-크레모포 (Cremophor-free)), 파클리탁셀의 알부민-조작된 나노입자 제제 (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, IL), 만데타닙 (rINN, ZD6474, 작티마 (ZACTIMA®), AstraZeneca), 클로람부실, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), 템시롤리무스 (토리셀 (TORISEL®), Wyeth), 파조파닙 (GlaxoSmithKline), 칸포스파미드 (텔사이타 (TELCYTA®), Telik), 티오테파 및 사이클로포스파미드 (사이톡산 (CYTOXAN®), 네오사르 (NEOSAR®)); 부설판, 임프로설판 및 피포설판과 같은 알킬 설포네이트; 벤조도파, 카보쿠온, 메트유레도파 및 유레도파와 같은 아지리딘; 알트레타딘, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르아미드 및 트리에틸로멜라민을 포함한 에틸렌이민

및 메틸라멜라민; 아세토게닌 (특히 불라타신 및 불라타시논); 캄프토테신 (합성 유사체 토포테칸을 포함); 브리오타틴; 칼리스타틴; CC-1065 (그의 아도젤레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체를 포함); 크립토피신 (특히 크립토피신 1 및 크립토피신 8); 돌라스타틴; 듀오카르마이신 (합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1을 포함); 엘뤼테로빈; 판크레티스타틴; 사르코덕티인; 스폰지스타틴; 클로람부실, 클로르나파진, 클로로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜파란, 노베티친, 페네스테린, 프레드니루스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드와 같은 질소 머스타드; 카무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 및 라니무스틴과 같은 니트로소우레아; 항생제, 예를 들어, 엔디인 항생제 (예를 들어, 칼리케아미신, 칼리케아미신 감마II, 칼리케아미신 오메가I1 [*Angew. Chem. Int'l. Ed. Engl.* (1994) 33:183-186]; 다이네미신, 다이네미신 A; 클로드로네이트와 같은 비포스포네이트; 에스페라미신뿐만 아니라 네오키노스타틴 크로모포어 및 관련 크로모프로테인 에네디인 항생제 크로모포어), 아클라시노마이신, 액티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 카라비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아자-5-옥소-L-노르류신, 모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 데옥시독소루비신, 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 네모루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신 C와 같은 미토마이신, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 유페니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 메토크세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU)과 같은 항-대사산물; 테노프테린, 메토크세이트, 프레토프테린, 트리메트렉세이트와 같은 염산 유사체; 플루다라빈, 6-머캅토피린, 티아미프린, 티오구아닌과 같은 퓨린 유사체; 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자유리딘, 카르모푸어, 사이타라빈, 디데옥시유리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록스유리딘과 같은 피리미딘 유사체; 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토락톤과 같은 안드로겐; 아미노글루테트이미드, 미토테인, 트릴로스테인과 같은 항-아드레날제 (anti-adrenals); 프롤린산과 같은 염산 보충제; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레볼린산; 에닐루라실; 암사크린; 베스트라부실; 비스안트렌; 에다트렉세이트; 데포파빈; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포르니틴; 엘립티움 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다이닌; 메이탄신 및 안사미토신과 같은 메이탄시노이드; 미토구아존; 미톡산트론; 모피단물; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 포도필린산; 2-에틸하이드라지드; 프로카바진; PSK® 폴라사카라이드 복합체 (JHS Natural Products, Eugene, OR); 라족산; 리족신; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민; 트리코테센 (특히 T-2 독소, 베라큐린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈테신; 다카바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미톨락톨; 피포브로탄; 가사이토신; 아라비노사이드 ("Ara-C"); 사이클로포스파미드; 티오테파; 6-티오구아닌; 머캅토피린; 메토크세이트; 시스플라틴 및 카보플라틴과 같은 백금 유사체; 빈블라스틴; 에토포시드 (VP-16); 이포스파미드; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈 (나벨빈 (NAVELBINE®)); 노반트론; 테니포시드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 카페시타빈 (젤로다 (XELODA®), Roche); 이반드로네이트; CPT-11; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노산과 같은 레티노이드; 및 상기한 임의 것의 약학적으로 허용되는 염, 산 및 유도체.

[2122] 또한 "화학요법제"의 정의에는 다음이 포함된다: (i) 예를 들어, 타목시펜 (놀바덱스 (NOLVADEX®))를 포함; 타목시펜 시트레이트 포함), 칼록시펜, 드롤록시펜, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤, 및 파레스톤 (FARESTON®) (토레미핀 시트레이트)을 포함하는, 항-에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 변조물질 (SERM)과 같이 종양에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 억제하는 작용을 하는 항호르몬제; (ii) 예를 들어, 4(5)-이미다졸, 아미노글루테트이미드, 메가세 (MEGASE®) (메게스트롤 아세테이트), 아로마신 (AROMASIN®) (엑세메스탄; Pfizer), 포르메스타니, 파드로졸, 리비소르 (RIVISOR®) (보로졸), 페마라 (FEMARA®) (레트로졸; Novartis), 및 아리미덱스 (ARIMIDEX®) (아나스트로졸; AstraZeneca)와 같은, 부신에서 에스트로겐 생산을 조절하는 효소 아로마타제를 억제하는 아로마타제 억제제; (iii) 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤리드 및 고세렐린뿐만 아니라 트록사시타빈 (1,3-디옥솔란 뉴클레오사이드 시토신 유사체)과 같은 항-안드로겐; (iv) MEK 억제제 (WO 2007/044515)와 같은 단백질 키나제 억제제; (v) 지질 키나제 억제제; (vi) 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 특히 비정상적인 세포 증식에 연루된 시그널링 경로에서 유전자의 발현을 억제하는 것, 예를 들어, 오블리머센 (제나센스 (GENASENSE®), Genta Inc.)와 같은 PKC-알파, Raf 및 H-Ras; (vii) VEGF 발현 억제제 (예를 들어, 안지오자임 (ANGIOZYME®)) 및 HER2 발현 억제제와 같은 리보자임; (viii) 유전자 요법 백신, 예를 들어, 알로벡틴 (ALLOVECTIN®), 류벡틴 (LEUVECTIN®) 및 백신드 (VAXID®); 프로류킨 (PROLEUKIN®) rIL-2과 같은 백신; 류르토테칸 (LURTOTECAN®); 아바렐릭스 (ABARELIX®)

rmRH와 같은 토포이소머라제 1 억제제; (ix) 베바시주맙 (아바스틴 (AVASTIN[®]), Genentech)과 같은 항-혈관형성제; 및 상기한 임의 것의 약학적으로 허용되는 염, 산 및 유도체.

[2123] "화학요법제"의 정의에는 또한 알렘투주맙 (캄패스 (Campath)), 베바시주맙 (아바스틴 (AVASTIN[®]), Genentech); 세톡시맙 (에르비투스 (ERBITUX[®]), Imclone); 파니투무맙 (벡티빅스 (VECTIBIX[®]), Amgen), 리톡시맙 (리톡산 (RITUXAN[®]), Genentech/Biogen Idec), 퍼투주맙 (옵니타그 (OMNITARG[®]), 2C4, Genentech), 트라스투주맙 (헤르셉틴 (HERCEPTIN[®]), Genentech), 토시투모맙 (벡사르 (Bexxar), Corixa), 및 항체 약물 컨쥬게이트, 켈투주맙 오조가미신 (마일로타그 (MYLOTARG[®]), Wyeth)과 같은 치료학적 항체가 포함된다.

[2124] 본 발명의 컨쥬게이트와 함께 화학요법제로서 치료적 잠재력을 갖는 인간화된 모노클로날 항체에는 다음이 포함된다: 알렘투주맙, 아폴리주맙, 아셀리주맙, 아틀리주맙, 바피뉴주맙, 베바시주맙, 비바투주맙 메르탄신, 칸투주맙 메르탄신, 세텔리주맙, 세르톨리주맙 페골, 시드푸시투주맙, 시드투주맙, 다클리주맙, 에쿨리주맙, 에팔리주맙, 에프라투주맙, 에를리주맙, 펠비주맙, 폰톨리주맙, 켈투주맙 오조가미신, 이노투주맙 오조가미신, 이필리무맙, 라베투주맙, 린투주맙, 마투주맙, 메폴리주맙, 모타비주맙, 모토비주맙, 나탈리주맙, 니모투주맙, 놀로비주맙, 누마비주맙, 오크렐리주맙, 오말리주맙, 팔리비주맙, 파스콜리주맙, 펙푸시투주맙, 펙투주맙, 퍼투주맙, 펙셀리주맙, 팔리비주맙, 라니비주맙, 레슬리비주맙, 레슬리주맙, 레시비주맙, 로벨리주맙, 루플리주맙, 시브로투주맙, 시폴리주맙, 손투주맙, 타카투주맙 테트라세탄, 타도시주맙, 탈리주맙, 테피바주맙, 토실리주맙, 토랄리주맙, 트라스투주맙, 투코투주맙 셀모류킨, 투쿠시투주맙, 우마비주맙, 유르톡사주맙, 및 비실리주맙.

[2125] 본 발명에 따르며 본 발명에 따라서 사용하기 위한 약학적 조성물은 활성 성분, 즉 컨쥬게이트 화합물 이외에 본 기술분야에서의 숙련자에게 잘 알려진 약학적으로 허용되는 부형제, 담체, 완충제, 안정화제 또는 그 밖의 다른 물질을 포함할 수 있다. 이러한 물질은 비-독성이어야 하며, 활성 성분의 효능을 저해하지 않아야 한다. 담체 또는 다른 물질의 정확한 성질은 경구적이거나 주사, 예를 들어, 피부, 피하, 또는 정맥내 주사에 의한 것일 수 있는 투여의 경로에 따라 좌우될 것이다.

[2126] 경구 투여를 위한 약학적 조성물은 정제, 캡슐제, 분말 또는 액체 형태일 수 있다. 정제는 고체 담체 또는 보조제를 포함할 수 있다. 액체 약학적 조성물은 일반적으로 물, 석유, 동물성 또는 식물성 오일, 광유 또는 합성유와 같은 액체 담체를 포함한다. 생리식염수 용액, 텍스트로즈 또는 그 밖의 다른 사카라이드 용액 또는 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 글리콜이 포함될 수 있다. 캡슐제는 젤라틴과 같은 고체 담체를 포함할 수 있다.

[2127] 정맥내, 피부 또는 피하 주사, 또는 질병 부위에서의 주사의 경우에, 활성 성분은 발열성 물질이 없고, 적합한 pH, 등장성 및 안정성을 갖는 비경구적으로 허용되는 수용액의 형태일 수 있다. 본 기술분야에서의 숙련자는 예를 들어, 염화나트륨 주사, 링거 주사, 락테이트화 링거 주사와 같은 등장성 비히클을 사용하여 적합한 용액을 잘 제조할 수 있다. 보존제, 안정화제, 완충제, 항산화제 및/또는 다른 첨가제가 필요에 따라 포함될 수 있다.

[2128] **제형**

[2129] 컨쥬게이트 화합물은 단독으로 사용될 (예를 들어, 투여될) 수 있지만, 이것은 종종 조성물 또는 제형으로 존재하는 것이 바람직하다.

[2130] 일 실시양태에서, 조성물은 본 발명에 기술된 바와 같은 컨쥬게이트 화합물, 및 약학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물 (예를 들어, 제형, 제제, 의약)이다.

[2131] 일 실시양태에서, 조성물은 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제, 보조제, 충전제, 완충제, 보존제, 항산화제, 윤활제, 안정화제, 가용화제, 계면활성제 (예를 들어, 습윤제), 차폐제, 착색제, 향미제, 및 감미제를 포함하는 (단, 이들로 제한되지 않는다) 본 기술분야에서의 숙련자에게 잘 알려진 하나 이상의 다른 약학적으로 허용되는 성분과 함께 본 발명에 기술된 바와 같은 적어도 하나의 컨쥬게이트 화합물을 포함하는 약학적 조성물이다.

[2132] 일 실시양태에서, 조성물은 추가로 다른 활성 약제, 예를 들어, 다른 치료적 또는 예방적 약제를 포함한다.

[2133] 적합한 담체, 희석제, 부형제 등은 표준 약학 텍스트에서 확인할 수 있다 [참조: 예를 들어, Handbook of Pharmaceutical Additives, 2nd Edition (eds. M. Ash and I. Ash), 2001 (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, New York, USA), Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th edition, pub. Lippincott,

Williams & Wilkins, 2000; 및 Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd edition, 1994].

- [2134] 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명에서 정의된 바와 같은 적어도 하나의 [^{11}C]-방사성 표지된 컨쥬게이트 또는 컨쥬게이트-유사 화합물을 본 기술분야에서의 숙련자에게 잘 알려진 하나 이상의 다른 약학적으로 허용되는 성분, 예를 들어, 담체, 희석제, 부형제 등과 함께 혼합시키는 것을 포함하여 약학적 조성물을 제조하는 방법에 관한 것이다. 분리된 단위 (예를 들어, 정제 등)로 제형화되는 경우에, 각각의 단위는 예정된 양 (투약량)의 활성 화합물을 함유한다.
- [2135] 본 명세서에서 사용된 것으로서 용어 "약학적으로 허용되는"은 정상적인 의학적 판단 범위 내에서, 이상적인 이익-위험 비 (benefit/risk ratio)와 균형을 이루어 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 문제가 되는 대상체 (예를 들어, 인간)의 조직과 접촉시켜 사용하는데 적합한 화합물, 성분, 물질, 조성물, 투약형 등에 관한 것이다. 각각의 담체, 희석제, 부형제 등도 또한 제형의 다른 성분들과 상용적이라는 의미에서 반드시 "허용적이어야" 한다.
- [2136] 제형은 약학 분야에서 잘 알려진 임의 방법에 의해 제조될 수 있다. 이러한 방법은 활성 화합물을 하나 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 활성 화합물을 담체 (예를 들어, 액체 담체, 미분된 고체 담체 등)와 균일하고 긴밀하게 회합하도록 한 다음에, 필요한 경우에 생성물을 성형함으로써 제조된다.
- [2137] 제형은 급방출 또는 서방출; 즉시, 지연, 정기적 (timed) 또는 지속 방출; 또는 이들의 조합을 제공하도록 제조될 수 있다.
- [2138] 비경구 투여 (예를 들어, 주사에 의함)에 적합한 제형은 활성 화합물이 용해되거나, 현탁되거나, 또는 다른 식으로 제공된 (예를 들어, 리포솜 또는 다른 미립자 내에) 수성 또는 비수성이며, 등장성이고, 무-발열성 물질인 멸균 액체 (예를 들어, 용액, 현탁액)를 포함한다. 이러한 액체는 추가로 항산화제, 완충제, 보존제, 안정화제, 정균제, 현탁화제, 농조화제, 및 제형이 계획된 수용자의 혈액 (또는 다른 적절한 체액)과 등장성이 되도록 하는 용질과 같은 그 밖의 다른 약학적으로 허용되는 성분을 함유할 수 있다. 부형제의 예로는 예를 들어, 물, 알콜, 폴리올, 글리세롤, 식물유 등이 포함된다. 이러한 제형에서 사용하기에 적합한 등장성 담체의 예로는 염화나트륨 주사, 링거 용액, 또는 락테이트화 링거 주사가 포함된다. 전형적으로, 액체 내의 활성 성분의 농도는 약 1 ng/ml 내지 약 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 예를 들어, 약 10 ng/ml 내지 약 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이다. 제형은 단위-용량 또는 다회-용량형 밀봉 용기, 예를 들어, 앰플 및 바이알 내에 제공될 수 있으며, 사용하기 직전에 단지 멸균 액체 담체, 예를 들어, 주사용수를 첨가하는 것만을 필요로 하는 동결-건조된 (동결건조) 조건에서 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.
- [2139] **투약량**
- [2140] 컨쥬게이트 화합물, 및 컨쥬게이트 화합물을 포함하는 조성물의 적절한 투약량이 환자에 따라서 달라질 수 있다는 것은 본 기술분야에서의 숙련자에 의해서 인식될 수 있을 것이다. 최적의 투약량을 결정하는 것은 일반적으로, 치료학적 이익의 수준을 모든 위험 또는 유해한 부작용에 대해서 균형이 잡히게 하는 것을 포함한다. 선택된 투약량 수준은 특정 화합물의 활성, 투여 경로, 투여 시기, 화합물의 배설률, 치료의 지속기간, 조합물 내의 그 밖의 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 상태의 중증도, 및 환자의 종, 성별, 연령, 체중, 상태, 일반적인 건강 및 이전 병력을 포함하는 (단, 이들로 제한되지 않는다) 다양한 인자에 따라 좌우될 수 있다. 화합물의 양 및 투여의 경로는 궁극적으로 의사, 수의사 또는 임상주의 판단에 의할 수 있지만, 투약량은 일반적으로, 작용 부위에서 실질적으로 위험하거나 해로운 부작용을 야기함이 없이 바람직한 효과를 달성하는 국소 농도를 이루도록 선택될 것이다.
- [2141] 투여는 치료의 과정 전체에 걸쳐서 단일 용량으로 연속적으로 또는 간헐적으로 (예를 들어, 적절한 간격으로 분할된 용량으로) 이루어질 수 있다. 가장 효과적인 투여의 수단 및 투약량을 결정하는 방법은 본 기술분야에서의 숙련자에게 잘 알려져 있으며, 치료에 사용된 제형, 치료의 목적, 치료될 표적 세포(들), 및 치료될 대상체에 따라 달라질 것이다. 단일 또는 수회 투여는 치료하는 의사, 수의사 또는 임상주의에 의해서 선택되는 용량 수준 및 패턴으로 수행될 수 있다.
- [2142] 일반적으로, 활성 화합물의 적합한 용량은 1일에 대상체의 체중 킬로그램당 약 100 ng 내지 약 25 mg (더욱 전형적으로 약 1 μg 내지 약 10 mg)의 범위이다. 활성 화합물이 염, 에스테르, 아마이드, 프로드럭 등인 경우에, 투여되는 양은 모화합물을 기준으로 계산되며, 따라서 사용되는 실증량은 비례해서 증가한다.

- [2143] 일 실시양태에서, 활성 화합물은 다음의 투약 계획에 따라 인간 환자에게 투여된다: 약 100 mg, 1일 3 회.
- [2144] 일 실시양태에서, 활성 화합물은 다음의 투약 계획에 따라 인간 환자에게 투여된다: 약 150 mg, 1일 2 회.
- [2145] 일 실시양태에서, 활성 화합물은 다음의 투약 계획에 따라 인간 환자에게 투여된다: 약 200 mg, 1일 2 회.
- [2146] 그러나, 일 실시양태에서 컨쥬게이트 화합물은 다음의 투약 계획에 따라 인간 환자에게 투여된다: 약 50 또는 약 75 mg, 1일 3 또는 4 회.
- [2147] 일 실시양태에서, 컨쥬게이트 화합물은 다음의 투약 계획에 따라 인간 환자에게 투여된다: 약 100 또는 약 125 mg, 1일 2 회.
- [2148] 상술한 투약량은 컨쥬게이트 (PBD 부분 및 항체에 대한 링커를 포함)에 대해서, 또는 제공된 PBD 화합물의 유효량, 예를 들어, 링커의 분해 후에 방출될 수 있는 화합물의 양에 대해서 적용할 수 있다.
- [2149] 질환의 예방 또는 치료를 위해서, 본 발명의 ADC의 적절한 투약량은 상기 정의된 바와 같은 치료될 질환의 타입, 질환의 중증도 및 과정, 분자가 예방 또는 치료 목적으로 투여되는지 여부, 선행 치료법, 항체에 대한 환자의 임상력 및 반응, 및 주치의의 판단에 따라 좌우될 것이다. 분자는 적합하게는 한꺼번에 또는 일련의 치료에 걸쳐서 환자에게 투여된다. 질환의 타입 및 중증도에 따라서 약 1 $\mu\text{g/kg}$ 내지 15 mg/kg (예를 들어, 0.1-20 mg/kg)의 분자가 예를 들어, 하나 이상의 별도의 투여에 의해서든, 또는 연속 주입에 의해서든, 환자에게 투여하기 위한 일차 후보 투약량이다. 전형적인 1일 투약량은 상기 언급된 인자들에 따라서 약 1 $\mu\text{g/kg}$ 내지 100 mg/kg 또는 그 이상의 범위일 것이다. 환자에게 투여될 ADC의 예시적인 투약량은 환자의 체중 kg당 약 0.1 내지 약 10 mg/kg의 범위이다. 수 일 또는 그 이상에 걸친 반복 투여의 경우에, 상태에 따라 치료는 질병 증상의 원하는 억제가 일어날 때까지 지속된다. 예시적인 투약 계획은 약 4 mg/kg의 초기 부하 용량에 이어서 ADC를 1 주일, 2 주일 또는 3 주일마다 추가의 용량으로 투여하는 과정을 포함한다. 그 밖의 다른 투약 계획도 유용할 수 있다. 이러한 치료법의 진행은 통상적인 기술 및 시험방법에 의해서 쉽게 모니터링된다.
- [2150] **치료**
- [2151] 상태를 치료하는 것과 관련하여 본 명세서에서 사용된 용어 "치료"는 일반적으로 인간 또는 동물 (예를 들어, 수의과 분야에서)의 치료 및 치료법에 관한 것이며, 여기에서 일부의 바람직한 치료학적 효과, 예를 들어, 상태의 진행의 억제가 달성되고, 진행 속도의 감소, 진행 속도의 중단, 상태의 회귀, 상태의 개선, 및 상태의 치유를 포함한다. 예방적 수단 (즉, 예방, 방지)으로서의 치료가 또한 포함된다.
- [2152] 본 명세서에서 사용된 것으로서 용어 "치료적 유효량"은 바람직한 치료 계획에 따라 투여되는 경우에 일부의 바람직한 치료학적 효과를 제공하는데 효과적이며, 이상적인 이익/위험 비에 적합한 활성 화합물, 또는 활성 화합물을 포함하는 물질, 조성물 또는 투약형의 양에 관한 것이다.
- [2153] 마찬가지로, 본 명세서에서 사용된 것으로서 용어 "예방적 유효량"은 바람직한 치료 계획에 따라 투여되는 경우에 일부의 바람직한 예방 효과를 제공하는데 효과적이며, 이상적인 이익/위험 비에 적합한 활성 화합물, 또는 활성 화합물을 포함하는 물질, 조성물 또는 투약형의 양에 관한 것이다.
- [2154] **항체 약물 컨쥬게이트의 제조**
- [2155] 항체 약물 컨쥬게이트는 다음을 포함하여, 본 기술분야에서의 숙련자에게 공지된 유기 화학, 반응, 조건 및 시약을 사용하는 다수의 경로에 의해서 제조될 수 있다: (1) 공유 결합을 통해서 항체-링커 중간체 Ab-L을 형성시키기 위한 항체의 친핵성 그룹과 2가 링커 시약의 반응에 이어서 활성화된 약물 부분 시약과의 반응; 및 (2) 공유 결합을 통해서 약물-링커 시약 D-L을 형성시키기 위한 약물 부분 시약과 링커 시약의 반응에 이어서 항체의 친핵성 그룹과의 반응. 컨쥬게이션 방법 (1) 및 (2)는 본 발명의 항체-약물 컨쥬게이트를 제조하기 위한 다양한 항체 및 링커와 함께 사용될 수 있다.
- [2156] 항체 상의 친핵성 그룹에는 측쇄 티올 그룹, 예를 들어, 시스테인이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 티올 그룹은 친핵성이며, 본 발명의 경우와 같은 링커 부분 상의 친전자성 그룹들과의 공유결합을 형성하도록 반응할 수 있다. 특정 항체는 환원가능한 쇠간 디설파이드, 즉 시스테인 브릿지를 갖는다. 항체는 DTT (클리랜드 (Cleland) 시약, 디티오프레이톨) 또는 TCEP [트리스(2-카복시에틸)포스핀 하이드로클로라이드; Getz et al (1999) Anal. Biochem. Vol 273:73-80; Soltec Ventures, Beverly, MA]와 같은 환원제로 처리함으로써 링커 시약과의 컨쥬게이션에 대해서 반응성으로 만들 수 있다. 따라서, 각각의 시스테인 디설파이드 브릿지는 이론적으로 2개의 반응성 티올 친핵체를 형성할 것이다. 추가의 친핵성 그룹은 아민을 티올로 전환시키는 라이신과 2-이

미노티올란 (트라우트 (Traut) 시약)과의 반응을 통해서 항체 내에 도입될 수 있다.

[2157] **대상체/환자**

[2158] 대상체/환자는 동물, 포유동물, 태반 포유동물, 유대류 포유동물 (예를 들어, 캥거루, wombats), 단공류 동물 (예를 들어, 오리너구리 (duckbilled platypus)), 설치류 (예를 들어, 기니아피그, 햄스터, 랫트, 마우스), 쫓과 동물 (예를 들어, 마우스), 토끼목 포유동물 (예를 들어, 토끼), 조류 (예를 들어, 새), 개과 동물 (예를 들어, 개), 고양이과 동물 (예를 들어, 고양이), 말류 (예를 들어, 말), 돼지류 (예를 들어, 돼지), 양류 (예를 들어, 양), 소류 (예를 들어, 소), 영장류, 유인원류 (예를 들어, 원숭이 또는 유인원), 원숭이 (예를 들어, 명주원숭이 (marmoset), 개코원숭이 (baboon)), 유인원류 (예를 들어, 고릴라, 침팬지, 오랑우탄, 긴팔원숭이 (gibbon)), 또는 인간일 수 있다.

[2159] 또한, 대상체/환자는 발육 중인 그의 모든 형태, 예를 들어, 태아일 수 있다. 한가지 바람직한 실시양태에서, 대상체/환자는 인간이다.

[2160] 일 실시양태에서, 환자는 각각의 환자가 세포의 표면 상에 $\alpha_v\beta_6$ 인테그린을 갖는 종양이 있는 집단이다.

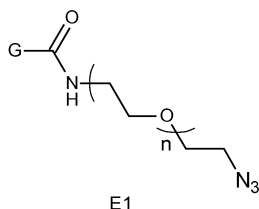
[2161] **합성**

[2162] 화학식 A의 컨쥬게이트는 상응하는 화학식 B의 약물-링커 화합물을 적절한 조건 하에서 세포 결합제와 반응시켜 합성할 수 있다. 따라서, Y가 화학식 A1의 것인 컨쥬게이트는 Y^L 이 화학식 B1의 것인 약물-링커 화합물로부터 합성될 수 있다. Y가 화학식 A2의 것인 컨쥬게이트는 Y^L 이 화학식 B2의 것인 약물-링커 화합물로부터 합성될 수 있다. Y가 화학식 A3의 것인 컨쥬게이트는 Y^L 이 화학식 B3의 것인 약물-링커 화합물로부터 합성될 수 있다.

[2163] 상술된 조건은 약물-링커 화합물과 세포 결합제 사이에 형성된 결합의 형태에 따라 달라질 것이며, 이는 자체로 세포 결합제 상의 결합 부위 특성을 반영할 것이다.

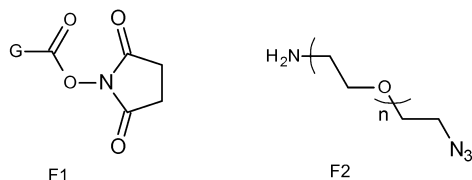
[2164] 화학식 B의 약물-링커 화합물은 상응하는 화학식 C의 화합물로부터 합성될 수 있다.

[2165] Y^L 이 화학식 B1의 것인 약물-링커 화합물은 Y^C 가 화학식 C1의 것인 화합물을 적절한 용매 중에서 화학식 E1의 화합물과 반응시켜 합성할 수 있다:



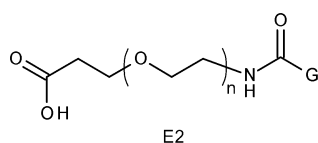
[2166]

[2167] 화학식 E1의 화합물은 하기 식 F1 및 F2의 화합물의 반응으로 동일계에서 형성될 수 있다:



[2168]

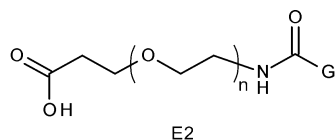
[2169] Y^L 이 화학식 B2의 것인 약물-링커 화합물은 Y^C 가 화학식 C2의 것인 화합물을 적절한 용매 중에서 아마이드 커플링 시약의 존재 하에 화학식 E2의 화합물과 반응시켜 합성할 수 있다:



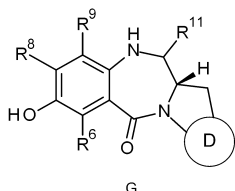
[2170]

[2171] Y^L 이 화학식 B3의 것인 약물-링커 화합물은 Y^C 가 화학식 C3의 것인 화합물을 적절한 용매 중에서 아마이드 커플링

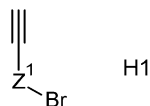
시약의 존재 하에 화학식 E2의 화합물과 반응시켜 합성할 수 있다:



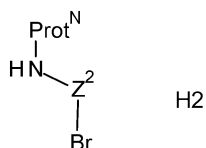
화학식 C의 화합물은 상응하는 화학식 G의 화합물로부터 제조될 수 있다:



Y^C 가 화학식 C1의 것인 화학식 C의 화합물은 화학식 G의 화합물을 테트라부틸암모늄 요오다이드 및 탄산칼륨의 존재 하에 화학식 H1의 화합물과 반응시켜 합성할 수 있다:



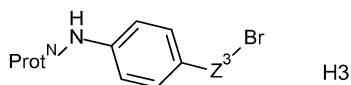
Y^C 가 화학식 C2의 것인 화학식 C의 화합물은 화학식 G의 화합물을 테트라부틸암모늄 요오다이드 및 탄산칼륨의 존재 하에 화학식 H2의 화합물과 반응시킨 후, 아민을 표준 조건 하에 탈보호하여 합성할 수 있다:



상기 식에서, $Prot^N$ 은 아민 보호 그룹, 예컨대 Alloc이다.

보호 그룹은 화합물 중의 임의의 다른 보호 그룹에 대해 직교여야 한다.

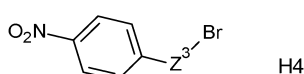
Y^C 가 화학식 C3의 것인 화학식 C의 화합물은 화학식 G의 화합물을 테트라부틸암모늄 요오다이드 및 탄산칼륨의 존재 하에 화학식 H3의 화합물과 반응시킨 후, 아민을 표준 조건 하에 탈보호하여 합성할 수 있다:



상기 식에서, $Prot^N$ 은 아민 보호 그룹, 예컨대 Alloc이다.

보호 그룹은 화합물 중의 임의의 다른 보호 그룹에 대해 직교여야 한다.

선택적으로, Y^C 가 화학식 C3의 것인 화학식 C의 화합물은 화학식 G의 화합물을 테트라부틸암모늄 요오다이드 및 탄산칼륨의 존재 하에 화학식 H4의 화합물과 반응시킨 후, 니트로 그룹을 표준 조건 하에 탈보호하여 합성할 수 있다:



하나의 PBD 부분을 함유한 화학식 G의 화합물은 본원에 참고로 인용되는 WO 2005/085259호의 개시, 및 특히 31 내지 39 면에서의 설명에 따라 합성할 수 있다. 2012년 10월 12일 출원되어 함께 계류중인 PCT/EP2012/070232호의 교시가 또한 참조된다.

[2188] 2개의 이민 부분을 함유한 PBD 화합물의 합성이 본원에 참고로 인용되는 하기 문헌에 광범위하게 검토되었다:

[2189] a) WO 00/12508 (14 - 30 면);

[2190] b) WO 2005/023814 (3 - 10 면);

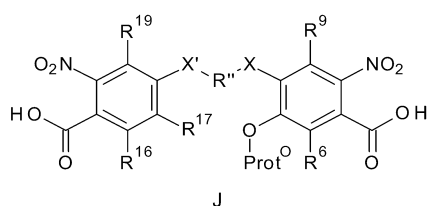
[2191] c) WO 2004/043963 (28 - 29 면);

[2192] d) WO 2005/085251 (30 - 39 면); 및

[2193] e) WO 2011/130598 (126 - 150 면).

[2194] 상술된 WO 2005/085259호의 개시는 또한 2개의 PBD 부분을 함유한 화학식 G의 화합물의 합성에 관한다. 여기에 개시된 합성 방법은 C7에서 직교적으로 보호된 하이드록실 그룹 (즉, 반응식 4에서 그룹 R^A)을 포함하도록 수정될 수 있다.

[2195] 선택적으로, 화학식 G의 화합물은 화학식 J의 다이머 코어로부터 출발하여 상기 참조문헌에 기술된 바와 같이 합성될 수 있다:



[2196]

[2197] 상기 식에서, Prot⁰는 하이드록실 보호 그룹이다.

[2198] 상기 화학식 J의 화합물은 본 출원의 실시예에서 유사한 방법으로 제조될 수 있다.

[2199] 이민 보호 그룹

[2200] 이민 보호 그룹은 당 업계에 주지되어 있다. 적합한 보호 그룹은 [Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, John Wiley & Sons, 2007 (ISBN 978-0-471-69754-1), pages 696-871]에 기술된 것이 특히 참조된다.

[2201] 하이드록실 보호 그룹

[2202] 하이드록실 보호 그룹은 당 업계에 주지되어 있다. 적합한 보호 그룹은 [Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, John Wiley & Sons, 2007 (ISBN 978-0-471-69754-1), pages 16-298]에 기술된 것이 특히 참조된다.

[2203] 일반적인 실험 방법

[2204] 반응 진행은 알루미늄 플레이트에서 형광 지시제와 함께 Merck Kieselgel 60 F254 실리카겔을 사용하여 박층 크로마토그래피 (TLC)에 의해 모니터링하였다. TLC의 시각화는 달리 언급이 없으면 UV 광 또는 요오드 증기로 달성하였다. 플래쉬 크로마토그래피는 Merck Kieselgel 60 F254 실리카겔을 사용하여 수행하였다. 추출 및 크로마토그래피 용매는 Fisher Scientific, U.K.로부터 구입하여 정제없이 사용하였다. 모든 시약들은 Aldrich, VWR, 및 Combi Blocks로부터 구입하였다.

[2205] ¹H 및 ¹³C NMR 스펙트럼은 Bruker Avance NMR 분광계를 사용하여 획득하였다. 커플링 상수는 헤르츠 (Hz)로 제공되었다. 화학적 이동은 테트라메틸실란으로부터 ppm 다운필드로 기록되었다. 스핀 다중성은 s (단일선), bs (브로드한 단일선), d (이중선), t (삼중선), q (사중선), p (오중선), 및 m (다중선)으로 표시된다.

[2206] LC/MS 방법 1 (달리 언급되지 않는 경우 디폴트)

[2207] HPLC (Waters Alliance 2695)를 물 (A) (포름산 0.1%) 및 아세토니트릴 (B) (포름산 0.1%)의 이동상을 이용하여 수행시켰다. 구배: 초기 조성 5% B를 1.0 분간 유지한 다음, 3 분간 5% B에서 95% B로 증가시켰다. 상기 조성을 95% B에서 0.1 분동안 유지한 다음, 0.03 분내에 5% B로 되돌리고, 0.87 분 동안 그대로 유지하였다. 총 구배 주행 시간은 5 분이었다.

[2208] 유속은 3.0 mL/분이며, 400 μ L를 제로 사적 티피스 (zero dead volume tee piece)를 경유하여 분할시켜 이것을 질량 분광계 내로 통과시킨다. 파장 검출 범위: 220 내지 400 nm. 기능 타입: 다이오드 어레이 (535 scans). 칼럼: Phenomenex Onyx Monolithic C18 50 x 4.60 mm.

[2209] LC/MS 방법 2

[2210] HPLC (Waters Alliance 2695)를 물 (A) (포름산 0.1%) 및 아세트니트릴 (B) (포름산 0.1%)의 이동상을 이용하여 수행시켰다. 구배: 초기 조성 5% B를 1.0 분간 유지시킨 다음, 2.5 분간 5% B에서 95% B로 증가시켰다. 상기 조성을 95% B에서 0.5 분동안 유지시킨 다음, 0.1 분내에 5% B로 되돌리고, 0.9 분동안 그대로 유지하였다. 총 구배 주행 시간은 5 분이였다.

[2211] 유속은 3.0 mL/분이며, 400 μ L를 제로 사적 티피스 (zero dead volume tee piece)를 경유하여 분할시켜 이것을 질량 분광계 내로 통과시킨다. 파장 검출 범위: 220 내지 400 nm. 기능 타입: 다이오드 어레이 (535 scans). 칼럼: Phenomenex Onyx Monolithic C18 50 x 4.60 mm.

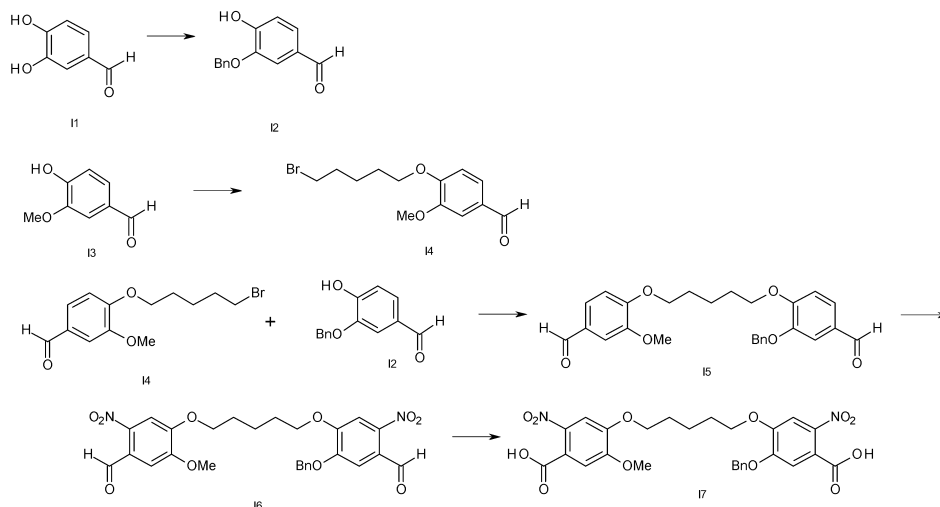
[2212] LC/MS 방법 3

[2213] HPLC (Shimadzu LCMS-2020)를 물 (A) (포름산 0.1%) 및 아세트니트릴 (B) (포름산 0.1%)의 이동상을 이용하여 수행시켰다. 구배: 초기 조성 5% B를 0.25 분간 유지시킨 다음, 2 분간 5% B에서 100% B로 증가시켰다. 상기 조성을 100% B에서 0.50 분동안 유지시킨 다음, 0.05 분내에 5% B로 되돌리고, 0.05 분동안 그대로 유지하였다. 총 구배 주행 시간은 3 분이였다.

[2214] 유속은 0.8 mL/분이다. 파장 검출 범위: 220 내지 400 nm. 칼럼: Waters Aquity UPLC BEH Shield RP18 1.7 μ m 2.1 x 50 mm.

[2215] 주요 중간체의 합성

[2216] (a) 5-(벤질옥시)-4-((5-(4-카복시-2-메톡시-5-니트로페녹시)펜틸)옥시)-2-니트로벤조산 (I7)



[2217]

[2218] (i) 3-(벤질옥시)-4-하이드록시벤즈알데히드 (I2)

[2219] 수소화나트륨 (51.2 g, 1.27 mol, 2.2 eq)을 삼구 플라스크에서 헥산으로 2회 행구고, 무수 DMSO (800 mL)를 첨가하였다. 플라스크를 실온에서 수조에 두었다. 건조 DMSO (160 mL) 중 3,4-디하이드록시벤즈알데히드 I1 (80 g, 579.2 mmol)의 용액을 부가 깔때기를 통해 40 분간 적가하고, 반응 혼합물을 30 분동안 아르곤 하에 교반하였다. 적가 동안 상당한 수소 가스가 발생하여 탈지면으로 방출시키고, 염화칼슘을 하나의 구를 통해 주입하였다. 벤질 브로마이드 (68.8 mL, 579.2 mmol, 1 eq)를 적가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 열음에 붓고, pH가 산으로 될 때까지 HCl (1M)로 퀀칭한 다음, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 황산마그네슘에서 건조한 후, 여과하고, 과량의 용매를 감압 하에 회전 증발로 제거하였다. 생성된 잔사를 순수한 디클로로메탄과 실리카 패드에 적용하였다. 생성된 물질을 최소한의 헥산중 디클로로메탄으로 침전시켰다. 생성된 백색 침전을 여과하고, 건조하여 목적 화합물 (80.7 g, 60% 수율)을 수득하였다. LC/MS (방법 3) 1.43 분 (이온화 없음). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.81 (s, 1H), 7.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 7H),

7.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.17 (s, 2H).

[2220] (ii) 4-((5-브로모펜틸)옥시)-3-메톡시벤즈알데히드 (I4)

[2221] 바닐린 I3 (50 g, 328 mmol)을 아세톤 (1 L)에 용해시켰다. 디브로모펜탄 (227 g, 985 mmol, 3 eq) 및 탄산칼륨 (68 g, 492 mmol, 1.5 eq)을 첨가하였다. 슬러리를 65°C로 가온하고, 2 시간동안 교반한 후 80°C에서 30 분 동안 교반하였다. 생성된 탄산칼륨을 여과하고, 과량의 용매를 감압 하에 회전 증발로 제거하였다. 생성된 잔사를 실리카 패드 (헥산중 7.5% EtOAc (4 L), 이어 헥산중 10% EtOAc (1 L) 및 헥산중 25% EtOAc)에 적용하여 백색 고체 (53.7 g, 54% 수율)를 수득하였다. LC/MS (방법 3) 1.63 분 (ES+) m/z (상대 강도) 302.53 ($[M + H]^+$, 100). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.83 (s, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.10 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.43 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.92 (m, 4H), 1.64 (tt, $J = 9.7, 6.2$ Hz, 2H).

[2222] (iii) 3-(벤질옥시)-4-((5-(4-포르밀-2-에톡시페녹시)펜틸)옥시)벤즈알데히드 (I5)

[2223] 4-((5-브로모펜틸)옥시)-3-메톡시벤즈알데히드 I4 (40.0 g, 132.81 mmol, 1 eq) 및 3-(벤질옥시)-4-하이드록시벤즈알데히드 I2 (30.3 g, 132.81 mmol, 1 eq)를 디메틸포름아미드 (200 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (13.8 g, 99.61 mmol, 0.75 eq) 및 테트라부틸암모늄 요오다이드 (4.9 g, 13.28 mmol, 0.1 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C로 가온하고, 12 시간동안 교반하였다. 생성된 탄산칼륨을 여과하고, 과량의 용매를 감압 하에 회전 증발로 제거하였다. 생성된 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물, 1N NaOH, 1N HCl, 물 및 염수로 차례로 세척하였다. 유기상을 황산마그네슘에서 건조한 후, 여과하고, 과량의 용매를 감압 하에 회전 증발로 제거하여 목적 화합물 (75 g, 정량적 수율)을 밝은 황색 오일로 수득하였다. LC/MS (방법 3) 1.77 분 (ES+) m/z (상대 강도) 449.15 $[M + H]^+$, 471.25 $[M + Na]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.83 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.46 (dd, $J = 3.1, 1.4$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 7.41 (dd, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.30 (dd, $J = 5.0, 3.6$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.13 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.09 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.01 - 1.89 (m, 4H), 1.77 - 1.64 (m, 2H).

[2224] (iv) 5-(벤질옥시)-4-((5-(4-포르밀-2-메톡시-5-니트로페녹시)펜틸)옥시)-2-니트로벤즈알데히드 (I6)

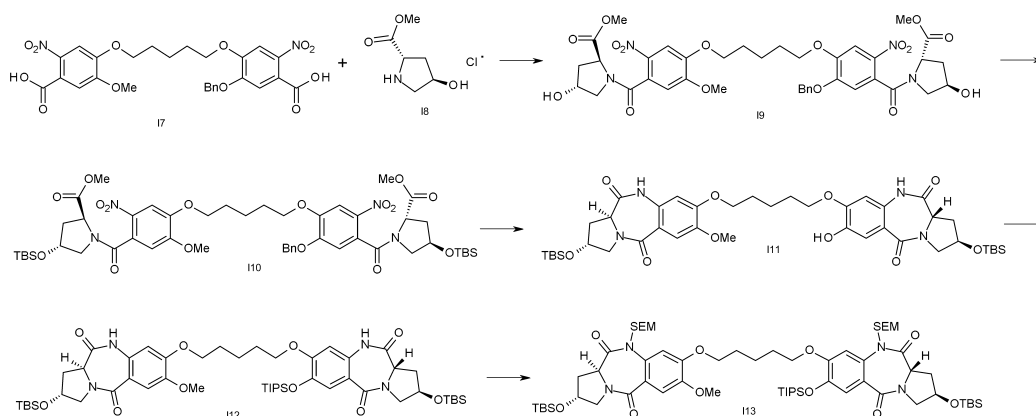
[2225] 3-(벤질옥시)-4-((5-(4-포르밀-2-에톡시페녹시)펜틸)옥시)벤즈알데히드 I5 (30 g, 66.40 mmol)를 디클로로메탄 (60 mL)에 용해시키고, 0°C에서 질산 (68%, 60 mL)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 20 분동안 교반하고 실온에서 3 시간동안 교반한 후, 냉수를 첨가하였다. 형성된 침전을 여과하고, 물로 세척하였다. 백색 고체를 진공 건조하였다. 42 g의 백색 고체를 수득하였다 (잔류하는 물 때문에 수율은 100% 초과). LC/MS (방법 3) 1.88 분, 이온화 없음. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.44 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.46 - 7.30 (m, 6H), 5.25 (s, 2H), 4.20 (dd, $J = 12.2, 5.9$ Hz, 2H), 4.13 (dd, $J = 15.1, 8.7$ Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.01 (dt, $J = 14.1, 6.4$ Hz, 4H), 1.80 - 1.65 (m, 2H).

[2226] (v) 5-(벤질옥시)-4-((5-(4-카복시-2-메톡시-5-니트로페녹시)펜틸)옥시)-2-니트로벤조산 (I7)

[2227] 물 (250 mL) 중 아염소산나트륨 (35.3 g, 390 mmol, 5 eq) 및 인산나트륨 (26.2 g, 218.4 mmol, 2.8 eq)의 용액을 THF (200 mL) 중 5-(벤질옥시)-4-((5-(4-포르밀-2-메톡시-5-니트로페녹시)펜틸)옥시)-2-니트로벤즈알데히드 I6 (42 g, 78 mmol)의 용액에 첨가하였다. 과산화수소 (60%, 103 mL, 2.18 mol, 28 eq)를 신속히 첨가하였다. 30 분 후, 반응물을 1N HCl로 퀀칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 2회 세척하고, 황산마그네슘에서 건조한 후, 여과한 다음, 과량의 용매를 감압 하에 회전 증발로 제거하였다. 생성된 잔사를 최소한의 디클로로메탄에 용해시키고, 에테르로 석출하였다. 담황색 고체 (26 g, 58%)를 여과하고, 에테르로 세척한 뒤, 다음 단계에 미정제물로 사용하였다.

[2228] LC/MS (방법 3) 1.69 분 (ES+) m/z (상대 강도) 569.35 $[M + H]^+$.

[2229] (b) (2R,11aS)-2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-8-((5-(((2R,11aS)-2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5,11-디옥소-7-((트리이소프로필실릴)옥시)-10-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2,3,5,10,11,11a-헥사하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-8-일)옥시)펜틸)옥시)-7-메톡시-10-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2,3-디하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-5,11(10H,11aH)-디온 (I13)



[2230]

[2231]

(i) (2*S*,4*R*)-메틸 1-(4-((5-(2-(벤질옥시)-4-((2*S*,4*R*)-4-하이드록시-2-(메톡시카보닐)피롤리딘-1-카보닐)-5-니트로페녹시)펜틸)옥시)-5-메톡시-2-니트로벤조일)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실레이트 (I9)

[2232]

옥살릴 클로라이드 (7.6 mL, 89.92 mmol, 3 eq)를 디클로로메탄 (150 mL) 및 DMF (2 mL) 중 I7 (17.1 g, 29.97 mmol)의 용액에 첨가하였다. 20 분 후 용매를 감압 하에 회전 증발로 제거하고, 최소한의 디클로로메탄을 첨가하여 미정제물을 용해시킨 다음, 디에틸 에테르와 연마하였다. 형성된 황색 고체를 여과하고, -40℃에서 디클로로메탄 (100 mL) 중 I8 (13.6 g, 74.93 mmol, 2.5 eq) 및 트리에틸아민 (20.92 mL, 149.87 mmol, 5eq)의 용액에 조금씩 첨가하였다. 수 분후 반응이 완료되었다. 용매를 감압 하에 회전 증발로 제거하고, 생성된 잔사를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔; hexanone 50% 에틸 아세테이트 - 100% 에틸 아세테이트로 모노 부가 생성물 수집, 이어 디클로로메탄중 5% - 20% 메탄올)에 적용하였다. 순수한 분획을 수집하고 모은 다음, 과량의 용리제를 감압 하에 회전 증발로 제거하여 생성물 (15 g, 3 단계에 걸쳐 61%)을 수득하였다. LC/MS (방법 3) 1.47 분 (ES+) m/z (상대 강도) 825.45 ($[M + H]^+$, 100). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.45 - 7.27 (m, 5H), 6.89 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.85 - 4.74 (m, 2H), 4.40 (d, J = 20.3 Hz, 2H), 4.21 - 4.02 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.53 - 3.41 (m, 2H), 3.13 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.79 - 2.72 (m, J = 4.3 Hz, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.42 - 2.32 (m, 2H), 2.21 - 2.06 (m, J = 11.3 Hz, 2H), 2.02 - 1.89 (m, 4H), 1.76 - 1.65 (m, 2H).

[2233]

(ii) (2*S*,4*R*)-메틸 1-(4-((5-(2-(벤질옥시)-4-((2*S*,4*R*)-4-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(메톡시카보닐)피롤리딘-1-카보닐)-5-니트로페녹시)펜틸)옥시)-5-메톡시-2-니트로벤조일)-4-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-2-카복실레이트 (I10)

[2234]

I9 (14 g, 16.97 mmol), *tert*-부틸디메틸실릴 클로라이드 (12.8 g, 84.87 mmol, 5 eq) 및 이미다졸 (13.9 g, 203.64 mmol, 12 eq)을 120℃에서 함께 용융시켰다. 30 분 후 반응이 완료되었다. 생성된 잔사를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔; hexanone 10% 에틸 아세테이트 - 100% 에틸 아세테이트)에 적용하였다. 순수한 분획을 수집하고 모은 다음, 과량의 용리제를 감압 하에 회전 증발로 제거하여 생성물 (17 g, 정량적)을 수득하였다. LC/MS (방법 3) 2.17 min. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 5H), 6.87 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.17 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.73 - 7.79 (m, 2H), 4.45 - 4.34 (m, 2H), 4.32 - 4.10 (m, 2H), 4.09 - 4.00 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.48 - 3.41 (m, 1H), 3.29 (dd, J = 10.3, 4.6 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 2H), 2.96 (dd, J = 10.2, 2.8 Hz, 2H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 2.19 - 2.05 (m, 2H), 2.00 - 1.88 (m, 4H), 1.74 - 1.66 (m, 2H), 0.82 (s, 18H), 0.02 (d, J = 1.1 Hz, 6H), -0.03 (d, J = 5.5 Hz, 6H).

[2235]

(iii) (2*R*,11*aS*)-2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-8-((5-(((2*R*,11*aS*)-2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-7-하이드록시-5,11-디옥소-2,3,5,10,11,11*a*-hexahydro-1*H*-benzo[*e*]피롤로[1,2-*a*][1,4]디아제핀-8-일)옥시)펜틸)옥시)-7-메톡시-2,3-디하이드로-1*H*-benzo[*e*]피롤로[1,2-*a*][1,4]디아제핀-5,11(10*H*,11*aH*)-디온 (I11)

[2236]

암모늄 포르메이트 (106 g, 168 mmol, 10 eq)를 에탄올 (500 mL) 중 I10 (17.7 g, 16.80 mmol)의 용액에 첨가하였다. 탄소상 팔라듐 (1.8 g, 10%)을 에틸 아세테이트로 습윤시키고, 반응 혼합물에 첨가하였다. 용액을 70℃로 가온하였다. 20 분 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 용매를 회전 증발로 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시켜 포화 수성 염화암모늄 및 염수로 세척하고, 황산마

그네슘에서 건조한 후; 여과하고, 과량의 용매를 감압 하에 회전 증발로 제거하여 목적 화합물 (13.9 g, 98%)을 황색 검으로부터 수득하였다.

[2237] LC/MS (방법 3) 1.91 분, (ES+) m/z (상대 강도) 839.35 ($[M + H]^+$, 100).

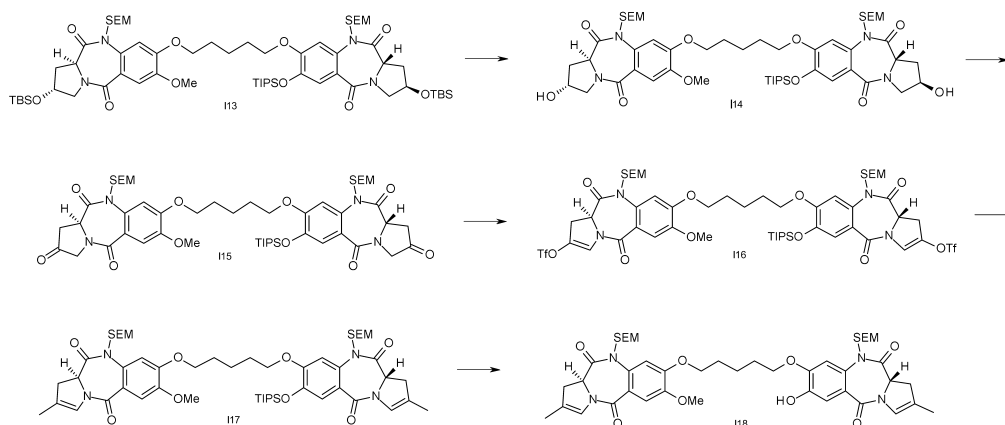
[2238] (iv) (2R,11aS)-2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-8-((5-(((2R,11aS)-2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5,11-디옥소-7-((트리이소프로필실릴)옥시)-2,3,5,10,11,11a-헥사하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-8-일)옥시)펜틸)옥시)-7-메톡시-2,3-디하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-5,11(10H,11aH)-디온 (I12)

[2239] I11 (13.9 g, 16.56 mmol), 트리이소프로필실릴 클로라이드 (3.6 mL, 18.36 mmol, 1.1 eq) 및 이미다졸 (3.4 g, 49.94 mmol, 3 eq)을 120°C에서 함께 용융시켰다. 30 분 후 반응이 완료되었다. 생성된 잔사를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔; 헥산중 10% 에틸 아세테이트 - 100% 에틸 아세테이트)에 적용하였다. 순수한 분획을 수집하고 모은 다음, 과량의 용리제를 감압 하에 회전 증발로 제거하여 생성물 (15.4 g, 93%)을 수득하였다. LC/MS (방법 3) 2.31 분, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.81 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.54 - 4.43 (m, 2H), 4.17 (dt, J = 7.6, 3.8 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.73 - 3.58 (m, 4H), 2.84 - 2.76 (m, 2H), 2.09 - 1.96 (m, 1H), 1.92 - 1.85 (m, 4H), 1.68 - 1.62 (m, 2H), 1.31 - 1.17 (m, 3H), 1.08 (d, J = 2.5 Hz, 9H), 1.06 (d, J = 2.5 Hz, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.06 (s, 6H), 0.07 (s, 6H).

[2240] (v) (2R,11aS)-2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-8-((5-(((2R,11aS)-2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5,11-디옥소-7-((트리이소프로필실릴)옥시)-10-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2,3,5,10,11,11a-헥사하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-8-일)옥시)펜틸)옥시)-7-메톡시-10-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2,3-디하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-5,11(10H,11aH)-디온 (I13)

[2241] I12 (15.4 g, 15.74 mmol)를 건조 테트라하이드로푸란 (250 mL)에 용해시키고, -30°C로 냉각하였다 (드라이아이스/아세톤). 이어 n-부틸리튬 (29 mL, 46.41 mmol, 3 eq)을 적가하고, 반응 혼합물을 -30°C에서 1 시간동안 교반하였다. 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드 (8.2 mL, 46.41 mmol, 3 eq)를 적가하고, 냉각조를 제거하였다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 12 시간동안 교반하고, 용매를 회전 증발로 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물 및 염수로 세척한 후, 황산마그네슘에서 건조한 다음; 여과하고, 과량의 용매를 감압 하에 회전 증발로 제거하여 목적 화합물을 황색 오일로 수득하고, 다음 단계에 미정제물로 사용하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.49 (dd, J = 10.0, 1.8 Hz, 2H), 4.64 (dd, J = 9.9, 7.5 Hz, 2H), 4.56 (dt, J = 8.9, 5.7 Hz, 2H), 4.21 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 2H), 4.09 - 3.93 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.82 - 3.61 (m, 6H), 3.61 - 3.50 (m, 2H), 2.90 - 2.76 (m, 2H), 2.03 - 1.97 (m, 2H), 1.97 - 1.86 (m, 4H), 1.75 - 1.64 (m, 2H), 1.34 - 1.19 (m, 3H), 1.10 (d, J = 2.7 Hz, 9H), 1.08 (d, J = 2.7 Hz, 9H), 0.96 (ddd, J = 9.1, 6.9, 2.0 Hz, 4H), 0.86 (d, J = 2.9 Hz, 9H), 0.85 (d, J = 2.9 Hz, 9H), 0.09 (s, 6H), 0.07 (s, 6H), 0.01 (d, J = 3.2 Hz, 18H).

[2242] (c) (S)-7-하이드록시-8-((5-(((S)-7-메톡시-2-메틸-5,11-디옥소-10-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5,10,11,11a-테트라하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-8-일)옥시)펜틸)옥시)-2-메틸-10-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-5,11(10H,11aH)-디온 (I18)



[2243]

[2244]

(i) (2*R*, 11*aS*)-2-하이드록시-8-((5-(((2*R*, 11*aS*)-2-하이드록시-5, 11-디옥소-7-((트리이소프로필실릴)옥시)-10-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2, 3, 5, 10, 11, 11*a*-헥사하이드로-1*H*-벤조[*e*]피롤로[1, 2-*a*][1, 4]디아제핀-8-일)옥시)펜틸)옥시)-7-메톡시-10-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2, 3-디하이드로-1*H*-벤조[*e*]피롤로[1, 2-*a*][1, 4]디아제핀-5, 11(10*H*, 11*aH*)-트리온 (I14)

[2245]

조 I13 (15.74 mmol)을 건조 테트라하이드로푸란 (40 mL) 및 메탄올 (120 mL) 중 1% v/v 농 HCl의 용액에 용해시켰다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 2 시간동안 교반하고; 에틸 아세테이트로 희석한 뒤, 물 (2회), 포화 수성 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘에서 건조한 후; 여과하고, 과량의 용매를 감압 하에 회전 증발로 제거하여 목적 화합물을 황색 오일로 수득하고, 다음 단계에 미정제물로 사용하였다. LC/MS (방법 3) 2.08 분, (ES+) m/z (상대 강도) 1027.40 $[M + H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.49 (dd, $J = 10.0, 3.2$ Hz, 2H), 4.69 - 4.57 (m, 3H), 4.33 - 4.24 (m, 2H), 4.16 - 3.93 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.89 - 3.55 (m, 6H), 3.00 - 2.88 (m, 2H), 2.53 (br, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 2.00 - 1.86 (m, 4H), 1.78 - 1.63 (m, 3H), 1.46 - 1.39 (m, 2H), 1.36 - 1.19 (m, 4H), 1.09 (s, 9H), 1.07 (s, 9H), 1.01 - 0.92 (m, 4H), 0.02 (s, 18H).

[2246]

(ii) (S)-7-메톡시-10-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-8-((5-(((S)-2, 5, 11-트리옥소-7-((트리이소프로필실릴)옥시)-10-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2, 3, 5, 10, 11, 11*a*-헥사하이드로-1*H*-벤조[*e*]피롤로[1, 2-*a*][1, 4]디아제핀-8-일)옥시)펜틸)옥시)-1*H*-벤조[*e*]피롤로[1, 2-*a*][1, 4]디아제핀-2, 5, 11(3*H*, 10*H*, 11*aH*)-트리온 (I15)

[2247]

TCCA (1.62 g, 7.00 mmol, 1.2 eq)를 -10°C (아세톤 / 얼음)에서 디클로로메탄 (120 mL) 중 조 I14 (5.84 mmol), TEMPO (90 mg, 0.58 mmol, 0.1 eq) 및 소듐 아세테이트 (1.14 g, 14.00 mmol, 2.4 eq)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 30 분동안 교반한 후, 셀라이트를 통해 여과하였다. 이어 반응 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨으로 킁쳤다. 유기상을 티오황산나트륨 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘에서 건조한 후; 여과하고, 과량의 용매를 감압 하에 회전 증발로 제거하였다. 생성된 잔사를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔; 헥산중 20% - 70% 에틸 아세테이트)에 적용하였다. 순수한 분획을 수집하고 모은 다음, 과량의 용리제를 감압 하에 회전 증발로 제거하여 생성물 (3.21 g, 3 단계에 걸쳐 54%)을 수득하였다. LC/MS (방법 3) 2.17 분, (ES+) m/z (상대 강도) 1023.75 $[M + H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.53 (dd, $J = 10.0, 1.6$ Hz, 2H), 4.70 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H), 4.66 - 4.58 (m, 2H), 4.22 (d, $J = 20.1$ Hz, 2H), 4.13 - 3.95 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.89 - 3.74 (m, 4H), 3.72 - 3.62 (m, 2H), 3.56 (ddd, $J = 19.2, 5.8, 3.1$ Hz, 2H), 2.78 (dd, $J = 19.3, 9.9$ Hz, 2H), 1.95 (dd, $J = 14.6, 7.3$ Hz, 4H), 1.76 - 1.63 (m, 2H), 1.33 - 1.23 (m, 3H), 1.10 (s, 9H), 1.09 (s, 9H), 1.02 - 0.90 (m, 4H), 0.02 (s, 18H).

[2248]

(iii) (S)-8-((5-(((S)-5, 11-디옥소-2-((트리플루오로메틸)실포닐)옥시)-7-((트리이소프로필실릴)옥시)-10-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5, 10, 11, 11*a*-테트라하이드로-1*H*-벤조[*e*]피롤로[1, 2-*a*][1, 4]디아제핀-8-일)옥시)펜틸)옥시)-7-메톡시-5, 11-디옥소-10-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5, 10, 11, 11*a*-테트라하이드로-1*H*-벤조[*e*]피롤로[1, 2-*a*][1, 4]디아제핀-2-일 트리플루오로메탄설포네이트 (I16)

[2249]

무수 2,6-루티딘 (2.12 mL, 18.17 mmol, 6.2 eq)을 -50°C (아세톤 / 드라이아이스)에서 건조 디클로로메탄 (40 mL) 중 I15 (3 g, 2.93 mmol)의 용액에 한번에 주입하였다. 이어 트리플릭산 무수물 (2.12 mL, 18.17 mmol, 6 eq)을 온도를 체크하면서 천천히 첨가하였다. 20 분 후 냉수를 차가운 반응 혼합물에 첨가하고, 유기층을 분리

하여 냉 포화 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산마그네슘에서 건조한 후; 여과하고, 과량의 용매를 감압 하에 회전 증발로 제거하였다. 생성된 잔사를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔; 헥산중 5% - 20% 에틸 아세테이트)에 적용하였다. 순수한 분획을 수집하고 모은 다음, 과량의 용리제를 감압 하에 회전 증발로 제거하여 생성물 (3.1 g, 82%)을 수득하였다. LC/MS (방법 3) 2.37 분, 이온화 없음, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.54 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 4.74 - 4.66 (m, 2H), 4.63 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 4.09 - 3.96 (m, 4H), 3.94 - 3.87 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.82 - 3.76 (m, 2H), 3.69 - 3.65 (m, 2H), 3.22 - 3.08 (m, 2H), 1.99 - 1.90 (m, 4H), 1.75 - 1.64 (m, 2H), 1.33 - 1.21 (m, 3H), 1.11 (d, J = 1.1 Hz, 9H), 1.09 (d, J = 1.1 Hz, 9H), 1.01 - 0.91 (m, 4H), 0.02 (s, 18H).

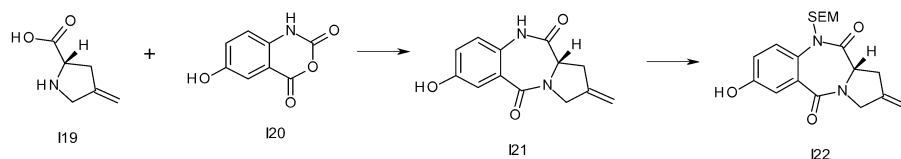
[2250] (iv) (S)-7-메톡시-2-메틸-8-((5-(((S)-2-메틸-5,11-디옥소-7-((트리이소프로필실릴)옥시)-10-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5,10,11,11a-테트라하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-8-일)옥시)펜틸)옥시)-10-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-5,11(10H,11aH)-디온 (I17)

[2251] 트리페닐아르신 (588 mg, 1.92 mmol, 0.8 eq)을 건조 디옥산 (40 mL) 중 트리플레이트 I16 (3.1 g, 2.4 mmol, 1eq), 메틸보론산 (1.0 g, 16.8 mmol, 7 eq), 산화은 (4.45 g, 19.2 mmol, 8 eq) 및 제삼 인산칼륨 (6.1 g, 28.8 mmol, 12 eq)의 혼합물에 아르곤 분위기 하에 첨가하였다. 반응물을 아르곤으로 3회 플러싱하고, 비스(벤조니트릴)팔라듐(II) 클로라이드 (184 mg, 0.48 mmol, 0.2 eq)를 첨가하였다. 반응물을 아르곤으로 3회 더 플러싱하고, 70°C에서 교반하였다. 1 시간 후 TLC로 반응이 완료된 것을 확인한 다음, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 용매를 감압 하에 회전 증발로 제거하였다. 생성된 잔사를 칼럼 플래쉬 크로마토그래피 (실리카겔; 20% - 50% 에틸 아세테이트 / 헥산)에 적용하였다. 순수한 분획을 수집하여 모으고, 과량의 용리제를 감압 하에 회전 증발로 제거하여 생성물 (1.1 g, 36%)을 수득하였다. LC/MS (방법 3) 2.34 분, 이온화 없음, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.68 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.67 (t, J = 10.1 Hz, 2H), 4.45 (dt, J = 10.5, 3.2 Hz, 2H), 4.08 - 3.94 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (dd, J = 8.9, 7.5 Hz, 2H), 3.68 (dt, J = 10.0, 5.2 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 16.5 Hz, 2H), 2.78 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.00 - 1.86 (m, 4H), 1.83 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.72 - 1.68 (m, 2H), 1.30 - 1.25 (m, 3H), 1.09 (s, 9H), 1.06 (s, 9H), 0.99 - 0.94 (m, 4H), 0.02 (s, 18H).

[2252] (v) (S)-7-하이드록시-8-((5-(((S)-7-메톡시-2-메틸-5,11-디옥소-10-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5,10,11,11a-테트라하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-8-일)옥시)펜틸)옥시)-2-메틸-10-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-5,11(10H,11aH)-디온 (I18)

[2253] 리튬 아세테이트 (110 mg, 1.08 mmol, 1 eq)를 습윤 디메틸포름아미드 (20 mL, 50:1 DMF/물) 중 화합물 I17 (1.1 g, 1.08 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 주변 온도에서 12 시간동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트로 희석하여 시트르산 (pH ~ 3), 염수로 세척하고, 황산마그네슘에서 건조한 후; 여과하고, 과량의 용매를 감압 하에 회전 증발로 제거하여 생성물 (1.03 g, 정량적)을 수득하였다. LC/MS (방법 3) 1.98 분, (ES+) m/z (상대 강도) 863.35 $[\text{M} + \text{H}]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.70 - 6.62 (m, 2H), 6.21 (br, 1H), 5.51 (dd, J = 10.0, 5.3 Hz, 2H), 4.66 (dd, J = 11.3, 10.1 Hz, 2H), 4.46 (dd, J = 10.4, 3.2 Hz, 2H), 4.18 - 3.99 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (td, J = 9.7, 6.9 Hz, 2H), 3.67 (td, J = 9.7, 6.8 Hz, 2H), 3.49 - 3.35 (m, 2H), 2.81 - 2.68 (m, 2H), 2.00 - 1.89 (m, 4H), 1.82 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.75 - 1.63 (m, 2H), 0.97 (ddd, J = 9.9, 6.6, 3.3 Hz, 4H), 0.01 (s, 18H).

[2254] (d) (S)-7-하이드록시-2-메틸렌-10-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2,3-디하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-5,11(10H,11aH)-디온 (I23)



[2255]

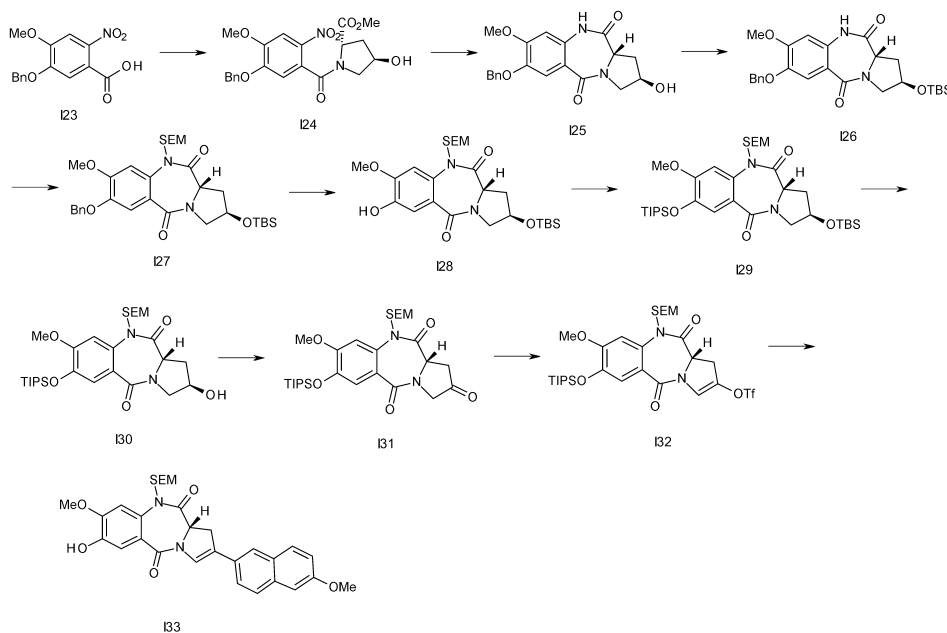
[2256] (i) (S)-7-하이드록시-2-메틸렌-2,3-디하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-5,11(10H,11aH)-디온 (I21)

[2257] 페놀 이소토산 무수물 I20 (1.59 g, 8.88 mmol, 1 eq), 하이드로클로라이드 I19 (1.60 g, 9.7 mmol, 1.1 eq), 디이소프로필에틸아민 (2.06 mL, 11.8 mmol, 1.3 eq)을 DMSO (8 mL)에 현탁시키고, 120℃에서 15 분동안 가열하였다. LC/MS 추적 결과 출발 물질이 완전 소비된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 물 및 얼음으로 희석하고, 생성된 침전을 여과로 수집하였다 (1 g). 생성물을 아세토니트릴에서 재결정하여 목적 생성물 (600 mg)을 수득하였다. LC/MS (1.97 분 (ES-) m/z (상대 강도) 242.7 ($[M - H]^-$, 100)); ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.24 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.01 - 6.90 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.31 - 4.16 (m, 2H), 4.03 (dd, $J = 16.2, 1.3$ Hz, 1H), 3.20 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 15.9, 9.4$ Hz, 1H).

[2258] (ii) (S)-7-하이드록시-2-메틸렌-10-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2,3-디하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-5,11(10H, 11aH)-디온 (I22)

[2259] n-Buli (2.51 mL, 4.02 mmol, 2.2 eq)를 -78℃에서 무수 THF 중 페놀 디락탐 I21 (447 mg, 1.83 mmol, 1eq)의 현탁액에 첨가하였다. SEM 클로라이드 (670 mg, 711 μ L, 4.02 mmol, 2.2 eq)를 격렬한 교반 하에 천천히 가하였다. 혼합물을 실온으로 되돌리고, 메탄올중 희석 HCl (3 방울의 농 염산 / 50 mL 메탄올)로 처리하였다. 혼합물을 40℃에서 가열하여 페놀 SEM 에테르의 가수분해를 촉진한 뒤, 반응을 LC/MS 및 TLC (에틸 아세테이트)로 관찰하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트와 물로 분배하고, 염수로 세척하였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (80/20 에틸 아세테이트 / 헥산)에 의해 생성물을 73% 수율 (502 mg)로 수득하였다. LC/MS (3.10 분 (ES-) m/z (상대 강도) 372.9 ($[M - H]^-$, 100)).

[2260] (e)
(S)-8-메톡시-2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)-7-((트리이소프로필실릴)옥시)-10-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-5,11(10H, 11aH)-디온 (I33)



[2261] (i) (2S,4R)-메틸 1-(5-(벤질옥시)-4-메톡시-2-니트로벤조일)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실레이트 (I24)

[2263] 옥살릴 클로라이드 (1.19 mL, 1.73 g, 13.6 mmol)를 무수 DCM (50 mL) 중 니트로벤조산 I23 (2.77 g, 9.1 mmol) 및 DMF (3 방울)의 교반 현탁액에 첨가하였다. 초기 거품이 일어난 후 반응 현탁액이 용액으로 된 뒤, 혼합물을 실온에서 16 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물의 샘플을 MeOH로 처리하고, 생성된 메틸 에스테르를 LC/MS (3.27 분)에 의해 관찰하여 산 클로라이드로 전환된 것을 확인하였다. 감압 하에 증발하여 대부분의 용매를 제거하였다; 생성된 농축 용액을 최소량의 건조 DCM에 재용해시키고, 디에틸 에테르와 연마하였다. 생성된 황색 침전을 여과로 수집하고, 냉 디에틸 에테르로 세척한 후, 1 시간동안 진공 오븐에서 40℃에서 건조하였다. 고체 산 클로라이드를 -40℃ (드라이아이스/ CH_3CN)에서 DCM (40 mL) 중 (2S,4R)-메틸-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실레이트 하이드로클로라이드 (1.86 g, 10.2 mmol, 1.15 eq) 및 TEA (3.10 mL, 2.25 g, 22.2 mmol, 2.5 eq)의 교반 현탁액에 5 분에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 바로, LC/MS (2.70 분 (ES+) m/z (상대 강도) 431.01 ($[M + H]^+$, 100)) 및 TLC (에틸 아세테이트)에 의해 반응이 완료된 것으로 판단되었다. 혼합물을 DCM (20 mL)

으로 희석하고, 1N HCl (30 mL), 포화 NaHCO₃ (30 mL), 염수 (40 mL)로 세척하고, 건조한 후 (MgSO₄), 여과한 다음, 용매를 진공 중에 증발하여 순수한 생성물을 오렌지색 고체 (3.7 g, 94%)로 수득하였다. LC/MS (2.70 분 (ES+) m/z (상대 강도) 431.01 ($[M + H]^+$, 100)); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.30 (m, 5H), 6.89 (s, 1H), 5.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.99 (d, J = 10.0 Hz, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.46 (s, 1H), 3.33 (dd, J = 11.3, 4.2 Hz, 1H), 3.12 - 2.96 (m, 1H), 2.51 - 2.29 (m, 1H), 2.22 - 2.07 (m, 1H).

[2264] (ii) (2R,11aS)-7-(벤질옥시)-2-하이드록시-8-메톡시-2,3-디하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-5,11(10H,11aH)-디온 (I25)

[2265] 아연 가루 (10 g, 153 mmol, 19 eq (과량))를 메탄올 (70 mL) 내 5% 포름산 중 니트로-에스테르 I24(3.5 g, 8.1 mmol)의 용액에 첨가하였다. 발열 관찰 후, 니트로가 아닐린으로 환원되었다. LC/MS (2.47 분 (ES+) m/z (상대 강도) 401.03 ($[M + H]^+$, 100)). 생성된 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고, 메탄올 (30 mL)로 세척하여 맑은 여액을 얻었다. 용매 및 잔류 포름산을 증발하여 제거하였다. 잔사를 메탄올에 재용해시키고, 히드라진 하이드레이트 (380 μL, 12.2 mmol)를 용액에 첨가한 후, 반응 혼합물을 반응이 완료될 때까지 60°C에서 가열하였다. LC/MS (2.45 분 (ES+) m/z (상대 강도) 369.01 ($[M + H]^+$, 100)). 혼합물을 실온으로 냉각하고, 용매를 진공 하에 제거한 다음, 잔사를 디에틸 에테르와 연마한 뒤, 침전을 여과로 회수하고, 진공 데시케이터에서 건조하여 목적 생성물을 백색 분말 (2.77 g, 92%)로서 수득하였다. LC/MS (2.45 분 (ES+) m/z (상대 강도) 369.01 ($[M + H]^+$, 100)). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.95 (s, 1H), 7.52 - 7.34 (m, 6H), 6.77 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.33 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.65 (dd, J = 11.8, 3.3 Hz, 1H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.03 - 1.91 (m, 1H).

[2266] (iii) (2R,11aS)-7-(벤질옥시)-2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-8-메톡시-2,3-디하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-5,11(10H,11aH)-디온 (I26)

[2267] TBSCl (5.32g, 35.3 mmol) 및 이미다졸 (5.76 g, 84.6 mmol)을 0°C (얼음/아세톤)에서 무수 DMF (30 mL) 중 디락탐 I25 (2.6 g, 7.1 mmol)의 용액에 첨가하였다. LC/MS에 의해 반응이 완료된 것으로 판단되면 (3.60 분 (ES+) m/z (상대 강도) 483.09 ($[M + H]^+$, 100)), 혼합물을 질소 분위기 하에 3 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음 (~ 200 mL)에 붓고, 교반하면서 실온으로 가온하였다. 생성된 백색 침전을 진공 여과하여 수집한 후, H₂O로 세척하여 에틸 아세테이트에 재용해시키고, 황산마그네슘에서 건조한 후, 진공 하에 회전 증발하였다. 잔사를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (50 /50 에틸 아세테이트 / 헥산)에 의해 정제하여 목적 화합물 (2.42 g, 71%)을 수득하였다. LC/MS (3.60 분 (ES+) m/z (상대 강도) 483.09 ($[M + H]^+$, 100)). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49 - 7.28 (m, 5H), 6.47 (s, 1H), 5.16 (q, J = 11.9 Hz, 2H), 4.51 (p, J = 5.5 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 8.2, 4.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.68 (ddd, J = 27.8, 11.9, 5.4 Hz, 2H), 2.82 (dt, J = 12.7, 4.9 Hz, 1H), 2.17 - 1.94 (m, 1H), 0.92 - 0.81 (m, 9H), 0.08 (d, J = 3.0 Hz, 6H).

[2268] (iv) (2R,11aS)-7-(벤질옥시)-2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-8-메톡시-10-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2,3-디하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-5,11(10H,11aH)-디온 (I27)

[2269] *n*-BuLi (헥산중 1.6 M 용액 4.7 mL, 7.52 mmol)의 용액을 -60°C에서 질소 분위기 하에 무수 THF 중(30 mL) 중 디락탐 I26 (2.42 g, 5.01 mmol)의 교반 현탁액에 적가하였다. 반응 혼합물을 이 온도에서 1 시간동안 교반하고 니트 SEMCl (1.33 mL, 1.25 g, 7.51 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고, 2 시간동안 질소 분위기 하에 교반하였다. TLC (EtOAc) 및 LC/MS에 의해 반응이 완료된 것으로 판단되었다 (4.30 분 (ES+) m/z (상대 강도) 613.16 ($[M + H]^+$, 100)). THF를 진공중에 증발하여 제거하고, 생성된 잔사를 EtOAc (100 mL)에 용해시킨 뒤, H₂O (100 mL), 염수 (30 mL)로 세척한 다음, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공 중에 증발하여 조 N10-SEM-보호된 디락탐 (2.23 g, 72%)을 수득하였다. 생성물을 정제없이 다음 단계에 이용하였다. LC/MS (4.30 분 (ES+) m/z (상대 강도) 613.16 ($[M + H]^+$, 100)). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 - 7.28 (m, 6H), 7.24 (s, 1H), 5.55 - 5.49 (m, 1H), 5.18 (q, J = 11.9 Hz, 2H), 4.68 - 4.61 (m, 1H), 4.56 (p, J = 5.8 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 8.2, 3.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.83 - 3.58 (m, 4H), 3.58 - 3.50

(m, 1H), 2.84 (ddd, $J = 12.8, 5.5, 4.0$ Hz, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.04 - 0.89 (m, 6H), 0.89 - 0.84 (m, 9H), 0.05 - 0.00 (m, 9H).

[2270] (v) (2R,11aS)-2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-7-하이드록시-8-메톡시-10-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2,3-디하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-5,11(10H,11aH)-디온 (I28)

[2271] 벤질 에테르 I27 (2.23g, 3.63 mmol)를 Parr 수소화기 내 에틸 아세테이트 (40 mL)에서 10% Pd/C (220 mg, 10% w/w)의 존재 하에 40 PSI에서 밤새 수소화한 후, LC/MS에 의해 반응 완료를 확인하였다. 고체를 셀라이트 상에서 여과하여 제거하고, 생성된 여액을 진공 하에 농축하였다. 생성된 잔사는 만족할만한 순도를 가지는 것으로 확인되었으며, 추가 정제없이 다음 단계에 이용하였다. (1.90 g, 100%). LC/MS (3.87 분 (ES+) m/z (상대 강도) 522.81 ($[M + H]^+$, 100)). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.51 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.57 (p, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 8.2, 3.8$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.84 - 3.50 (m, 4H), 2.92 - 2.74 (m, 1H), 2.10 - 1.90 (m, 1H), 1.06 - 0.89 (m, 2H), 0.89 - 0.82 (m, 9H), 0.09 (d, $J = 0.9$ Hz, 6H), 0.03 (d, $J = 3.2$ Hz, 9H).

[2272] (vi) (2R,11aS)-2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-8-메톡시-7-((트리이소프로필실릴)옥시)-10-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2,3-디하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-5,11(10H,11aH)-디온 (I29)

[2273] 니트 트리이소프로필실릴클로라이드 (1.55 mL, 1.39 g, 7.24 mmol)를 이미다졸 (743 mg, 10.9 mmol) 및 미리 제조한 페놀 I28 (1.90 g, 3.64 mmol) (함께 분쇄)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 페놀 및 이미다졸이 용용하여 용액으로 될 때까지 가열하였다 (100°C). 반응 혼합물을 5 분간 교반한 후, 냉각하고, 플라스크 바닥에 고체가 형성된 것을 관찰하였다. 반응 혼합물을 5% EtOAc/헥산으로 희석하고, 실리카겔 상에 직접 로딩한 후, 칼럼을 5% EtOAc/헥산에 이어, 10% EtOAc/헥산으로 용리하였다. 과량의 용리제를 감압 하에 회전 증발로 제거하고, 고진공 하에 건조하여 오일 (2.5 g, 100%)을 수득하였다. LC/MS (4.50 분 (ES+) m/z (상대 강도) 679.49 ($[M + H]^+$, 100)). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.51 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.55 (p, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J = 8.1, 4.1$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.72 - 3.51 (m, 4H), 2.91 - 2.75 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 1H), 1.33 - 1.21 (m, 3H), 1.09 (dd, $J = 7.4, 2.0$ Hz, 18H), 1.00 - 0.89 (m, 2H), 0.89 - 0.81 (m, 9H), 0.08 (s, 6H), 0.03 (s, 9H).

[2274] (vii) (2R,11aS)-2-하이드록시-8-메톡시-7-((트리이소프로필실릴)옥시)-10-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2,3-디하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-5,11(10H,11aH)-디온 (I30)

[2275] 이차 TBS 에테르 I29 (2.5 g, 3.68 mmol)를 메탄올 (20 mL) 및 THF (5 mL) 중 1% v/v 농 수성 HCl의 혼합물에 용해시켰다. 20°C에서 6 시간동안 교반한 후, 반응 혼합물을 TLC (50:50 v/v EtOAc/헥산)로 분석하고 반응이 거의 완료된 것을 확인하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)에 용해시키고, 물 (2 x 100 mL)로 세척하였다. 모아진 유기층을 염수 (60 mL)로 세척하고, 건조한 후 ($MgSO_4$), 여과하고, 감압 하에 증발하여 조 생성물을 얻고 다음 단계에 미정제물로 바로 사용하였다. (2.08 g, 3.68 mmol, 100%). LC/MS 3.77 분 (ES+) m/z (상대 강도) 565.29 ($[M + H]^+$, 100).

[2276] (viii) (S)-8-메톡시-7-((트리이소프로필실릴)옥시)-10-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-2,5,11(3H,10H,11aH)-트리온 (I31)

[2277] TCCA (600 mg, 2.58 mmol, 0.7 eq)를 -10°C (얼음/아세톤 조)에서 건조 디클로로메탄 (50 mL) 중 I30 (2.08 g, 3.68 mmol, 1 eq) 및 TEMPO (57 mg, 0.36 mmol, 0.1 eq)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 20 분동안 격렬히 교반한 뒤, TLC (25/75 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 출발 물질이 완전히 소비된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 수성 포화 중탄산나트륨 (50 mL), 티오황산나트륨 (50 mL 중 1.5 g), 염수 (100 mL)로 세척한 후, 황산마그네슘에서 건조하였다. 감압 하에 회전 증발한 뒤, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (구배 용출: 90:10 v/v 헥산/EtOAc - 80:20 v/v 헥산/EtOAc)하여 목적 생성물 (1.40 g, 67%)을 수득하였다. LC/MS 3.87 분 (ES+) m/z (상대 강도) 563.05 ($[M + H]^+$, 100); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.55 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.63 (dd, $J = 9.9, 3.1$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 20.1$ Hz, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 4H), 3.79 (td, $J = 9.7, 6.7$ Hz, 1H), 3.68 (td, $J = 9.7, 6.7$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 19.2, 3.1$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J = 18.2, 9.9$ Hz, 1H), 1.34 - 1.21 (m,

3H), 1.10 (d, $J = 7.3$ Hz, 18H), 0.98 (ddd, $J = 9.6, 6.5, 4.1$ Hz, 2H), 0.05 - 0.01 (m, 9H).

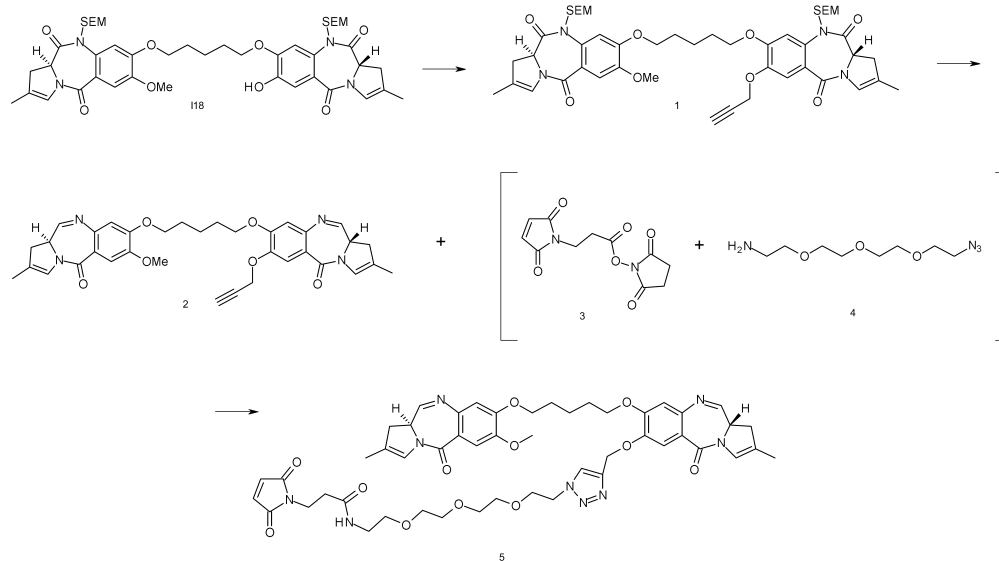
[2278] (ix) (S)-8-메톡시-5,11-디옥소-7-((트리이소프로필실릴)옥시)-10-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5,10,11,11a-테트라하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-2-일 트리플루오로메탄설폰네이트 (I32)

[2279] 트리플릭산 무수물 (1.24 mL, 2.08 g, 7.37 mmol, 3 eq)을 2,6-루티딘 (1.16 mL, 1.06 g, 9.96 mmol, 4 eq, 체를 통해 건조)의 존재 하에 -50°C (아세톤/드라이아이스 조)에서 건조 디클로로메탄 (50 mL) 중 격렬히 교반한 케톤 I31 (1.40 g, 2.49 mmol, 1 eq)의 현탁액에 가하였다 (온도 제어). 미니 후처리 (물/디클로로메탄) 후 LC/MS에 의해 반응이 완료된 것이 확인되면 반응 혼합물을 1.5 시간동안 교반하였다. 물을 냉 반응 혼합물에 첨가하고, 유기층을 분리한 후, 포화 중탄산나트륨, 염수 및 황산마그네슘으로 세척하였다. 유기상을 여과하고, 과량의 용매를 감압 하에 회전 증발로 제거하였다. 잔사를 칼럼 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용출: 95:5 v/v 헥산/EtOAc - 80:20 v/v 헥산/EtOAc)에 적용하여 목적 생성물 (1.34 g, 77%)을 수득하였다. LC/MS (방법 2) 4.08 분 (ES+) m/z (상대 강도) 716.82 ($[M + \text{Na}]^{+}$, 100). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.11 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.55 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.63 (dd, $J = 11.0, 3.7$ Hz, 1H), 3.91 (ddd, $J = 16.3, 3.7, 1.8$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (td, $J = 9.5, 7.1$ Hz, 1H), 3.69 (td, $J = 9.5, 7.1$ Hz, 1H), 3.16 (ddd, $J = 16.3, 11.1, 2.4$ Hz, 1H), 1.34 - 1.20 (m, 3H), 1.10 (d, $J = 7.2$ Hz, 18H), 1.02 - 0.94 (m, 2H), 0.05 - 0.01 (m, 9H).

[2280] (x) (S)-8-메톡시-2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)-7-((트리이소프로필실릴)옥시)-10-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-5,11(10H,11aH)-디온 (I33)

[2281] $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (112 mg, 95.2 μmol , 0.05 eq)를 에놀 트리플레이트 I32 (1.35 g, 1.94 mmol), 6-메톡시-2-나프틸보론산 (1.02 g, 5.05 mmol, 2.6 eq), K_3PO_4 (1.07 g, 5.04 mmol), 디옥산 (15 mL)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 분위기 하에 2 시간동안 35°C 에서 교반한 후, TLC (EtOAc/헥산) 및 LC/MS에 의해 출발 물질이 완전히 소비된 것을 확인하였다 (4.22 분 (ES+) m/z (상대 강도) 702.88 ($[M + \text{H}]^{+}$, 100)). 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 염수 (200 mL)로 세척한 후, 건조시키고 (MgSO_4), 여과한 다음, 감압 하에 증발하여 조 생성물을 얻었다. 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용출: 90:10 v/v 헥산/EtOAc - 70:30 v/v 헥산/EtOAc)에 의해 정제하여 TIPS 보호된 C2-아틸을 얻자마자 습윤 DMF (50/1 DMF/물 v/v)에 재용해시켰다. 고체 리튬 아세테이트 (198 mg, 1.94 mmol, 1 eq)를 첨가하고, 반응을 40°C 에서 3 시간동안 진행시킨 뒤, -20°C 에서 3 일간 진행시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 시트르산 (pH ~ 3), 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘에서 건조한 후, 여과하고, 과량의 에틸 아세테이트를 감압 하에 회전 증발로 제거하여 탈보호된 물질 (1.17 g, 정량적)을 수득하였다: LC/MS (3.33 분 (ES+) m/z (상대 강도) 546.77 ($[M + \text{H}]^{+}$, 100)).

[2282] 실시예 1



[2283]

[2284]

(a) (S)-7-메톡시-2-메틸-8-((5-(((S)-2-메틸-5,11-디옥소-7-(프로프-2-인-1-일옥시)-10-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5,10,11,11a-테트라하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-8-일)옥시)펜틸)옥시)-10-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-5,11(10H,11aH)-디온 (1)

[2285]

테트라부틸암모늄 요오다이드 (34 mg, 0.093 mmol, 0.2 eq), 탄산칼륨 (96 mg, 0.694 mmol, 1.5 eq) 및 프로파길 브로마이드 (0.1 mL, 0.973 mmol, 2.1 eq)를 디메틸포름아미드 (10 mL)의 알콜 118 (400 mg, 0.463 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 1 시간동안 교반한 후 LC/MS에 의해 반응이 완료되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 (3회), 염수로 세척한 다음, 황산마그네슘에서 건조한 후; 여과하고, 과량의 용매를 감압 하에 회전 증발로 제거하여 목적 생성물 (448 mg, 정량적)을 수득하였다. LC/MS (방법 3) 2.04 분, 이온화 없음, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.67 (s, 2H), 5.52 (dd, J = 10.0, 4.2 Hz, 2H), 4.78 (t, J = 2.5 Hz, 2H), 4.68 (dd, J = 10.0, 7.8 Hz, 2H), 4.46 (dt, J = 10.4, 3.4 Hz, 2H), 4.14 - 4.00 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.84 - 3.73 (m, 2H), 3.73 - 3.62 (m, 2H), 3.44 (d, J = 16.6 Hz, 2H), 2.80 - 2.72 (m, 2H), 2.52 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 1.99 - 1.92 (m, 4H), 1.83 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.75 - 1.68 (m, 2H), 0.97 (ddd, J = 9.7, 6.7, 3.0 Hz, 4H), 0.01 (s, 18H).

[2286]

(b) (S)-7-메톡시-2-메틸-8-((5-(((S)-2-메틸-5-옥소-7-(프로프-2-인-1-일옥시)-5,11a-디하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-8-일)옥시)펜틸)옥시)-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-5(11aH)-온 (2)

[2287]

화합물 1 (500 mg, 0.55 mmol)을 건조 THF (15 mL)에 용해시키고, -78℃로 냉각하였다. 이어 리튬 트리에틸보로하이드라이드 (1.39 mL, 1.39 mmol, 2.5 eq)를 적가하였다. 반응물을 -78℃에서 아르곤 하에 교반하였다. 30 분 후, 냉각조를 제거하고, 물을 첨가하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수로 세척한 다음, 황산마그네슘에서 건조한 후; 여과하고, 과량의 용매를 감압 하에 회전 증발로 제거하였다. 생성된 잔사를 디클로로메탄 / 메탄올 / 물 (3 / 6 / 1, 6 mL / 12 mL / 2 mL)의 혼합물로 용해시켰다. 실리카겔을 용액이 농후해질 때까지 첨가하고, 주변 온도에서 5 일동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 염수로 세척하고, 황산마그네슘에서 건조한 후; 여과하고, 과량의 용매를 감압 하에 회전 증발로 제거하였다. 생성된 잔사를 칼럼 플래쉬 크로마토그래피 (실리카겔; 5% 메탄올 / 클로로포름)에 적용하였다. 순수한 분획을 수집하여 모으고, 과량의 용리제를 감압 하에 회전 증발로 제거하여 목적 생성물 (240 mg, 72%)을 수득하였다. LC/MS (방법 3) 1.88 분, (ES+) m/z (상대 강도) 608.68 [M + H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.72 (br, 2H), 4.81 - 4.76 (m, 2H), 4.28 - 4.18 (m, 2H), 4.12 - 4.01 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.24 - 3.09 (m, 2H), 2.94 (dd, J = 16.8, 5.0 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 1.99 - 1.85 (m, 4H), 1.81 (s, 6H), 1.71 - 1.60 (m, 2H).

[2288]

(c) 3-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)-N-(2-(2-(2-(2-(4-(((S)-8-((5-(((S)-7-메톡시-2-메틸-5-옥

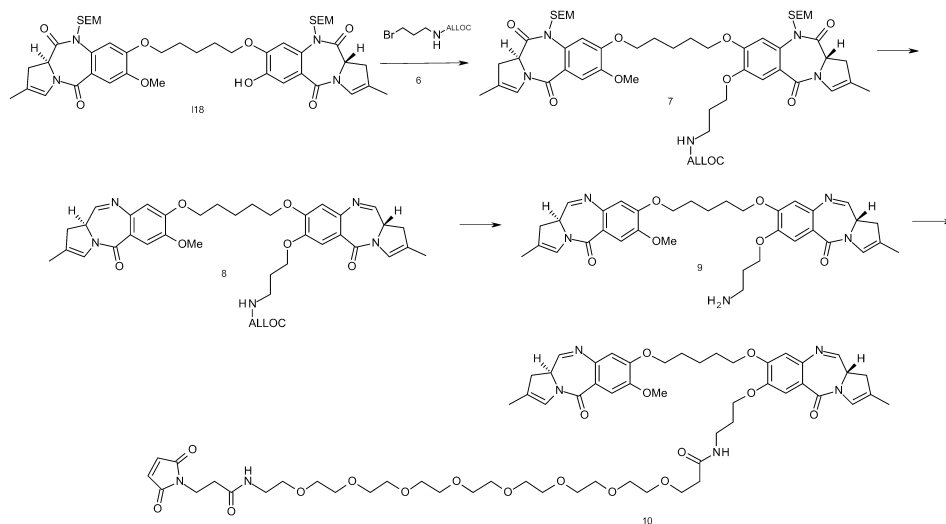
소-5, 11a-디하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-8-일)옥시)펜틸)옥시)-2-메틸-5-옥소-5, 11a-디하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-일)옥시)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)에틸)프로판아미드 (5)

[2289]

아지드 4 (64 μ L, 0.328 mmol, 1.2 eq)를 건조 DMSO (2 mL) 중 석신이미드 3 (100 mg, 0.375 mmol, 1.3 eq)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 주변 온도에서 12 시간동안 교반하였다. 다른 둥근 바닥 플라스크에서, 화합물 2 (170 mg, 0.279 mmol)를 tert-부탄올 (2 mL)에 용해시켰다. 물 (2 mL)을 첨가한 다음, 이어서 소듐 아스코베이트 (11 mg, 0.056 mmol, 0.2 eq) 및 황산구리 (4 mg, 0.014 mmol, 0.05 eq)를 첨가하였다. DMSO 중 반응 혼합물 (반응된 4와 3 포함)을 물 / tert-부탄올 중의 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르콘으로 탈기하고, 주변 온도에서 교반하였다. 1 시간 후 반응이 완료되면, 디클로로메탄으로 희석하여 물 (2회), 염수로 세척하고, 황산마그네슘에서 건조한 후; 여과하고, 과량의 용매를 감압 하에 회전 증발로 제거하였다. 생성된 잔사를 칼럼 플래쉬 크로마토그래피 (실리카겔; 2% - 10% 메탄올 / 클로로포름)에 적용하였다. 순수한 분획을 수집하여 모으고, 과량의 용리제를 감압 하에 회전 증발로 제거하여 목적 생성물 (40 mg, 15%)을 수득하였다. LC/MS (방법 3) 1.29 min, (ES+) m/z (상대 강도) 978.40 $[M + H]^+$

[2290]

실시예 2



[2291]

[2292]

(a) 알릴 (3-(((S)-8-((5-(((S)-7-메톡시-2-메틸-5, 11-디옥소-10-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5, 10, 11, 11a-테트라하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-8-일)옥시)펜틸)옥시)-2-메틸-5, 11-디옥소-10-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5, 10, 11, 11a-테트라하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-일)옥시)프로필)카바메이트 (7)

[2293]

테트라부틸암모늄 요오다이드 (34 mg, 0.093 mmol, 0.2 eq), 탄산칼륨 (96 mg, 0.694 mmol, 1.5 eq) 및 6 (154 mg, 0.695 mmol, 1.5 eq)을 디메틸포름아미드 (5 mL) 중 알콜 I18 (400 mg, 0.463 mmol)의 용액에 첨가하였다. LC/MS에 의해 반응이 완료된 것으로 관찰되면 반응 혼합물을 70°C에서 1 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 (3회), 염수로 세척한 다음, 황산마그네슘에서 건조한 후; 여과하고, 과량의 용매를 감압 하에 회전 증발로 제거하여 목적 생성물 (420 mg, 90%)을 수득하였다. LC/MS (방법 3) 2.05 분, (ES+) m/z (상대 강도) 863.35 $[M + H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.64 (br, 2H), 5.87 (ddd, J = 22.7, 10.9, 5.7 Hz, 1H), 5.57 (br, 1H), 5.48 (dd, J = 10.0, 3.0 Hz, 2H), 5.22 (dd, J = 18.3, 1.4 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 10.4, 1.2 Hz, 1H), 4.67 (t, J = 9.9 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.44 (ddd, J = 10.4, 5.2, 3.3 Hz, 2H), 4.16 - 3.99 (m, 6H), 3.87 (s, 3H), 3.79 - 3.72 (tdd, 2H), 3.70 - 3.59 (m, 2H), 3.43 (br, 1H), 3.42 - 3.34 (m, 3H), 2.73 (dd, J = 16.6, 10.5 Hz, 2H), 2.04 - 1.88 (m, 6H), 1.80 (s, 6H), 1.66 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 0.94 (ddt, J = 9.4, 6.6, 2.5 Hz, 4H), 0.01 (s, 18H).

[2294]

(b) 알릴 (3-(((S)-8-((5-(((S)-7-메톡시-2-메틸-5-옥소-5, 11a-디하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-8-일)옥시)펜틸)옥시)-2-메틸-5-옥소-5, 11a-디하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-일)옥시)프로필)카바메이트 (7)

시)프로필)카바메이트 (8)

[2295] 화합물 7 (580 mg, 0.55 mmol)을 건조 THF (15 mL)에 용해시키고, -78℃로 냉각하였다. 이어 리튬 트리에틸보로하이드라이드 (1.44 mL, 1.44 mmol, 2.5 eq)를 적가하였다. 반응물을 -78℃에서 아르곤 하에 교반하였다. 30 분 후, 냉각조를 제거하고, 물을 첨가하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수로 세척한 다음, 황산마그네슘에서 건조한 후; 여과하고, 과량의 용매를 감압 하에 회전 증발로 제거하였다. 생성된 잔사를 디클로로메탄 / 메탄올 / 물 (3 / 6 / 1, 6 mL / 12 mL / 2 mL)의 혼합물로 용해시켰다. 실리카겔을 용액이 농후해질 때까지 첨가하고, 주변 온도에서 5 일동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 염수로 세척한 다음, 황산마그네슘에서 건조한 후; 여과하고, 과량의 용매를 감압 하에 회전 증발로 제거하였다. 생성된 잔사를 칼럼 플래쉬 크로마토그래피 (실리카겔; 5% 메탄올 / 클로로포름)에 적용하였다. 순수한 분획을 수집하여 모으고, 과량의 용리제를 감압 하에 회전 증발로 제거하여 목적 생성물 (220 mg, 54%)을 수득하였다. LC/MS (방법 3) 1.41 분, (ES+) m/z (상대 강도) 712.40 $[M + H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (dd, $J = 3.9, 1.0$ Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.73 (d, $J = 1.3$ Hz, 2H), 5.96 - 5.83 (m, 1H), 5.68 (br, 1H), 5.27 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.17 (dd, $J = 10.4, 1.2$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.28 - 4.16 (m, 2H), 4.16 - 4.00 (m, 6H), 3.91 (s, 3H), 3.48 (br, 1H), 3.50 - 3.38 (m, 2H), 3.36 - 3.34 (m, 1H), 3.24 - 3.11 (m, 2H), 2.95 (dd, $J = 16.8, 4.8$ Hz, 2H), 2.05 - 2.00 (m, 2H), 1.99 - 1.89 (m, 4H), 1.83 (s, 6H).

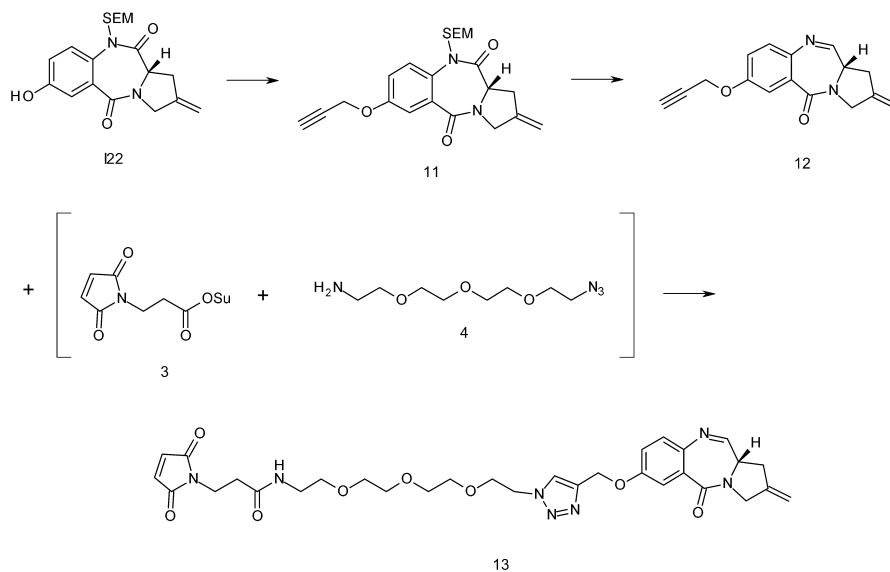
[2296] (c) (S)-7-(3-아미노프로폭시)-8-((5-(((S)-7-메톡시-2-메틸-5-옥소-5,11a-디하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-8-일)옥시)펜틸)옥시)-2-메틸-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-5(11aH)-온 (9)

[2297] 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (7 mg, 0.006 mmol, 0.06 eq)을 건조 디클로로메탄 (2 mL) 중 8 (80 mg, 0.112 mmol) 및 피롤리딘 (23 μ L, 0.28 mmol, 2.5 eq)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 아르곤으로 3회 플러싱한 후, 실온에서 3 시간동안 교반하였다. 이어 반응물을 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 수성 염화암모늄 및 염수로 차례로 세척하였다. 유기상을 황산마그네슘에서 건조한 후, 여과하고, 과량의 디클로로메탄을 감압 하에 회전 증발로 제거하였다. 생성된 잔사를 조 혼합물로서 다음 반응에 사용하였다. LC/MS (방법 3) 1.05 분, (ES+) m/z (상대 강도) 628.35 $[M + H]^+$.

[2298] (d) 1-(3-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)프로판아미도)-N-(3-(((S)-8-((5-(((S)-7-메톡시-2-메틸-5-옥소-5,11a-디하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-8-일)옥시)펜틸)옥시)-2-메틸-5-옥소-5,11a-디하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-일)옥시)프로필)-3,6,9,12,15,18,21,24-옥타옥사헵타코산-27-아미드 (10)

[2299] 1-에틸-3-(3'-디메틸아미노프로필)카보디이미드 (EDCI, 11 mg, 0.060 mmol, 1.1 eq)를 건조 디클로로메탄 (2 mL) 중 조 9 (0.056 mmol) 및 Mal-(PEG)₈-산 (35 mg, 0.060 mmol, 1.1 eq)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 아르곤으로 3회 탈기하고, 1 시간동안 교반한 뒤, LC/MS에 의해 출발 물질의 존재가 더 이상 관찰되지 않았다. 반응물을 디클로로메탄으로 희석하고, 물 및 염수로 차례로 세척하였다. 유기상을 황산마그네슘에서 건조한 후, 여과하고, 과량의 디클로로메탄을 감압 하에 회전 증발로 제거하였다. 생성된 잔사를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔; 100% 클로로포름 - 클로로포름중 10% 메탄올)에 적용하였다. 순수한 분획을 수집하고 모은 다음, 과량의 용리제를 감압 하에 회전 증발로 제거하여 목적 생성물 (19 mg, 2 단계에 걸쳐 28%)을 수득하였다. LC/MS (방법 3) 1.30 분, (ES+) m/z (상대 강도) 1202.55 $[M + H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 6.45 - 6.34 (m, 1H), 4.59 - 4.48 (m, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 4.18 - 3.95 (m, 6H), 3.91 (s, 2H), 3.86 - 3.75 (m, 4H), 3.75 - 3.67 (m, 2H), 3.63 - 3.58 (m, 28H), 3.54 - 3.49 (m, 2H), 3.49 - 3.36 (m, 6H), 3.35 - 3.34 (m, 1H), 3.20 - 3.13 (m, 2H), 2.94 (d, $J = 16.8$ Hz, 2H), 2.50 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.46 - 2.37 (m, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.97 - 1.91 (m, 4H), 1.82 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.69 - 1.63 (m, 2H), 0.90 - 0.77 (m, 1H).

[2300] 실시예 3



[2301]

[2302] (a) (S)-2-메틸렌-7-(프로프-2-인-1-일옥시)-10-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2,3-디하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-5,11(10H,11aH)-디온 (11)

[2303] 프로파길 브로마이드 (149 μ L, 158 mg, 1.33 mmol, 1.05 eq)를 건조 DMF (10 mL) 중 페놀 122 (477 mg, 1.27 mmol, 1eq), TBAI (47 mg, 0.127 mmol, 0.1eq), 및 탄산칼륨 (132 mg, 0.96 mmol, 0.75 eq)의 현탁액에 첨가하고, 완료되면 75°C에서 1 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)와 물 (100 mL)로 분배하였다. 유기물을 물 (2 x 100 mL), 염수 (50 mL)로 더 세척하고, 황산마그네슘에서 건조하였다. 수율 = 420 mg (80%). LC/MS (3.43 분 (ES+) m/z (상대 강도) 413.07 ($[M + H]^+$, 100)); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (dd, $J = 9.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 5.48 (dd, $J = 9.9, 1.5$ Hz, 1H), 5.22 - 5.07 (m, 2H), 4.74 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 4.68 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.40 - 4.14 (m, 3H), 3.69 (dtd, $J = 16.8, 9.6, 7.7$ Hz, 2H), 3.43 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 2.88 - 2.71 (m, 1H), 2.60 - 2.47 (m, 1H), 1.04 - 0.88 (m, 2H), 0.08 - 0.06 (m, 9H).

[2304] (b) (S)-2-메틸렌-7-(프로프-2-인-1-일옥시)-2,3-디하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-5(11aH)-온 (12)

[2305] THF (1.32 mL, 1.3 eq) 중 1M 슈퍼하이드라이드 용액을 -78°C에서 THF 중 디락탐 11 (420 mg, 1.02 mmol, 1 eq)의 용액에 천천히 가하였다. 반응을 1 시간동안 추적 관찰한 후, LC/MS에 의해 출발 물질이 완전히 전환된 것을 직접 확인하였다 (3.02 분 (ES+) m/z (상대 강도) 267.10 ($[M + H]^+$, 100)). 반응 혼합물을 H_2O (500 mL)로 주의하여 희석한 후, 에틸 아세테이트 (50 mL)로 추출하였다. 모아진 유기층을 물 (1 x 50 mL), 염수 (1 x 20 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 에서 건조한 후, 여과하고, 35°C에서 감압 하에 증발하여 중간체 SEM-카비놀아민을 얻었다. 백색 고체를 즉시 EtOH (40 mL), DCM (15 mL) 및 H_2O (5 mL)에 용해시키고, 플래쉬 실리카겔 (30 g)로 처리하였다. 농후 현탁액을 실온에서 72 시간동안 교반한 후, 상당량의 목적 생성물이 형성된 것을 TLC (95:5 v/v $CHCl_3/MeOH$)로 관찰하였다. 반응 혼합물을 대광폭 공극의 3 소결 깔때기를 통해 여과하고, 패드를 90:10 v/v $CHCl_3/MeOH$ 로 천천히 생성물이 더 이상 용출되지 않을 때까지 철저히 행구었다 (TLC로 추적 관찰). 여액을 염수 (300 mL)로 세척하고, 건조한 후 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공중에 증발시킨 다음, 고 진공하에 건조하여 조 생성물을 얻었다. 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용출: 100% HPLC 급 $CHCl_3$ - 98:2 v/v $CHCl_3/MeOH$)에 의해 정제하여 목적 생성물을 카비놀아민 에테르 및 이민의 혼합물 (155 mg, 57%)로 수득하였다. NMR 샘플을 얻기 위해, 물질 (10 mg)을 HPLC 급 $CHCl_3$ (50 mL)으로 처리한 다음, 밤새 정치하여 이민 형태의 형성을 촉진하였다. 용매를 감압 하에 증발로 제거하고, 잔사를 다시 HPLC 급 $CHCl_3$ (50 mL)으로 처리한 다음, 4 시간동안 정치시켰다. LC/MS (2.28 분 (ES+) m/z (상대 강도) 267.10 ($[M + H]^+$, 100)); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, $J = 4.4$ Hz,

1H), 7.60 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.8, 3.0$ Hz, 1H), 5.23 - 5.19 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.79 - 4.75 (m, 2H), 4.32 - 4.26 (m, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.78 - 3.69 (m, 1H), 3.49 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.12 (dd, $J = 16.1, 9.1$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 3.0, 1.4$ Hz, 1H).

[2306]

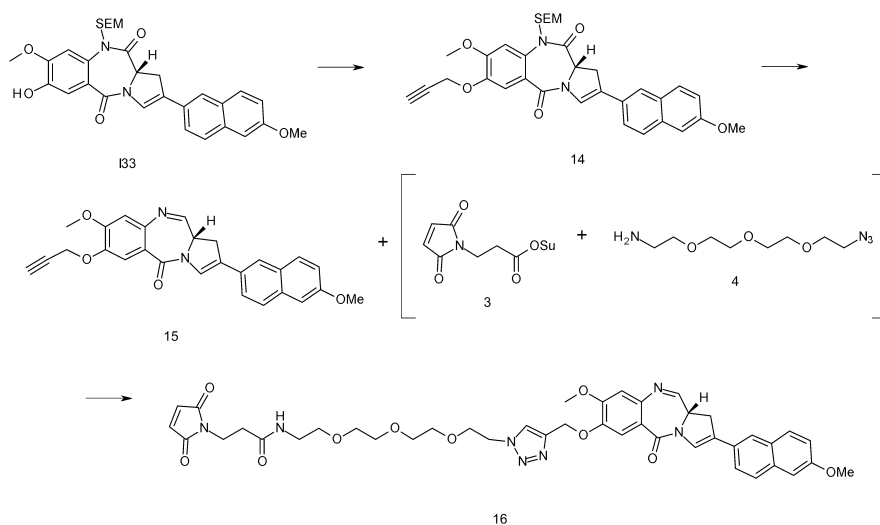
(c) (S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)-N-(2-(2-(2-(2-(4-((2-메틸렌-5-옥소-2,3,5,11a-테트라하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-일)옥시)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)에틸)프로판아미드 (13)

[2307]

아미노-(Peg)₃-아지드 4 (86.1 mg, 78 μ L, 0.39 mmol 1.05 eq)를 25°C에서 DMSO (0.5 mL) 중 말레이미드 석신 이미드 3 (100 mg, 0.38 mmol, 1 eq)의 용액에 첨가하여 45 분동안 반응시켰다. 이 용액을 *tert*-부탄올/물 1/1 v/v (1.2 mL) 중 프로파길-PBD 12 (100 mg, 0.38 mmol, 1eq), 소듐 아스코베이트 (15 mg, 0.076 mmol, 0.2 eq), 및 황산구리 (4.69 mg, 0.018 mmol, 0.05 eq)의 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 탈기하고, 아르곤 하에 진행시켰다. 2 시간 후, 반응의 LC/MS 프로파일로 아미노-(peg)₃-PBD와 함께 상당량의 생성물이 형성된 것으로 판단되었다. 밤새 진행시켰더니, LC/MS 프로파일이 좋지 않아졌다. 반응 혼합물을 클로로포름/메탄올 (90/10, v/v)과 물로 분배하였다. 유기물을 물에 이어 염수로 세척하고, 황산마그네슘에서 건조하였다. 휘발물질을 진공 하에 회전 증발로 제거하였다. 잔사를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (구배: 메탄올/클로로포름 1/99 - 20/80)에 의해 정제하였다. 아미노-(peg)₃-PBD (UV 하에 청색 빛)와의 혼합 분획으로서 발생한 생성물 (UV 하에 어두운 점)을 제조용 TLC에 의해 추가 정제하였다 (25 mg, 10%). LC/MS (2.28 분 (ES+) m/z (상대 강도) 636.16 ($[M + H]^+$, 100)); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.8, 3.0$ Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.26 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.23 - 5.16 (m, 2H), 4.61 - 4.53 (m, 2H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 2H), 3.82 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.65 - 3.53 (m, 10H), 3.52 - 3.46 (m, 3H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 3.14 (dd, $J = 16.0, 9.0$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J = 16.0, 1.5$ Hz, 1H), 2.49 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H).

[2308]

실시예 4



[2309]

[2310]

(a) (S)-8-메톡시-2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)-7-(프로프-2-인-1-일옥시)-10-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-5,11(10H, 11aH)-디온 (14)

[2311]

프로파길 브로마이드 (251 μ L, 2.24 mmol 1.05 eq)를 건조 DMF (10 mL) 중 조 페놀 I33 (1.17 g, 2.14 mmol, 1 eq), TBAI (79 mg, 0.21 mmol, 1 eq) 및 탄산칼륨 (221 mg, 1.60 mmol, 0.75 eq)의 현탁액에 첨가하고, 완료 되면 75°C에서 1 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)와 물 (100 mL)로 분배하였다. 유기물을 물 (2 x 100 mL), 염수 (50 mL)로 더 세척하고, 황산마그네슘에서 건조하였다. 잔사를 칼럼 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용출: 35:65 v/v 헥산/Et₂O - 0:100 v/v 헥산/Et₂O)에 적용하여 목적 생성물 (594 mg, 미정)을 47%, 3 단계에 걸쳐 52%을 수득하였다. LC/MS (3.85 분 (ES+) m/z (상대 강도) 584.92 ($[M + H]^+$, 100)); $[\alpha]_D^{21} = +345^\circ$ ($c = 0.229$, 클로로포름); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 - 7.64 (m, 3H), 7.64 -

7.55 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 2H), 5.59 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.92 - 4.77 (m, 2H), 4.71 (dd, $J = 10.4, 3.8$ Hz, 2H), 4.08 (ddd, $J = 16.0, 3.3, 1.7$ Hz, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 6H), 3.83 (td, $J = 9.4, 7.2$ Hz, 1H), 3.72 (td, $J = 9.4, 7.1$ Hz, 1H), 3.27 (ddd, $J = 15.9, 10.6, 2.1$ Hz, 1H), 2.56 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.05 - 0.95 (m, 2H), 0.07 - 0.02 (m, 9H).

[2312] (b) (S)-8-메톡시-2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)-7-(프로프-2-인-1-일옥시)-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-5(11aH)-온 (15)

[2313] THF 중 1M 슈퍼하이드라이드 용액 (1.27 mL, 1.27 mmol, 1.3 eq)을 -78℃에서 THF (10 mL) 중 디락탐 14 (573 mg, 0.98 mmol, 1 eq)의 용액에 천천히 가하였다. 반응을 1 시간동안 추적 관찰한 후, LC/MS에 의해 출발 물질이 완전히 전환된 것을 직접 확인하였다 (3.03 분 (ES+) m/z (상대 강도) 456.88 ($[M + H]^+$, 100)). 반응 혼합물을 H₂O (500 mL)로 주의하여 희석한 후, 에틸 아세테이트 (50 mL)로 추출하였다. 모아진 유기층을 물 (1 x 50 mL), 염수 (1 x 20 mL)로 세척하고, MgSO₄에서 건조한 후, 여과하고, 35℃에서 감압 하에 증발하여 중간체 SEM-카비놀아민을 얻었다. 백색 고체를 즉시 EtOH (40 mL), DCM (15 mL) 및 H₂O (5 mL)에 용해시키고, 플래쉬 실리카겔 (30 g)로 처리하였다. 농후 현탁액을 실온에서 72 시간동안 교반한 후, 상당량의 목적 생성물이 형성된 것을 TLC (95:5 v/v CHCl₃/MeOH)로 관찰하였다. 반응 혼합물을 대광폭 공극의 3 소결 깔대기를 통해 여과하고, 패드를 90:10 v/v CHCl₃/MeOH로 천천히 생성물이 더 이상 용출되지 않을 때까지 철저히 행구었다 (TLC로 추적 관찰). 여액을 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조한 후 (MgSO₄), 여과하고, 진공중에 증발시킨 다음, 고 진공하에 건조하여 조 생성물을 얻었다. 플래쉬 크로마토그래피 (에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 목적 생성물 (100 mg, 23%)을 수득하였다. NMR 샘플을 얻기 위해, 물질 (10 mg)을 HPLC 급 CHCl₃ (50 mL)으로 처리한 다음, 밤새 정치하여 이민 형태의 형성을 촉진하였다. 용매를 감압 하에 증발로 제거하고, 잔사를 다시 HPLC 급 CHCl₃ (50 mL)으로 처리한 다음, 4 시간동안 정치시켰다. LC/MS (3.03 분 (ES+) m/z (상대 강도) 456.88 ($[M + H_2O]^+$, 100)); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 3H), 7.63 - 7.57 (m, 3H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.87 (dd, $J = 4.6, 2.4$ Hz, 2H), 4.49 (ddd, $J = 11.6, 5.1, 4.1$ Hz, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 6H), 3.72 (ddd, $J = 16.1, 11.5, 2.0$ Hz, 1H), 3.53 (ddd, $J = 16.2, 5.1, 1.7$ Hz, 1H), 2.56 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H).

[2314] (c) (S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)-N-(2-(2-(2-(2-(4-((8-메톡시-2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)-5-옥소-5,11a-디하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-일)옥시)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)에톡시)에톡시)에틸)프로판아미드 (16)

[2315] 아미노-(Peg)₃-아지드 4 (34.2 μL, 37.6 mg, 0.17 mmol, 0.9 eq)를 25℃에서 DMSO (0.5 mL) 중 말레이미드 식신이미드 3 (56.1 mg, 0.21 mmol, 1.1 eq)의 용액에 첨가하여 45 분동안 반응시켰다. 이 용액을 tert-부탄올/물 1/1 v/v (1 mL) 중 프로파길-PBD 15 (84 mg, 0.19 mmol, 1 eq), 소듐 아스코베이트 (7.6 mg, 0.038 mmol, 0.2 eq), 및 황산구리 (2.4 mg, 0.010 mmol, 0.05 eq)의 혼합물에 첨가하였다. 용해도 개선을 위해 DMSO (2.5 mL)를 첨가하였다. 반응물을 탈기하고, 아르곤 하에 진행시켰다. 5 시간 후, 반응의 LC/MS 프로파일로 상당량의 생성물이 형성된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 클로로포름과 물로 분배하였다. 유기물을 물에 이어 염수로 세척하고, 황산마그네슘에서 건조하였다. 휘발물질을 진공 하에 회전 증발로 제거하였다. 잔사를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (구배: 메탄올/클로로포름 1/99 - 5/95)에 의해 정제하여 목적 생성물을 수득하였다. 수율: 64 mg (41%). LC/MS (2.85 분 (ES+) m/z (상대 강도) 808.61 ($[M + H]^+$, 100)); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 3H), 7.64 - 7.56 (m, 3H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.65 (s, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.33 (q, $J = 11.9$ Hz, 2H), 4.60 - 4.54 (m, 2H), 4.50 (dt, $J = 9.1, 5.0$ Hz, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 8H), 3.82 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.77 - 3.65 (m, 2H), 3.65 - 3.58 (m, 5H), 3.58 - 3.51 (m, 3H), 3.52 - 3.47 (m, 2H), 3.39 (dd, $J = 10.6, 5.3$ Hz, 2H), 2.49 (td, $J = 7.0, 0.8$ Hz, 2H).

[2316] 실시예 5

[2317] 일반적 항체 컨쥬게이션 과정

- [2318] 항체를 환원 완충액 (예: 포스페이트 완충 염수 PBS, 히스티딘 완충액, 붕산나트륨 완충액, 트리스 완충액)에서 1-5 mg/mL로 희석하였다. 시스테인 이황화 브릿지를 선택적으로 환원시키기 위해, 새로 제조한 TCEP (트리스(2-카복시에틸)포스핀 염화수소산염)의 용액을 첨가하였다. TCEP의 양은 2 내지 8개의 반응성 티올을 생성하는 것으로서, 항체 당 1 내지 4 몰 당량 내에서, 목표 수준의 환원에 비례한다. 37℃에서 수 시간 동안 환원시킨 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 과량의 약물-링커 (5, 10, 13, 16)를 희석된 DMSO 용액 (반응 혼합물의 최대 10% 부피/부피의 최종 DMSO 함량)으로서 첨가하였다. 혼합물을 적당한 시간, 일반적으로 1 내지 3 시간 동안 4℃ 또는 실온에서 가볍게 흔들었다. 과량의 반응성 티올은 컨쥬게이션 마지막에 N-에틸 말레이미드(NEM)와 같은 "티올 캐핑 시약 (thiol capping reagent)"과 반응할 수 있다. 10 kDa 이상의 분자량 컷오프를 가지는 원심분리 회전-필터를 사용하여, 항체-약물 컨쥬게이트를 농축시킨 다음, TFF (tangential flow filtration) 또는 고속 단백질 액체 크로마토그래피 (FPLC)에 의해 정제하였다. 적외선분광분석 (UV-Visible), 형광 또는 질량-분광분석 검출과 결합된 역상 크로마토그래피 (RP) 또는 소수성-상호작용 크로마토그래피 (HIC)를 사용하여 약물/항체 비율 (DAR)을 평가하기 위해, 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 또는 초고성능 액체 크로마토그래피 (UHPLC)에 의한 분석에 의해 해당 항체-약물 컨쥬게이트를 결정할 수 있다; 응집 수준 및 모노머 순도는 적외선분광분석 (UV-Visible), 형광 또는 질량-분광분석 검출과 결합된 크기-배제 크로마토그래피를 이용한 HPLC 또는 UHPLC에 의해 분석할 수 있다. 최종 컨쥬게이트 농도는 분광분석 (280, 214 및 330 nm의 흡광도) 및 생화학 분석 (BCA (bicinchonic acid assay; Smith, P.K., et al. (1985) *Anal. Biochem.* 150 (1): 76-85; 참조로서 농도를 알고 있는 IgG 항체 이용)의 조합에 의해 결정하였다. 항체-약물 컨쥬게이트는 일반적으로 무균 조건 하에서 0.2 μ m 필터를 사용하여 멸균 여과하고, +4℃, -20℃ 또는 -80℃에서 저장한다.
- [2319] 특정 컨쥬게이션의 예가 하기에서 기술된다.
- [2320] 컨쥬게이트 A1 (헤르셉틴-10, *ConjA*)
- [2321] 헤르셉틴™ (2.0 mg, 13.3 나노몰)을 1.11 mg/mL의 최종 항체 농도로 2.5 mM EDTA 및 10 mM 붕산나트륨 pH 8.4를 함유하는 환원 완충액 1.8 mL로 희석하였다. TCEP 10 mM 용액을 첨가하고 (2 몰 당량/항체, 26.6 나노몰, 2.66 μ L), 환원 혼합물을 가열 블록에서 2.5 시간동안 +37℃로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 화합물 10을 DMSO 용액 (3.5 몰 당량/항체, 45 나노몰, 0.2 mL DMSO 중)으로서 첨가하였다. 용액을 2 시간동안 실온에서 혼합한 후, N-에틸 말레이미드 (1 마이크로몰, 100 mM로 10 μ L) 첨가 15 분후 N-아세틸 시스테인 (1.5 마이크로몰, 100 mM로 15 μ L)을 첨가하여 컨쥬게이션을 퀀칭한 다음, Superdex 200 PG로 팩킹된 GE Healthcare XK16/70 칼럼을 채용한 AKTA™ FPLC에 주입하고, 1.5 mL/분의 멸균-여과 포스페이트-완충 염수 (PBS)로 용리하였다. ConjA1 모노머 피크에 해당하는 분획을 폴딩하고, 15 mL Amicon Ultracell 50KDa MWCO 스핀 필터를 사용하여 농축한 뒤, 분석하고, 멸균-여과하였다. BCA 분석은 1.2 mL에서 1.49 mg/mL로 최종 ConjA의 농도를 제공하고, ConjA1의 수득된 질량은 1.79 mg (90% 수율)이었다.
- [2322] (화합물 10 특이성의) 280 nm 및 330 nm에서 ConjA1의 환원 샘플에 대해 물 및 아세트니트릴의 구배로 용리되는 Phenomenex Aeris 3.6u XB-C18 150 x 2.1 mm 칼럼을 채용한 Shimadzu Prominence 시스템에서 UHPLC 분석하였더니 화합물 10의 다수의 분자에 부착된 경쇄 및 중쇄의 혼합물이 항체 당 2.7 분자의 화합물 10의 약물/항체 비율 (DAR)과 일치한다고 나타내었다.
- [2323] 280 nm에서 ConjA의 샘플에 대해 5% 이소프로판올 (v/v)을 함유하는 멸균-여과된 포스페이트-완충 염수 (PBS)로 용리되는 Waters Acquity UPLC BEH200 SEC 1.7 μ m 4.6 x 150 mm 칼럼을 채용한 Shimadzu Prominence 시스템에서 UHPLC 분석하였더니 99% 이상의 모노머 순도를 나타내었고 불순물은 검출되지 않았다.
- [2324] 컨쥬게이트 A2 (헤르셉틴-10, *ConjA2*)
- [2325] 헤르셉틴™ (2.0 mg, 13.3 나노몰)을 1.11 mg/mL의 최종 항체 농도로 2.5 mM EDTA 및 10 mM 붕산나트륨 pH 8.4를 함유하는 환원 완충액 1.8 mL로 희석하였다. TCEP 10 mM 용액을 첨가하고 (2 몰 당량/항체, 26.6 나노몰, 2.66 μ L), 환원 혼합물을 가열 블록에서 2.5 시간동안 37℃로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 화합물 10을 DMSO 용액 (3.5 몰 당량/항체, 45 나노몰, 0.2 mL DMSO 중)으로서 첨가하였다. 용액을 2 시간동안 실온에서 혼합하고, N-에틸 말레이미드 (1 마이크로몰, 100 mM로 10 μ L) 첨가 15 분후 N-아세틸 시스테인 (1.5 마이크로몰, 100 mM로 15 μ L)을 첨가하여 컨쥬게이션을 퀀칭한 다음, Superdex 200 PG로 팩킹된 GE Healthcare XK16/70 칼럼을 채용한 AKTA™ FPLC에 주입하고, 1.5 mL/분의 멸균-여과 포스페이트-완충 염수 (PBS)로 용리하였다. ConjA2 모노머 피크에 해당하는 분획을 폴딩하고, 15 mL Amicon Ultracell 50KDa MWCO 스핀 필터를 사용하여 농축한 뒤, 분석하고, 멸균-여과하였다. BCA 분석은 1.2 mL에서 1.49 mg/mL로 최종 ConjA2

의 농도를 제공하고, ConjA2의 수득된 질량은 1.79 mg (90% 수율)이었다.

- [2326] (화합물 10 특이성의) 280 nm 및 330 nm에서 ConjA2의 환원 샘플에 대해 물 및 아세토니트릴의 구배로 용리되는 Phenomenex Aeris 3.6u XB-C18 150 x 2.1 mm 칼럼을 채용한 Shimadzu Prominence 시스템에서 UHPLC 분석하였더니 화합물 10의 다수의 분자에 부착된 경쇄 및 중쇄의 혼합물이 항체 당 2.7 분자의 화합물 10의 약물/항체 비율 (DAR)과 일치한다고 나타내었다.
- [2327] 280 nm에서 ConjA2의 샘플에 대해 5% 이소프로판올 (v/v)을 함유하는 멸균-여과된 포스페이트-완충 염수 (PBS)로 용리되는 Waters Acquity UPLC BEH200 SEC 1.7 μ m 4.6 x 150 mm 칼럼을 채용한 Shimadzu Prominence 시스템에서 UHPLC 분석하였더니 99% 이상의 모노머 순도를 나타내었고 불순물은 검출되지 않았다.
- [2328] *컨쥬게이트 B (헤르셉틴-5, ConjB)*
- [2329] 헤르셉틴TM (2.0 mg, 13.3 나노몰)을 1.11 mg/mL의 최종 항체 농도로 2.5 mM EDTA 및 10 mM 붕산나트륨 pH 8.4를 함유하는 1.8 mL의 환원 완충액에서 희석하였다. TCEP 10 mM 용액을 첨가하고 (2 몰 당량/항체, 26.6 나노몰, 2.66 μ L), 환원 혼합물을 인큐베이터에서 2.0 시간동안 +37°C로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 화합물 5를 DMSO 용액 (10 몰 당량/항체, 133 나노몰, 0.2 mL DMSO 중)으로서 첨가하였다. 용액을 1 시간동안 실온에서 혼합하고, 컨쥬게이션을 Superdex 200 PG로 패키징된 GE Healthcare XK16/70 칼럼을 채용한 AKTATM FPLC에 주입하고, 1.5 mL/분의 멸균-여과 포스페이트-완충 염수 (PBS)로 용리하였다. ConjB 모노머 피크에 해당하는 분획을 풀링하고, 15 mL Amicon Ultracell 50KDa MWCO 스핀 필터를 사용하여 농축한 뒤, 분석하고, 멸균-여과하였다. BCA 분석은 0.65 mL에서 3.13 mg/mL로 최종 ConjB의 농도를 제공하고, ConjB의 수득된 질량은 1.61 mg (80% 수율)이었다.
- [2330] (화합물 5 특이성의) 280 nm 및 330 nm에서 ConjB의 환원 샘플에 대해 물 및 아세토니트릴의 구배로 용리되는 Phenomenex Aeris 3.6u XB-C18 150 x 2.1 mm 칼럼을 채용한 Shimadzu Prominence 시스템에서 UHPLC 분석하였더니 화합물 5의 다수의 분자에 부착된 경쇄 및 중쇄의 혼합물이 항체 당 4 분자의 화합물 5의 약물/항체 비율 (DAR)과 일치한다고 나타내었다.
- [2331] 280 nm에서 ConjB의 샘플에 대해 5% 이소프로판올 (v/v)을 함유하는 멸균-여과된 포스페이트-완충 염수 (PBS)로 용리되는 Waters Acquity UPLC BEH200 SEC 1.7 μ m 4.6 x 150 mm 칼럼을 채용한 Shimadzu Prominence 시스템에서 UHPLC 분석하였더니 98.6% 이상의 모노머 순도를 나타내었다.
- [2332] *컨쥬게이트 C (헤르셉틴-13, ConjC)*
- [2333] 헤르셉틴TM (1.0 mg, 6.7 나노몰)을 1.11 mg/mL의 최종 항체 농도로 2.5 mM EDTA 및 10 mM 붕산나트륨 pH 8.4를 함유하는 0.9 mL의 환원 완충액에서 희석하였다. TCEP 1 mM 용액을 첨가하고 (3 몰 당량/항체, 20 나노몰, 20 μ L), 환원 혼합물을 인큐베이터에서 1.5 시간동안 +37°C로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 화합물 13을 DMSO 용액 (10 몰 당량/항체, 67 나노몰, 0.1 mL DMSO 중)으로서 첨가하였다. 용액을 1 시간동안 실온에서 혼합하고, 컨쥬게이션을 SuperdexTM 200 PG로 패키징된 GE Healthcare XK16/70 칼럼을 채용한 AKTATM FPLC에 주입하고, 1.5 mL/분의 멸균-여과 포스페이트-완충 염수 (PBS)로 용리하였다. ConjC 모노머 피크에 해당하는 분획을 풀링하고, 15 mL Amicon Ultracell 50KDa MWCO 스핀 필터를 사용하여 농축한 뒤, 분석하고, 멸균-여과하였다. BCA 분석은 1.0 mL에서 0.70 mg/mL로 최종 ConjC의 농도를 제공하고, ConjC의 수득된 질량은 0.70 mg (70% 수율)이었다.
- [2334] (화합물 13 특이성의) 280 nm 및 330 nm에서 ConjC의 환원 샘플에 대해 물 및 아세토니트릴의 구배로 용리되는 Agilent Technologies PLRP-S 1000A 5 μ m 50 x 2.1 mm 칼럼을 채용한 Shimadzu Prominence 시스템에서 UHPLC 분석하였더니 화합물 13의 다수의 분자에 부착된 경쇄 및 중쇄의 혼합물이 항체 당 >2.7 분자의 화합물 13의 약물/항체 비율 (DAR)과 일치한다고 나타내었다.
- [2335] *컨쥬게이트 D (헤르셉틴-16, ConjD)*
- [2336] 헤르셉틴TM을 1.11 mg/mL의 최종 항체 농도로 2.5 mM EDTA 및 10 mM 붕산나트륨 pH 8.4를 함유하는 0.9 mL의 환원 완충액에서 희석하였다. TCEP 1 mM 용액을 첨가하고 (3 몰 당량/항체, 20 나노몰, 20 μ L), 환원 혼합물을 인큐베이터에서 1.5 시간동안 +37°C로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 화합물 16을 DMSO 용액 (10 몰 당량/항체, 67 나노몰, 0.1 mL DMSO 중)으로서 첨가하였다. 용액을 1 시간동안 실온에서 혼합하고, 컨쥬게이션을 SuperdexTM 200 PG로 패키징된 GE Healthcare XK16/70 칼럼을 채용한 AKTATM FPLC에 주입하고, 1.5 mL/분의 멸균

-여과 포스페이트-완충 염수 (PBS)로 용리하였다. ConjD 모노머 피크에 해당하는 분획을 폴링하고, 15 mL Amicon Ultracell 50KDa MWCO 스핀 필터를 사용하여 농축한 뒤, 분석하고, 멸균-여과하였다. BCA 분석은 1.0 mL에서 0.55 mg/mL로 최종 ConjD의 농도를 제공하고, ConjD의 수득된 질량은 0.55 mg (55% 수율)이었다.

[2337] (화합물 16 특이성의) 280 nm 및 330 nm에서 ConjD의 환원 샘플에 대해 물 및 아세토니트릴의 구배로 용리되는 Agilent Technologies PLRP-S 1000A 5 μ m 50 x 2.1 mm 칼럼을 채운 Shimadzu Prominence 시스템에서 UHPLC 분석하였더니 화합물 16의 다수의 분자에 부착된 경쇄 및 중쇄의 혼합물이 항체 당 3.56 분자의 화합물 16의 약물/항체 비율 (DAR)과 일치한다고 나타내었다.

[2338] 실시예 6: 생체내 ADC 효능 연구

[2339] 8-12 주령의 CB.17 SCID 마우스 옆구리에 피하로 1 mm³ 종양 단편을 주입하였다. 종양 평균 크기가 100 - 150 mg이 되면, 처리를 시작하였다. 일 주일에 두 번 마우스의 체중을 재었다. 종양 크기를 일주일에 두 번 측정하였다. 동물들을 개별적으로 모니터링하였다. 종양 용적이 1000 mm³ 이거나 또는 60 일이 되는 것 중 먼저 발생하는 것을 택하여 실험을 종료하였다. 반응이 있는 경우는 더 오래 추적할 수 있다.

[2340] 10 마리의 이종이식 마우스 그룹에 포스페이트 완충 염수 (비히클) 중의 0.2 mL 항체 약물 컨쥬게이트 (ADC) 또는 나 (naked) 항체, 또는 0.2 mL의 비히클 단독을 정맥내 주입하였다. ADC의 농도는, 예를 들어, 단일 용량에서 0.3 또는 1.0 mg ADC/kg 체중이 되도록 조절하였다. 3 회의 동일 투여를, 예를 들어 1 주 간격으로 각 마우스에 제공할 수 있다.

[2341] 실시예 7: 시험관내 ADC 효능 연구

[2342] T75 플라스크 내의 융합아래 (약 80-90% 컨플루언시) SK-BR-3 세포 유래 배지를 흡인하고, PBS (약 20 mL)를 첨가하여 배양 배지를 씻어 냈다. PBS를 흡인하고, 트립신-EDTA (5 mL)를 첨가하였다 플라스크를 37°C의 탈기한 인큐베이터에 최대 약 5 분으로 복귀시켰다. 플라스크를 날카롭게 쳐 플라스틱에서 세포를 제거하고 분리하였다. 세포 현탁액을 50 mL 멸균 스크류탑 원심분리관으로 옮겼다. 배지 (McCoy's + 10% FCS)를 15 mL의 최종 부피로 첨가한 다음, 관을 원심분리하였다 (400 g으로 5 분). 상등액을 흡인하고, 펠렛을 10 mL 배양 배지에 재현탁시켰다. 세포 집괴를 파괴하고 계수에 적합한 단분산 세포 현탁액을 생성하기 위해 반복 흡인 (10 mL 피펫을 위 아래로)이 필요할 수 있다. 세포 현탁액 (10 μ L)을 트립신 블루 (10 μ L)와 혼합하고, 생/사멸 세포를 혈구계수기로 계수하여 세포 농도 및 생존율을 결정하였다. 세포 현탁액을 20 $\times$ 10⁴/mL로 희석하고, 50 μ L를 투명한 96 웰 평저 플레이트에 분배하였다. 세포를 밤새 인큐베이션하여 사용전에 회수하였다.

[2343] 여과-멸균시킨 ADC를 세포 배양 배지에서 희석하여 항체 약물 컨쥬게이트 (ADC) (20 μ g/mL)의 스탁 용액 (1 mL)을 제조하였다. 900 μ L의 세포 배양 배지에 100 μ L 씩을 연속 전달하여 스탁 ADC의 8x 10-배 희석액 한 세트를 24 웰 플레이트에서 제조하였다.

[2344] 각 ADC 희석액 50 μ L를 전날 시딩된 50 μ L 세포 현탁액을 함유하는 96 웰 플레이트의 4 벌 웰에 분배하였다. 대조 웰에는 50 μ L 세포 배양 배지를 투여하였다. 세포 및 ADC를 함유하는 96-웰 플레이트를 37°C, CO₂-가스화 인큐베이터에서 4 일동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 기간 말에, 생존 세포를 MTS 분석에 의해 측정하였다. MTS (Promega)를 각 웰에 (웰당 20 μ L) 분배하고, 37°C, CO₂-가스화 인큐베이터에서 4 시간동안 인큐베이션하였다. 490 nm에서 웰 흡광도를 측정하였다. 4 ADC-처리 웰에서의 평균 흡광도를 4 대조 웰 (100%)과 비교하여 생존 세포 퍼센트를 계산하였다.

ADC	EC ₅₀ (μ g/mL)
ConjA	0.06187

[2345]

[2346] 약어

[2347] Ac 아세틸

[2348] AcM 아세트아미도메틸

[2349] Alloc 알릴옥시카보닐

[2350] Boc *tert*-부틸 디카보네이트

[2351]	t-Bu	tert-부틸
[2352]	Bzl	벤질 (Bzl-OMe는 메톡시벤질이고, Bzl-Me는 메틸벤젠임)
[2353]	Cbz 또는 Z	벤질옥시-카보닐 (Z-Cl 및 Z-Br은 각각 클로로- 및 브로모벤질
[2354]		옥시 카보닐임)
[2355]	DMF	<i>N,N</i> -디메틸포름아미드
[2356]	Dnp	디니트로페닐
[2357]	DTT	디티오프레이톨
[2358]	Fmoc	9 <i>H</i> -플루오렌-9-일메톡시카보닐
[2359]	imp	<i>N</i> -10 이민 보호 그룹: 3-(2-메톡시에톡시)프로파노에이트-Val-
[2360]		Ala-PAB
[2361]	MC-OSu	말레이미도카프로일-0- <i>N</i> -석신이미드
[2362]	Moc	메톡시카보닐
[2363]	MP	말레이미도프로판아미드
[2364]	Mtr	4-메톡시-2,3,6-트리메틸벤젠설포닐
[2365]	PAB	파라-아미노벤질옥시카보닐
[2366]	PEG	에틸렌옥시
[2367]	PNZ	<i>p</i> -니트로벤질 카바메이트
[2368]	Psec	2-(페닐설포닐)에톡시카보닐
[2369]	TBDMS	tert-부틸디메틸실릴
[2370]	TBDPS	tert-부틸디페닐실릴
[2371]	Teoc	2-(트리메틸실릴)에톡시카보닐
[2372]	Tos	토실
[2373]	Troc	2,2,2-트리클로르에톡시카보닐 클로라이드
[2374]	Trt	트리틸
[2375]	Xan	크산틸
[2376]	참고문헌	

[2377] 다음의 참고문헌들은 전적으로 참고로 포함된다:

EP 0522868
 EP 0875569
 EP 1295944
 EP 1347046
 EP 1394274
 EP 1394274
 EP 1439393
 JP 05003790
 JP 2004113151
 JP 58180487
 US 2001/055751
 US 2002/034749
 US 2002/042366
 US 2002/150573
 US 2002/193567
 US 2003/0228319
 US 2003/060612
 US 2003/064397
 US 2003/065143
 US 2003/091580
 US 2003/096961
 US 2003/105292
 US 2003/109676
 US 2003/118592
 US 2003/119121
 US 2003/119122
 US 2003/119125
 US 2003/119126
 US 2003/119128
 US 2003/119129
 US 2003/119130
 US 2003/119131
 US 2003/124140
 US 2003/124579
 US 2003/129192
 US 2003/134790-A1
 US 2003/143557
 US 2003/157089
 US 2003/165504
 US 2003/185830
 US 2003/186372
 US 2003/186373
 US 2003/194704
 US 2003/206918
 US 2003/219806
 US 2003/224411
 US 2003/224454
 US 2003/232056
 US 2003/232350
 US 20030096743

[2378]

US 20030130189
 US 2003096743
 US 2003130189
 US 2004/0001827
 US 2004/005320
 US 2004/005538
 US 2004/005563
 US 2004/005598
 US 2004/0101899
 US 2004/018553
 US 2004/022727
 US 2004/044179
 US 2004/044180
 US 2004/101874
 US 2004/197325
 US 2004/249130
 US 20040018194
 US 20040052793
 US 20040052793
 US 20040121940
 US 2005/271615
 US 2006/116422
 US 4816567
 US 5362852
 US 5440021
 US 5583024
 US 5621002
 US 5644033
 US 5674713
 US 5700670
 US 5773223
 US 5792616
 US 5854399
 US 5869445
 US 5976551
 US 6011146
 US 6153408
 US 6214345
 US 6218519
 US 6268488
 US 6518404
 US 6534482
 US 6555339
 US 6602677
 US 6677435
 US 6759509
 US 6835807
 US 7223837
 US 7375078
 US 7521541
 US 7723485
 WO 00/012508
 WO 00/12507

[2379]

WO 00/12508
 WO 01/16318
 WO 01/45746
 WO 02/088172
 WO 03/026577
 WO 03/043583
 WO 04/032828
 WO 2000/12130
 WO 2000/14228
 WO 2000/20579
 WO 2000/22129
 WO 2000/32752
 WO 2000/36107
 WO 2000/40614
 WO 2000/44899
 WO 2000/55351
 WO 2000/75655
 WO 200053216
 WO 2001/00244
 WO 2001/38490
 WO 2001/40269
 WO 2001/40309
 WO 2001/41787
 WO 2001/46232
 WO 2001/46261
 WO 2001/48204
 WO 2001/53463
 WO 2001/57188
 WO 2001/62794
 WO 2001/66689
 WO 2001/72830
 WO 2001/72962
 WO 2001/75177
 WO 2001/77172
 WO 2001/88133
 WO 2001/90304
 WO 2001/94641
 WO 2001/98351
 WO 2002/02587
 WO 2002/02624
 WO 2002/06317
 WO 2002/06339
 WO 2002/101075
 WO 2002/10187
 WO 2002/102235
 WO 2002/10382
 WO 2002/12341
 WO 2002/13847
 WO 2002/14503
 WO 2002/16413
 WO 2002/16429
 WO 2002/22153
 WO 2002/22636

[2380]

WO 2002/22660
 WO 2002/22808
 WO 2002/24909
 WO 2002/26822
 WO 2002/30268
 WO 2002/38766
 WO 2002/54940
 WO 2002/59377
 WO 2002/60317
 WO 2002/61087;
 WO 2002/64798
 WO 2002/71928
 WO 2002/72596
 WO 2002/78524
 WO 2002/81646
 WO 2002/83866
 WO 2002/86443
 WO 2002/88170
 WO 2002/89747
 WO 2002/92836
 WO 2002/94852
 WO 2002/98358
 WO 2002/99074
 WO 2002/99122
 WO 2003/000842
 WO 2003/002717
 WO 2003/003906
 WO 2003/003984
 WO 2003/004989
 WO 2003/008537
 WO 2003/009814
 WO 2003/014294
 WO 2003/016475
 WO 2003/016494
 WO 2003/018621
 WO 2003/022995
 WO 2003/023013
 WO 2003/024392
 WO 2003/025138
 WO 2003/025148
 WO 2003/025228
 WO 2003/026493
 WO 2003/029262
 WO 2003/029277
 WO 2003/029421
 WO 2003/034984
 WO 2003/035846
 WO 2003/042661
 WO 2003/045422
 WO 2003/048202
 WO 2003/054152
 WO 2003/055439
 WO 2003/055443

[2381]

WO 2003/062401
 WO 2003/062401
 WO 2003/072035
 WO 2003/072036
 WO 2003/077836
 WO 2003/081210
 WO 2003/083041
 WO 2003/083047
 WO 2003/083074
 WO 2003/087306
 WO 2003/087768
 WO 2003/088808
 WO 2003/089624
 WO 2003/089904
 WO 2003/093444
 WO 2003/097803
 WO 2003/101283
 WO 2003/101400
 WO 2003/104270
 WO 2003/104275
 WO 2003/105758
 WO 2003004529
 WO 2003042661
 WO 2003104399
 WO 2004/000997
 WO 2004/001004
 WO 2004/009622
 WO 2004/011611
 WO 2004/015426
 WO 2004/016225
 WO 2004/020595
 WO 2004/022709
 WO 2004/022778
 WO 2004/027049
 WO 2004/031238
 WO 2004/032828
 WO 2004/032842
 WO 2004/040000
 WO 2004/043361
 WO 2004/043963
 WO 2004/044178
 WO 2004/045516
 WO 2004/045520
 WO 2004/045553
 WO 2004/046342
 WO 2004/047749
 WO 2004/048938
 WO 2004/053079
 WO 2004/063355
 WO 2004/063362
 WO 2004/063709
 WO 2004/065577
 WO 2004/074320

[2382]

WO 2004000221
 WO 2004020583
 WO 2004042346
 WO 2004065576
 WO 2005/023814
 WO 2005/082023
 WO 2005/085251
 WO 2006/111759
 WO 2007/044515
 WO 2007/085930
 WO 2009/052249
 WO 2010/091150
 WO 91/02536
 WO 92/07574
 WO 92/17497
 WO 94/10312
 WO 94/28931
 WO 9630514
 WO 97/07198
 WO 97/44452
 WO 98/13059
 WO 98/37193
 WO 98/40403
 WO 98/51805
 WO 98/51824
 WO 99/28468
 WO 99/46284
 WO 99/58658

Am. J. Hum. Genet. 49 (3):555-565 (1991)
 Amiel J., et al Hum. Mol. Genet. 5, 355-357, 1996
 Amir et al (2003) Angew. Chem. Int. Ed. 42:4494-4499
 Amsberry, et al (1990) J. Org. Chem. 55:5867
 Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186
 Annu. Rev. Neurosci. 21:309-345 (1998)
 Arai H., et al J. Biol. Chem. 268, 3463-3470, 1993
 Arai H., et al Jpn. Circ. J. 56, 1303-1307, 1992
 Arima, et al., J. Antibiotics, 25, 437-444 (1972)
 Attie T., et al, Hum. Mol. Genet. 4, 2407-2409, 1995
 Auricchio A., et al Hum. Mol. Genet. 5:351-354, 1996
 Barel M., et al Mol. Immunol. 35, 1025-1031, 1998
 Barella et al (1995) Biochem. J. 309:773-779
 Barnett T., et al Genomics 3, 59-66, 1988
 Beck et al (1992) J. Mol. Biol. 228:433-441
 Beck et al (1996) J. Mol. Biol. 255:1-13
 Berge, et al., J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977)
 Biochem. Biophys. Res. Commun. (2000) 275(3):783-788
 Biochem. Biophys. Res. Commun. 255 (2), 283-288 (1999)
 Blood (2002) 100 (9):3068-3076
 Blood 99 (8):2662-2669 (2002)
 Blumberg H., et al Cell 104, 9-19, 2001
 Bose, et al., Tetrahedron, 48, 751-758 (1992)

[2383]

- Bourgeois C., et al J. Clin. Endocrinol. Metab. 82, 3116-3123, 1997
- Brinster et al (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:836
- Buchman and Berg (1988) Mol. Cell. Biol. 8:4395
- Cancer Res. 61 (15), 5857-5860 (2001)
- Carl et al (1981) J. Med. Chem. 24:479-480
- Carlsson et al (1978) Biochem. J. 173:723-737
- Carter, P. (2006) Nature Reviews Immunology 6:343-357
- Cell 109 (3):397-407 (2002)
- CellTiter Glo Luminescent Cell Viability Assay, Promega Corp. Technical Bulletin TB288
- Chakravarty et al (1983) J. Med. Chem. 26:638-644
- Chan, J. and Watt, V.M., Oncogene 6 (6), 1057-1061 (1991)
- Child et al (1999) J. Biol. Chem. 274: 24335-24341
- Cho H.-S., et al Nature 421, 756-760, 2003
- Ciccodicola, A., et al EMBO J. 8(7):1987-1991 (1989)
- Clackson et al (1991) Nature, 352:624-628
- Clark H.F., et al Genome Res. 13, 2265-2270, 2003
- Corey E, Quinn JE, Buhler KR, et al. LuCap35: a new model of prostate cancer progression to androgen independence. The Prostate 2003;55:239-46
- Coussens L., et al Science (1985) 230(4730):1132-1139
- Cree et al (1995) AntiCancer Drugs 6:398-404
- Crouch et al (1993) J. Immunol. Meth. 160:81-88
- Davis et al (2001) Proc. Natl. Acad. Sci USA 98(17):9772-9777
- de Groot et al (2001) J. Org. Chem. 66:8815-8830
- de Groot et al (2003) Angew. Chem. Int. Ed. 42:4490-4494
- Dennis et al. (2002) "Albumin Binding As A General Strategy For Improving The Pharmacokinetics Of Proteins" J Biol Chem. 277:35035-35043
- Dobner et al (1992) Eur. J. Immunol. 22:2795-2799
- Dornan et al (2009) Blood 114(13):2721-2729
- Doronina et al (2006) Bioconj. Chem. 17:114-124
- Dubowchik et al. Bioconjugate Chemistry, 2002, 13,855-869
- Dubowchik, et al. (1997) Tetrahedron Letters, 38:5257-60
- Dumoutier L., et al J. Immunol. 167, 3545-3549, 2001
- E. Schröder and K. Lübke, The Peptides, volume 1, pp 76-136 (1965) Academic Press
- Ehsani A., et al (1993) Genomics 15, 426-429
- Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994
- Elshourbagy N.A., et al J. Biol. Chem. 268, 3873-3879, 1993
- Erickson et al (2006) Cancer Res. 66(8):1-8
- Feild, J.A., et al (1999) Biochem. Biophys. Res. Commun. 258 (3):578-582
- Fields, G. and Noble, R. (1990) "Solid phase peptide synthesis utilizing 9-fluorenylmethoxycarbonyl amino acids", Int. J. Peptide Protein Res. 35:161-214
- Fuchs S., et al Mol. Med. 7, 115-124, 2001
- Fujisaku et al (1989) J. Biol. Chem. 264 (4):2118-2125
- Gary S.C., et al Gene 256, 139-147, 2000
- Gaugitsch, H.W., et al (1992) J. Biol. Chem. 267 (16):11267-11273
- Geiser et al "Automation of solid-phase peptide synthesis" in Macromolecular Sequencing and Synthesis, Alan R. Liss, Inc., 1988, pp. 199-218
- Genome Res. 13 (10):2265-2270 (2003)
- Genomics 62 (2):281-284 (1999)
- Geoghegan & Stroh, (1992) Bioconjugate Chem. 3:138-146
- Getz et al (1999) Anal. Biochem. Vol 273:73-80
- Glynne-Jones et al (2001) Int J Cancer. Oct 15; 94(2):178-84

[2384]

- Gregson et al., Chem. Commun. 1999, 797-798
 Gregson et al., J. Med. Chem. 2001, 44, 1161-1174
 Gu Z., et al Oncogene 19, 1288-1296, 2000
 Ha et al (1992) J. Immunol. 148(5):1526-1531
 Haendler B., et al J. Cardiovasc. Pharmacol. 20, s1-S4, 1992
 Hamann P. (2005) Expert Opin. Ther. Patents 15(9):1087-1103
 Hamblett et al (2004) Clin. Cancer Res. 10:7063-7070
 Handbook of Pharmaceutical Additives, 2nd Edition (eds. M. Ash and I. Ash), 2001 (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, New York, USA)
 Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd edition, 1994
 Hara, et al., J. Antibiotics, 41, 702-704 (1988)
 Hashimoto et al (1994) Immunogenetics 40(4):287-295
 Hay et al. (1999) Bioorg. Med. Chem. Lett. 9:2237
 Herdewijn, P. et al., Canadian Journal of Chemistry. 1982, 60, 2903-7
 Hermanson, G.T. (1996) Bioconjugate Techniques; Academic Press: New York, p 234-242
 Hochlowski, et al., J. Antibiotics, 40, 145-148 (1987)
 Hofstra R.M.W., et al Eur. J. Hum. Genet. 5, 180-185, 1997
 Hofstra R.M.W., et al Nat. Genet. 12, 445-447, 1996
 Horie et al (2000) Genomics 67:146-152
 Hubert, R.S., et al (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 96 (25):14523-14528)
 Hurley and Needham-VanDevanter, Acc. Chem. Res., 19, 230-237 (1986)
 Immunogenetics 54 (2):87-95 (2002)
 Int. Rev. Cytol. 196:177-244 (2000)
 Itoh, et al., J. Antibiotics, 41, 1281-1284 (1988)
 J. Biol. Chem. 270 (37):21984-21990 (1995)
 J. Biol. Chem. 276 (29):27371-27375 (2001)
 J. Biol. Chem. 277 (22):19665-19672 (2002)
 J. Biol. Chem. 278 (33):30813-30820 (2003)
 Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001) Immuno Biology, 5th Ed., Garland Publishing, New York
 Jeffrey et al (2005) J. Med. Chem. 48:1344-1358
 Jonsson et al (1989) Immunogenetics 29(6):411-413
 Junutula, et al., 2008b Nature Biotech., 26(8):925-932
 Kang, G-D., et al., Chem. Commun., 2003, 1680-1689
 Kasahara et al (1989) Immunogenetics 30(1):66-68
 King et al (2002) Tetrahedron Letters 43:1987-1990
 Kingsbury et al (1984) J. Med. Chem. 27:1447
 Kohler et al (1975) Nature 256:495
 Kohn, in Antibiotics III. Springer-Verlag, New York, pp. 3-11 (1975).
 Konishi, et al., J. Antibiotics, 37, 200-206 (1984)
 Kovtun et al (2006) Cancer Res. 66(6):3214-3121
 Kuhns J.J., et al J. Biol. Chem. 274, 36422-36427, 1999
 Kuminoto, et al., J. Antibiotics, 33, 665-667 (1980)
 Kurebayashi et al (1999) Brit. Jour. Cancer 79(5-6):707-717
 Lab. Invest. 82 (11):1573-1582 (2002)
 Lambert J. (2005) Current Opin. in Pharmacol. 5:543-549
 Langley and Thurston, J. Org. Chem., 52, 91-97 (1987)
 Larhammar et al (1985) J. Biol. Chem. 260(26):14111-14119
 Law et al (2006) Cancer Res. 66(4):2328-2337
 Le et al (1997) FEBS Lett. 418(1-2):195-199
 Leber, et al., J. Am. Chem. Soc., 110, 2992-2993 (1988)
 Leimgruber, et al., J. Am. Chem. Soc., 87, 5791-5793 (1965)

[2385]

Leimgruber, et al., J. Am. Chem. Soc., 87, 5793-5795 (1965)
 Levenson et al (1997) Cancer Res. 57(15):3071-3078
 Liang et al (2000) Cancer Res. 60:4907-12
 Manfré, F. et al., J. Org. Chem. 1992, 57, 2060-2065
 Marks et al (1991) J. Mol. Biol., 222:581-597
 McDonagh (2006) Protein Eng. Design & Sel., 19(7): 299-307
 Mendoza et al (2002) Cancer Res. 62:5485-5488
 Miller et al (2003) Jour. of Immunology 170:4854-4861
 Miura et al (1996) Genomics 38(3):299-304
 Miura et al (1998) Blood 92:2815-2822
 Moore M., et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 84, 9194-9198, 1987
 Morrison et al (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855
 Muller et al (1992) Eur. J. Immunol. 22 (6):1621-1625
 Mungall A.J., et al Nature 425, 805-811, 2003
 Nagase T., et al (2000) DNA Res. 7 (2):143-150
 Nakamuta M., et al Biochem. Biophys. Res. Commun. 177, 34-39, 1991
 Nakayama et al (2000) Biochem. Biophys. Res. Commun. 277(1):124-127
 Naruse et al (2002) Tissue Antigens 59:512-519
 Nature 395 (6699):288-291 (1998)
 Neuberger and Williams (1988) Nucleic Acids Res. 16:6713
 Novabiochem Catalog 2006/2007
 Ogawa Y., et al Biochem. Biophys. Res. Commun. 178, 248-255, 1991
 Okamoto Y., et al Biol. Chem. 272, 21589-21596, 1997
 Oncogene 10 (5):897-905 (1995)
 Oncogene 14(11):1377-1382 (1997)
 Parrish-Novak J., et al J. Biol. Chem. 277, 47517-47523, 2002
 Payne, G. (2003) Cancer Cell 3:207-212
 Phillips et al (2008) Cancer Res. 68(22):9280-9290
 Pingault V., et al (2002) Hum. Genet. 111, 198-206
 Pletnev S., et al (2003) Biochemistry 42:12617-12624
 Preud'homme et al (1992) Clin. Exp. Immunol. 90(1):141-146
 Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (2003) 100 (7):4126-4131
 Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 93 (1):136-140 (1996)
 Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 98 (17):9772-9777 (2001)
 Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99 (26):16899-16903 (2002)
 Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 96 (20):11531-11536 (1999)
 Protective Groups in Organic Synthesis, Greene and Wuts, 3rd Edition, 1999, John Wiley & Sons Inc.
 Puffenberger E.G., et al Cell 79, 1257-1266, 1994
 Rao et al (1997) Breast Cancer Res. and Treatment 45:149-158
 Reiter R.E., et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 95, 1735-1740, 1998
 Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th edition, pub. Lippincott, Williams & Wilkins, 2000
 Rodrigues et al (1995) Chemistry Biology 2:223
 Ross et al (2002) Cancer Res. 62:2546-2553
 S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York
 Sakaguchi et al (1988) EMBO J. 7(11):3457-3464
 Sakamoto A., Yanagisawa M., et al Biochem. Biophys. Res. Commun. 178, 656-663, 1991
 Sanderson et al (2005) Clin. Cancer Res. 11:843-852
 Semba K., et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82, 6497-6501, 1985
 Servenius et al (1987) J. Biol. Chem. 262:8759-8766

[2386]

Shamis et al (2004) J. Am. Chem. Soc. 126:1726-1731
 Sheikh F., et al (2004) J. Immunol. 172, 2006-2010
 Shimizu, et al, J. Antibiotics, 29, 2492-2503 (1982)
 Sinha S.K., et al (1993) J. Immunol. 150, 5311-5320
 Storm et al (1972) J. Amer. Chem. Soc. 94:5815
 Strausberg et al (2002) Proc. Natl. Acad. Sci USA 99:16899-16903
 Sun et al (2002) Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 12:2213-2215
 Sun et al (2003) Bioorganic & Medicinal Chemistry 11:1761-1768
 Svensson P.J., et al Hum. Genet. 103, 145-148, 1998
 Swiercz J.M., et al J. Cell Biol. 165, 869-880, 2004
 Syrigos and Epenetos (1999) Anticancer Research 19:605-614
 Takeuchi, et al., J. Antibiotics, 29, 93-96 (1976)
 Tawaragi Y., et al Biochem. Biophys. Res. Commun. 150, 89-96, 1988
 ten Dijke, P., et al Science 264 (5155):101-104 (1994)
 Thompson, J.S., et al Science 293 (5537), 2108-2111 (2001) WO 2004/058309
 Thurston, et al., Chem. Brit., 26, 767-772 (1990)
 Thurston, et al., Chem. Rev. 1994, 433-465 (1994)
 Toki et al (2002) J. Org. Chem. 67:1866-1872
 Tonnelle et al (1985) EMBO J. 4(11):2839-2847
 Touchman et al (2000) Genome Res. 10:165-173
 Trail et al (2003) Cancer Immunol. Immunother. 52:328-337
 Tsunakawa, et al., J. Antibiotics, 41, 1366-1373 (1988)
 Tsutsumi M., et al Gene 228, 43-49, 1999
 Uchida et al (1999) Biochem. Biophys. Res. Commun. 266:593-602
 Verheij J.B., et al Am. J. Med. Genet. 108, 223-225, 2002
 Von Hoegen et al (1990) J. Immunol. 144(12):4870-4877
 Webster et al (1994) Semin. Cancer Biol. 5:69-76
 Weis J.J., et al J. Exp. Med. 167, 1047-1066, 1988
 Weis J.J., et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 83, 5639-5643, 1986
 Wilson et al (1991) J. Exp. Med. 173:137-146
 Wu et al (2005) Nature Biotech. 23(9):1137-1145
 Xie et al (2006) Expert. Opin. Biol. Ther. 6(3):281-291
 Xu, M.J., et al (2001) Biochem. Biophys. Res. Commun. 280 (3):768-775 WO 2004/016225
 Xu, X.Z., et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 98 (19):10692-10697 (2001)
 Yamaguchi, N., et al Biol. Chem. 269 (2), 805-808 (1994)
 Yamamoto T., et al Nature 319, 230-234, 1986
 Yu et al (1992) J. Immunol. 148(2) 633-637

[2387]

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> MEDIMMUNE LIMITED

<120> Pyrrolobenzodiazepines and Conjugates Thereof

<130> IPA150994-GB

<140> PCT/EP2014/054958

<141> 2014-03-13

<150> US 61/778,752

<151> 2013-03-13

<160> 233

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: A20FMDV-Cys polypeptide

<400> 1

Asn Ala Val Pro Asn Leu Arg Gly Asp Leu Gln Val Leu Ala Gln Lys

1 5 10 15

Val Ala Arg Thr Cys

20

<210> 2

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: A20FMDV-Cys polypeptide

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(18)

<223> Xaa is any amino acid residue

<400> 2

Asn Ala Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Arg Thr Cys

20

<210> 3

<211> 137

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223>

Synthetic sequence: Anti-Integrin Alpha v Beta 6, RHAB6.2

<400> 3

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

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

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

 115 120 125
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

 130 135

<210> 4

<211> 137

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Anti-Integrin Alpha v Beta 6, RHCB6.2

<400> 4

Gln 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 Ile Asp Ser

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

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

100 105 110

Val Leu Ala Gln Lys Val Ala Gly Pro Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly

115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

130 135

<210> 5

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Anti-Integrin Alpha v Beta 6, RHF

<400> 5

Gln 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 Phe Ile Asp Ser

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Phe Thr Thr 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

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

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 6

<211> 137

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Anti-Integrin Alpha v Beta 6, RHFB6

<400> 6

Gln 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 Phe Ile Asp Ser

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 7

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Anti-Integrin Alpha v Beta 6, RHAY100bP

<400> 7

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

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

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

100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 8

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Anti-Integrin Alpha v Beta 6, RKF

<400> 8

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 9

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Anti-Integrin Alpha v Beta 6, RKFL36L50

<400> 9

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

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

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

 100 105

<210> 10

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Anti-Integrin Alpha v Beta 6, RKC

<400> 10

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

 35 40 45

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

100 105

<210> 11

<211> 116

<212

> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Anti-CD33, CD33 Hum195 VH

<400> 11

Gln 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 Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn 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 Gly Arg Pro Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 12

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Anti-CD33, CD33 Hum195 VK

<400> 12

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 Glu Ser Val Asp Asn Tyr

20 25 30
Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45

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

<210> 13

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Anti-CD19, CD19 B4 resurfaced VH

<400> 13

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

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

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 14

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Anti-CD19, CD19 B4 resurfaced VK

<400> 14

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

1

5

10

15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Gly Val Asn Tyr Met

20

25

30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Arg Arg Trp Ile Tyr

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Gly Ser Tyr Thr Phe Gly

85

90

95

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

<210> 15

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Anti - Her2, Herceptin VH chain

<400> 15

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 16

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Anti - Her2, Herceptin VL chain

<400> 16

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

50 55 60

Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 17

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Anti-CD25, Simulect VK (also known as Basiliximab)

<400> 17

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Arg Ser Tyr Met

20 25 30

Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Ser Tyr Thr Phe Gly

85 90 95

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

<210> 18

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Anti-CD25, Simulect VH

<400> 18

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

1 5 10 15

Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Arg Tyr Trp Met

20 25 30

His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala

35 40 45

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

50 55 60

Lys Ala Lys Leu Thr Ala Val Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Tyr Gly Tyr Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 19

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Anti-PSMA, Deimmunised VH '1

<400> 19

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr

20 25 30

Thr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 20

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Anti-PSMA, Deimmunised VK '1

<400> 20

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Ile 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 Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105

<210> 21

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Anti-PSMA, Deimmunised VH1 '5

<400> 21

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Glu Ile Arg Ser Gln Ser Asn Asn Phe Ala Thr His Tyr Ala Glu

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile

65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Val Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 22

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Anti-PSMA, Deimmunised VH2 '5

<400> 22

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

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

Thr Val Ser Ser

115

<210> 23

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Anti-PSMA, Deimmunised VH3 '5

<400> 23

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Glu Ile Arg Ser Gln Ser Asn Asn Phe Ala Thr His Tyr Ala Glu

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 24

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Anti-PSMA, Deimmunised VH4 '5

<400> 24

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

1 5 10 15

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

20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 25

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Anti-PSMA, Deimmunised VK1 '5

<400> 25

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

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

100 105

<210> 26

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Anti-PSMA, Deimmunised VK2 '5

<400> 26

Asn Ile Val Met Thr Gln Phe Pro Ser Ser Met Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr

20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Met Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 27

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Anti-PSMA, Deimmunised VK3 '5

<400> 27

Asn Ile Gln Met Thr Gln Phe Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr

20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Met Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 28

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Anti-PSMA, Deimmunised VK4 '5

<400> 28

Asn Ile Gln Met Thr Gln Phe Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr
20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Met Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 29

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Anti-PSMA, Deimmunised VK DI '5

<400> 29

Asn Ile Val Met Thr Gln Phe Pro Lys Ser Met Ser Ala Ser Ala Gly

1 5 10 15

Glu Arg Met Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr

20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Thr Gln Ser Pro Lys Met Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Leu Val Asp Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser Tyr Thr Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys

100 105

<210> 30

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Anti-PSMA, Deimmunised VH DI '5

<400> 30

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

1 5 10 15

Ser Met Lys Ile Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Glu Ile Arg Ser Gln Ser Asn Asn Phe Ala Thr His Tyr Ala Glu

50 55 60

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 31

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Anti-PSMA, Humanised RHA '5

<400> 31

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 32

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Anti-PSMA, Humanised RHB '5

<400> 32

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Glu Ile Arg Ser Gln Ser Asn Asn Phe Ala Thr His Tyr Ala Glu

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Val Ile Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 33

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Anti-PSMA, Humanised RHC '5

<400> 33

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 34

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Anti-PSMA, Humanised RHD '5

<400> 34

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 35

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Anti-PSMA, Humanised RHE '5

<400> 35

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Glu Ile Arg Ser Gln Ser Asn Asn Phe Ala Thr His Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 36

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Anti-PSMA, Humanised RHF '5

<400> 36

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Glu Ile Arg Ser Gln Ser Asn Asn Phe Ala Thr His Tyr Ala Glu

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Val Ile Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 37

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Anti-PSMA, Humanised RHG '5

<400> 37

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Glu Ile Arg Ser Gln Ser Asn Asn Phe Ala Thr His Tyr Ala Glu

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Val Ile Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 38

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Anti-PSMA, Humanised RKA '5

<400> 38

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 39

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Anti-PSMA, Humanised RKB '5

<400> 39

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 40

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Anti-PSMA, Humanised RKC '5

<400> 40

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr
20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ala Pro Lys Met Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 41

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Anti-PSMA, Humanised RKD '5

<400> 41

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr

20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ala Pro Lys Met Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 42

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Anti-PSMA, Humanised RKE '5

<400> 42

Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

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

<210> 43

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Anti-PSMA, Humanised RKF '5

<400> 43

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

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

<210> 44

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Anti-PSMA, Humanised RKG '5

<400> 44

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

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

<210> 45

<211> 5560

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 45

cgcggggcg	ggagtcggcg	gggcctcgcg	ggacgccggg	cagtgcggag	accgcggcg	60
tgaggacgc	ggagccggga	gcgagccgc	gggttgag	tcagcctact	ctttcttaga	120
tgtgaaagga	aaggaagatc	atttcattgc	ttgttgataa	aggttcagac	ttctgctgat	180
tcataacat	ttggctctga	gctatgacaa	gagaggaaac	aaaaagttaa	acaagcaagc	240
ctgccataag	tgagaagcaa	acttccttga	taacatgctt	ttgcgaagt	caggaaaatt	300
aatgtgggc	accaagaaag	aggatggtga	gagtacagcc	ccccccccc	gtccaaaggt	360
cttgcgttgt	aatgccacc	accattgtcc	agaagactca	gtcaacaata	tttcagcac	420
agacggatat	tgtttcacga	tgatagaaga	ggatgactct	gggttgccctg	tggtcacttc	480
tggttgcccta	ggactagaag	gctcagattt	tcagtgtcgg	gacactccca	ttcctcatca	540
aagaagatca	attgaatgct	gcacagaaag	gaacgaatgt	aataaagacc	tacaccctac	600
actgcctcca	ttgaaaaaca	gagattttgt	tgatggacct	atacaccaca	gggttttact	660
tatatctgtg	actgtctgta	gtttgctctt	ggtccttata	atattatatt	gttacttccg	720
gtataaaaga	caagaaacca	gacctcgata	cagcattggg	ttagaacagg	atgaaactta	780

cattcctcct ggagaatccc tgagagactt aattgagcag tctcagagct caggaagtgg 840

atcaggcctc cctctgctgg tccaaaggac tatagctaag cagattcaga tggatgaaca 900

gattggaaaa ggtcgctatg ggggaagttg gatgggaaag tggcgtggcg aaaaggtagc 960

tgtgaaagtg ttcttcacca cagaggaagc cagctggttc agagagacag aaatatatca 1020

gacagtgttg atgagggcatg aaaacatttt gggttttcatt gctgcagata tcaaagggac 1080

agggctcctgg acccagtgtg acctaatac agactatcat gaaaatggtt ccctttatga 1140

ttatctgaag tccaccacc tagacgctaa atcaatgctg aagttagcct actcttctgt 1200

cagtggctta tgtcatttac acacagaaat ctttagtact caaggcaaac cagcaattgc 1260

ccatcgagat ctgaaaagta aaaacattct ggtgaagaaa aatggaactt gctgtattgc 1320

tgacctgggc ctggctgtta aatttattag tgatacaaat gaagttgaca taccacctaa 1380

cactcgagtt ggcaccaaac gctatatgcc tccagaagtg ttggacgaga gcttgaacag 1440

aaatcacttc cagtccttaca tcatggctga catgtatagt tttggcctca tcctttggga 1500

ggttgctagg agatgtgtat caggaggtat agtgaagaa taccagcttc cttatcatga 1560

cctagtgcce agtgaccct cttatgagga catgaggag attgtgtgca tcaagaagtt 1620

acgcccctca ttcccaaac ggtggagcag tgatgagtgt ctaaggcaga tgggaaaact 1680

catgacagaa tgctgggctc acaatcctgc atcaaggctg acagccctgc gggtaagaa 1740

aacacttgcc aaaatgtcag agtcccagga cattaaactc tgataggaga ggaaaagtaa 1800

gcactctgc agaaagccaa caggtactct tctgtttgtg ggcagagcaa aagacatcaa 1860

ataagcatcc acagtacaag cttgaacat cgtcctgctt ccagtggtt tcagacctca 1920

cctctcaggg agcgacctgg gcaaagacag agaagctccc agaaggagag attgatccat 1980

gtctgtttgt aggacggaga aaccgcttgg gtaacttgtt caagatatga tgcattgtgc 2040

tttctaagaa agccctgtat tttgtgattg ctttttttt ttttaagat gctttcattt 2100

tgccaaaata aaacagataa tgtggatggt ttaagggtta tagtattata gtttaataa 2160

taacaacaaa attcttccca ggaactctgc tggaaggtaa attaaaatac ttgtttttcc 2220

attggtaaaa tattgttgca ctctgtgaac caaaagacag tctaagttgg aggacataga 2280

acggaactca tcttaaacat actccccacc cgtcttggc ctcctcagac cactttggcc 2340

atccctgcat ttggggccgc tatgtaatg tgaatgcact gggtacaaac accgcctgtc 2400

taggaccaca ttiggaattc ctgcagggtg ctttttcag cttcaggcaa tatggaacaa 2460

atgaaggttt atgtgactct aatagaagta attgttgata ggtgttcttc agatccactt 2520

ctgtttctga ttgagttagg catctctttc atggtaaaac ctttttcatt aaacacaaag 2580
 aaagcttttt tttttttttt tttttttttt tttttttaat gtgcagagga ttgacctgtg 2640
 catgcttttg atctctcatt caaaggatca atattaaata aaattgtcat gagctgtgtt 2700
 gaagacaggg tgctttcaaa tagaggtaat ttgctcttgt gttgtaagag gaacatgtca 2760
 acaaagatag gaaatgaggg tgatcgtgca gatggcttgt atcttatata tgcaaaggag 2820
 ccaatctcag aagcacaaag aaaaaagtgt gcataacctta tttgtacag ataaagatga 2880
 tgtctttttg ttattgtctg tctgttttgt atgtgtctga gataagggat agagaggaaa 2940

 catccgtcag gctaatttaa ctacatttta ttttaaaaat agagaaacat aacctctaga 3000
 tgggacagca gaggacagtt agtagaggcc acaaactgtt atgggctgct gtgttttgtt 3060
 ctaaaatcaa tatggttga gcatgtatat cttaggtgat catttcacat cttaggaatg 3120
 cctactcatt ttattttatt ctagtgatgc tcaattcact atttaattta ttatattttc 3180
 tcttctgtgg cacttataca aaatatctct tcacctactt agttctacag ggttttaact 3240
 ttggagcaac atgaataaaa tcatcgagaa ggccaatatt gtttagcaac atgaatacaa 3300
 tacagttaa agttgtacac atectgctca actttattca tatacatttc ctttctgtgg 3360

 ttttcttttg ctctctagaa attctgttag tggttagtaa agaatttgaa agtactttct 3420
 ccttgcgtgt tttttttttt tttaagacat tcctcccaga atactccagg gggcagtggt 3480
 ttataacaca ttttccccac tgggtgattg aaggatggag gatttttgaa aatttgacag 3540
 ctacatgaaa catgagaaaa cattttctc acttctgaag tcggtttgca gctggtaact 3600
 tgttcatcca gaaaacattc taaagcaatg agactttgtg agctgtgctt acagtttggg 3660
 agaatcatga agattcttc tatattttgc atttacttc cagtgcctca tagctgcatt 3720
 ttgtttgtaa ctaagacaga agaatttcgt aatccttgaa attgaaaaaa aaaaaattgt 3780

 gtttttaaag agtgaaaaca gttagaaaac aagtagaact gtaatcagaa cgctgcttca 3840
 attgatatta aaaataacct caataataat gtaaagggtc ctttctcttg tgcagttat 3900
 attcttaggg atagcctaga aggaatatat ggtagaact aagtgtgact aatcatctga 3960
 gccttgaaga gaaacttcag tgccctctaaa cagatcatct acaaaacaac aggtaaacat 4020
 ttatgccagt taagtgggtc atgtttttgt ttcttgggtt tttcctaaat ttaagtgagg 4080
 ttgggcttac cttgtagata aaattatgtt ttctttttgg taaatacttg aacgtggata 4140
 acgtcaaac agaataattt gtgaggaggt gatgattga aattaagcta gatttctagg 4200

 gaggtgttgg ttccaatgaa ggatgggaag aaattaaaat agtcttcaaa cttcttcctt 4260
 attatatatt gtgtctttgg aaaagattgg tcctatcttc aatctaattt attcactatt 4320
 aatattttaa aaacattcct gagatactta aaaagacca cttagcgatt atagttgctc 4380

aatgaaacaa gaatttatat atgcatagat ttttctctgt atcttaccaa aatccacttt 4440
acttagataa cactaaattg ttcttaaaga ctactcattt cccaataatc ctttatgatt 4500
tcaaaatttc tagtggctca gaagtgaatt ttattttatt tgtctttcac ttgaataaat 4560
gagaaccag aaattaataa tgttgtttat tgcttactgt caggactatt tcaaagacta 4620

agaagagttt ctctaaccc ctccctctca aaggaatcct aaattattag ttgttagata 4680
agttttgtat gctaagatat tcaggtttat agtttatgta tgtgtgtata tatataaata 4740
tatatgtata tataaatatt atgttcagtt tggagtctgg cacaactcca ttatgtggat 4800
tagagagtaa gatattatgg atgataaagt actaaatgaa acataatatt tatttataaa 4860
agtgtgtaga ttgttaaatc acaaaaagag tgctatgacc attatgtatg aggaaacagg 4920
cctttgacct cciggaagc actgctcaaa agtcattagt gccattttt gaattcccca 4980
aacagaaagc ttcttagaaa acatgctgag attttattta cagggaattc ttgacacat 5040

ttcaattggt gtgtagtcaa gtatagcaag tacttaataa tgactgaatt tcatgttcct 5100
acagtcatac atattcatta gaagttttat gttgttggtc tgatctgatt cttctttgtt 5160
tgtgggtgga acggcactga gagaagtata gttttttaaa cttgaacatg ttcagtagtt 5220
acattgcctt agaaaaccca gacacatagc agtggaaatg aaagaaatgg catcagaagt 5280
gacttaattt agcaattgtg attcctcttg taaaacaaaa caaaaaaaca atgcatatt 5340
ttttggagaa aagtggcaa tataggggtt tcgttgtctg tttcacaaga agactcattt 5400
gttcttttgg gggaaccagt gccttacaga ttttgtatat actgtaatta ttcaggacta 5460

gggaacaaac aattgtattg tatttgttac agattgtata tggttttgtt ttaacattcc 5520
cctaaataaa atggcttcat tctccccttg gaaaaaaca 5560

<210> 46

<211> 502

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 46

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

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

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

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

485 490 495
 Ser Gln Asp Ile Lys Leu

500

<210> 47

<211> 4543

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 47

cgggcggcgg cgcgcacact gctcgtggg ccgcggtcc cgggtgtccc agggccggcc 60
 ggtgctcaga gcatggcggg tgcgggccc aagcggcgcg cgctagcggc gccggcggcc 120
 gaggagaagg aagaggcgcg ggagaagatg ctggccgcca agagcgcgga cggctcggcg 180
 ccggcaggcg agggcgaggg cgtgacctg cagcggaaca tcacgtgct caacggcgtg 240
 gccatcatcg tggggaccat tateggctcg ggcatcttcg tgacggccac gggcgtgctc 300

 aaggaggcag gctcgccggg gctggcgtg gtggtgtggg ccgctgctgg cgtcttctcc 360
 atcgtggcg cgctctgcta cgcggagctc ggaccacca tctccaaatc gggcggcgac 420
 tacgctaca tctggaggt ctacggctcg ctcccgct tctcaagct ctggatcgag 480
 ctgctcatca tccggcctc atcgagctac atcgtggccc tggcttctgc cacctacctg 540
 ctcaagccgc tctcccccac ctgcccgtg cccgaggagg cagccaagct cgtggcctgc 600
 ctctgctgc tctgctcac ggccgtgaac tctacagcg tgaaggccgc caccgggtc 660
 caggatgcct ttgccgcgc caagctctg gccctggccc tgatcatcct gctgggcttc 720

 gtccagatcg ggaagggtga tgtgtccaat ctatgccca acttctcatt tgaaggcacc 780
 aaactggatg tggggaacat tgtgtggca ttatacagcg gcctcttgc ctatggagga 840
 tggaattact tgaatttctg cacagaggaa atgatcaacc cctacagaaa cctgcccctg 900
 gccatcatca tctccctgcc catcgtgacg ctggtgtacg tctgaccaa cctggcctac 960
 ttaccaccc tctccaccga gcagatgctg tctccgagg ccgtggcctg ggacttcggg 1020
 aactatcacc tggcgctcat gtctggatc atccccgtct tctgggcct gtctgcttc 1080
 ggctccgtca atgggtccct gttacatcc tccaggtct tcttctggg gtccgggaa 1140

 ggccacctgc cctccatcct ctccatgat caccacagc tctcaccct cgtgccgtcc 1200
 ctctgttca cgtgtgtgat gacgtgctc tacgcttct ccaaggacat cttctccgtc 1260
 atcaacttct tcaacttctt caactggctc tgcgtggccc tggccatcat cggcatgatc 1320
 tggctgcgc acagaaagcc tgagcttgag cggcccatca aggtgaacct ggccctgcct 1380
 gtgttcttca tctggcctg cctcttctg atcgccgtct ccttctggaa gacaccgtg 1440
 gagtgtggca tggccttca catcatctc agcgggctgc ccgtctactt cttcggggtc 1500
 tgggtgaaaa acaagccaa gtggctctc caggcatct tctccagac cgtcctgtgt 1560

 cagaagctca tgcagggtgt ccccaggag acatagccag gaggccagt ggctgccgga 1620
 ggagcatcg cagaggccag ttaaagtaga tcacctctc gaaccactc cggttccccg 1680
 caaccacag ctacgtgcc catccagtc cctgccgtc cctccaggt cgggcagtgg 1740
 aggtgctgt gaaaactctg gtacgaatct catccctca ctgagggcca gggaccagg 1800
 tgtcctgtg ctctgcca ggagcagctt ttggtctct tgggccctt tcccttccc 1860

tcctttgttt acttatatat atattttttt taaacttaaa ttttgggtca acttgacacc	1920
actaagatga ttttttaagg agctggggga aggcaggagc cttcctttct cctgcccac	1980
gggcccagac cctgggcaaa cagagctact gagacttga acctcattgc taccacagac	2040
ttgactgaa gccggacagc tgcccagaca catgggcttg tgacattcgt gaaaaccaac	2100
cctgtgggct tatgtctctg ccttaggggt tgcagagtgg aaactcagcc gtagggtggc	2160
actgggaggg ggtgggggat ctgggcaagg tgggtgattc ctcccaggag gtgcttgagg	2220
ccccgatgga ctctgacca taatcctagc ccgagacac catcctgagc cagggaacag	2280
ccccagggtt ggggggtgcc ggcctctccc ctgctcacc aggcctggcc tctgggcagt	2340
gtggcctctt ggctatttct gtgtccagtt ttggaggctg agttctggtt catgcagaca	2400
aagccctgtc cttcagttct ctagaacag agacaagaaa ggacagacaca ccgcggccag	2460
gcacccatgt gggcgccac cctgggctcc acacagcagt gtcacctgcc ccagggtcg	2520
cagctaccct cagcctcaa tgcatggcc tctgtaccgc ccggcagccc cttctggccg	2580
gtgtgggtt cccactccg gcctaggcac ctccccgtc tccctgtcac gtcctgtcc	2640
tgctctggtc ctgatgccc ttgtctagga gacagagcca agcactgtc acgtctctgc	2700
cgcttgcgtt tggaggcccc tgggctctca ccagtcctc acccgctgc agagaggga	2760
ctagggcacc cttgtttct gttgttccc tgaattttt tcgctatggg aggcagccga	2820
ggcctggcca atgcggccca ctttctgag ctgtcgtgc ctccatggca gcagccaggg	2880
acccccagaa caagaagacc ccgaggatc cctcctgagc tcggggggct ctgccttctc	2940
aggccccggg cttcccttct ccccagccag aggtggagcc aagtgggtca gcgtcactcc	3000
agtgtctcagc tgtggctgga ggagctggcc tgtggcacag ccttgagtgt cccaagccgg	3060
gagccaacga agccggacac ggcttctactg accagcggct gctcaagccg caagctctca	3120
gcaagtgcct agtggagcct gccgccccg cctgggcacc gggacccct caccatccag	3180
tgggcccga gaaacctgat gaacagtgtt gggactcagg accagatgtc cgtctctctt	3240
gcttgaggaa tgaagacctt tattcacccc tgcctcgtt cttcccgtg cacatggaca	3300
gacttcacag cgctgtctca taggacctgc atccttctg gggacgaatt cactcgtcc	3360
aaggacagc ccacggtctg gaggccgagg accaccagca ggcaggtgga ctgactgtgt	3420
tgggcaagac ctcttcctc tgggctgtt ctcttggtg caaataagga cagcagctgg	3480
tgccccacct gcctgggtgca ttgtgtgtg aatccaggag gcagtgaca tcgtaggcag	3540
ccacggcccc ggttcagga gaagtgtcc ctggaggcac gcaccactgc ttccactgg	3600

ggccggcggg gccacgcac gacgtcagcc tcttaccttc ccgcctcggc taggggtcct 3660

cgggatgccg ttctgttcca acctctgtct ctgggacgtg gacatgcctc aaggatacag 3720

ggagccggcg gcctctcgac ggcacgcaact tgcctgttgg ctgctgcggc tgtgggcgag 3780

catgggggct gccagcgtct gttgtggaaa gtagctgcta gtgaaatggc tggggccgct 3840

ggggtccgtc ttcacactgc gcaggtctct tctgggcgtc tgagctgggg tgggagctcc 3900

tccgcagaag gttggtgggg ggtccagtct gtgatccttg gtgctgtgtg cccactcca 3960

gcctggggac ccacttcag aaggtagggg ccgtgtcccg cgggtctgac tgaggcctgc 4020

ttcccccctc cctctctgct gtgctggaat tccacaggga ccagggccac cgcaggggac 4080

tgtctcagaa gacttgatit tccgtccct tttctccac actccactga caaacgtccc 4140

cagcggtttc cacttgtggg cttcaggtgt tttcaagcac aaccaccac aacaagcaag 4200

tgcattttca gtcgttgtgc tttttgttt tgtgctaacg tcttactaat ttaaagatgc 4260

tgtcggcacc atgtttatit atttcagtg gtcatgctca gccttgctgc tctgcgtggc 4320

gcaggtgcc a tgcctgctcc ctgtctgtgt ccagccacg cagggccatc cactgtgacg 4380

tggccgacc aggttgaca ccctctgccg agtaatgacg tgtgtggctg ggaccttctt 4440

tattctgtgt taatggctaa cctgttacac tgggctgggt tgggtagggt gttctggctt 4500

ttttgtgggg tttttatit taaagaaaca ctcaatcacc cta 4543

<210> 48

<211> 507

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 48

Met Ala Gly Ala Gly Pro Lys Arg Arg Ala Leu Ala Ala Pro Ala Ala

1 5 10 15

Glu Glu Lys Glu Glu Ala Arg Glu Lys Met Leu Ala Ala Lys Ser Ala

20 25 30

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

35 40 45

Asn Ile Thr Leu Leu Asn Gly Val Ala Ile Ile Val Gly Thr Ile Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Pro Gly Leu Ala Leu Val Val Trp Ala Ala Cys Gly Val Phe Ser
85 90 95

Ile Val Gly Ala Leu Cys Tyr Ala Glu Leu Gly Thr Thr Ile Ser Lys
100 105 110

Ser Gly Gly Asp Tyr Ala Tyr Met Leu Glu Val Tyr Gly Ser Leu Pro
115 120 125

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

Gln Tyr Ile Val Ala Leu Val Phe Ala Thr Tyr Leu Leu Lys Pro Leu
145 150 155 160

Phe Pro Thr Cys Pro Val Pro Glu Glu Ala Ala Lys Leu Val Ala Cys
165 170 175

Leu Cys Val Leu Leu Leu Thr Ala Val Asn Cys Tyr Ser Val Lys Ala
180 185 190

Ala Thr Arg Val Gln Asp Ala Phe Ala Ala Ala Lys Leu Leu Ala Leu
195 200 205

Ala Leu Ile Ile Leu Leu Gly Phe Val Gln Ile Gly Lys Gly Asp Val
210 215 220

Ser Asn Leu Asp Pro Asn Phe Ser Phe Glu Gly Thr Lys Leu Asp Val
225 230 235 240

Gly Asn Ile Val Leu Ala Leu Tyr Ser Gly Leu Phe Ala Tyr Gly Gly
245 250 255

Trp Asn Tyr Leu Asn Phe Val Thr Glu Glu Met Ile Asn Pro Tyr Arg
260 265 270

Asn Leu Pro Leu Ala Ile Ile Ile Ser Leu Pro Ile Val Thr Leu Val
275 280 285

Tyr Val Leu Thr Asn Leu Ala Tyr Phe Thr Thr Leu Ser Thr Glu Gln
290 295 300

Met Leu Ser Ser Glu Ala Val Ala Val Asp Phe Gly Asn Tyr His Leu
305 310 315 320

Gly Val Met Ser Trp Ile Ile Pro Val Phe Val Gly Leu Ser Cys Phe

325 330 335
Gly Ser Val Asn Gly Ser Leu Phe Thr Ser Ser Arg Leu Phe Phe Val

340 345 350
Gly Ser Arg Glu Gly His Leu Pro Ser Ile Leu Ser Met Ile His Pro

355 360 365

Gln Leu Leu Thr Pro Val Pro Ser Leu Val Phe Thr Cys Val Met Thr
370 375 380

Leu Leu Tyr Ala Phe Ser Lys Asp Ile Phe Ser Val Ile Asn Phe Phe
385 390 395 400

Ser Phe Phe Asn Trp Leu Cys Val Ala Leu Ala Ile Ile Gly Met Ile
405 410 415

Trp Leu Arg His Arg Lys Pro Glu Leu Glu Arg Pro Ile Lys Val Asn
420 425 430

Leu Ala Leu Pro Val Phe Phe Ile Leu Ala Cys Leu Phe Leu Ile Ala
435 440 445

Val Ser Phe Trp Lys Thr Pro Val Glu Cys Gly Ile Gly Phe Thr Ile
450 455 460

Ile Leu Ser Gly Leu Pro Val Tyr Phe Phe Gly Val Trp Trp Lys Asn
465 470 475 480

Lys Pro Lys Trp Leu Leu Gln Gly Ile Phe Ser Thr Thr Val Leu Cys
485 490 495

Gln Lys Leu Met Gln Val Val Pro Gln Glu Thr

500 505

<210> 49

<211> 1330

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 49

gcggacgcgg ggcgccagca ggtggcgctg gacgcgcaac ggacaaggag gcggggcctg	60
cagctggctt ggaggtccg cgctctggag gctcaggcgc cgcgtggggc ccgcacctct	120
gggcagcagc ggcagccgag actcacggtc aagctaaggc gaagagtggg tggctgaagc	180
catactatatt tatagaatta atggaaagca gaaaagacat cacaaccaa gaagaacttt	240

ggaaaatgaa gcctaggaga aatttagaag aagacgatta tttgcataag gacacgggag 300

agaccagcat gctaaaaaga cctgtgcttt tgcatttgca ccaaacagcc catgctgatg 360

aatttgactg ccttcagaa cttcagcaca cacaggaact ctttcacag tggcacttgc 420

caattaaaat agctgctatt atagcatctc tgacttttct ttacactctt ctgagggaag 480

taattcaccc tttagcaact tcccatcaac aatattttta taaaattcca atcctggtea 540

tcaacaaagt cttgccaatg gtttccatca ctctcttgge attggtttac ctgccaggtg 600

tgatagcagc aattgtccaa cttcataatg gaaccaagta taagaagttt ccacattggt 660

tggataagtg gatgttaaca agaaagcagt ttgggcttct cagtttcttt tttgctgtac 720

tgcatgcaat ttatagtctg tcttaccxaa tgaggcgatc ctacagatac aagttgctaa 780

actgggcata tcaacaggtc caacaaaata aagaagatgc ctggattgag catgatgttt 840

ggagaatgga gatttatgtg tctctgggaa ttgtgggatt ggcaatactg gctctgttgg 900

ctgtgacatc tattccatct gtgagtgact ctttgacatg gagagaattt cactatattc 960

agagcaagct aggaattgtt tcccttctac tgggcacaat acacgcattg atttttgcct 1020

ggaataagtg gatagatata aaacaatttg tatgtatac acctccaact tttatgatag 1080

ctgttttctt tccaattgtt gtccgtgatat ttaaaagcat actattcctg ccatgcttga 1140

ggaagaagat actgaagatt agacatggtt gggaagacgt caccaaaatt aacaaaactg 1200

agatatgttc ccagttgtag aattactgtt tacacacatt tttgttcaat attgatatat 1260

tttatcacca acatttcaag ttgtatttg ttaataaaat gattattcaa ggaaaaaaaa 1320

aaaaaaaaa 1330

<210> 50

<211> 339

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 50

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Glu Thr Ser Met Leu Lys Arg Pro Val Leu Leu His Leu His Gln

35 40 45

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

50 55 60
 Gln Glu Leu Phe Pro Gln Trp His Leu Pro Ile Lys Ile Ala Ala Ile
 65 70 75 80
 Ile Ala Ser Leu Thr Phe Leu Tyr Thr Leu Leu Arg Glu Val Ile His

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

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

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

 275 280 285
 Pro Thr Phe Met Ile Ala Val Phe Leu Pro Ile Val Val Leu Ile Phe
 290 295 300

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

<210> 51

<211> 21112

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 51

```

cctgtgactt ctcttctcac ccctggcctg gtgataacca cagacaggat gggcataagc   60
agagaacctg gaaccagttc cacttcaaat ttgagcagca cctcccatga gagactgacc   120
actttggaag acaactgtaga tacagaagcc atgcagcctt ccacacacac agcagtgacc   180
aacgtgagga cctccatttc tggacatgaa tcacaatctt ctgtcctatc tgactcagag   240
acacccaaag ccacatctcc aatgggtacc acctacacca tgggggaaac gagtgtttcc   300
atatccactt ctgacttctt tgagaccagc agaattcaga tagaaccaac atcctccctg   360
acttctggat tgagggagac cagcagctct gagaggatca gctcagccac agagggaagc   420

actgtccttt ctgaagtgcc cagtgggtgct accactgagg tctccaggac agaagtgata   480
tcctctaggg gaacatccat gtcagggcct gatcagttca ccatatcacc agacatctct   540
actgaagcga tcaccaggct ttctacttcc cccattatga cagaatcagc agaaagtgcc   600
atcactattg agacaggttc tcttggggct acatcagagg gtaccctcac cttagacacc   660
tcaacaacaa ctttttggtc agggacccac tcaactgcat ctccaggatt ttcacactca   720
gagatgacca ctcttatgag tagaactcct ggagatgtgc catggccgag ccttccctct   780
gtggaagaag ccagctctgt ctcttctca ctgtcttcac ctgcatgac ctcaacttct   840

tttttctcca cattaccaga gagcatctcc tcctctcttc atcctgtgac tgcacttctc   900
acccttggcc cagtgaagac cacagacatg ttgcgcacaa gctcagaacc tgaaaccagt   960
tcacctccaa atttgagcag cacctcagct gaaatattag ccacgtctga agtcacaaaa  1020
gatagagaga aaattcatcc ctctcaaac acacctgtag tcaatgtagg gactgtgatt  1080
tataaacatc tatccccttc ctctgttttg gctgacttag tgacaacaaa acccacatct  1140
ccaatggcta ccacctccac tctggggaat acaagtgttt ccacatcaac tcctgccttc  1200

```

ccagaaacta tgatgacaca gccaacttcc tccctgactt ctggattaag ggagatcagt 1260

acctctcaag agaccagctc agcaacagag agaagtgtt ctctttctgg aatgcccact 1320

ggtgctacta ctaaggtctc cagaacagaa gccctctcct taggcagAAC atccacccca 1380

ggtcctgctc aatccacaat atcaccagaa atctccacgg aaaccatcac tagaatttct 1440

actccctca ccacgacagg atcagcagaa atgaccatca cccccaaac aggtcattct 1500

ggggcatcct cacaaggtaC ctttaccttg gacacatcaa gcagagcctc ctggccagga 1560

actcactcag ctgcaactca cagatctcca cactcaggga tgaccactcc tatgagcaga 1620

ggtcctgagg atgtgtcatg gccaagccgc ccatcagtgg aaaaaactag cctccatct 1680

tccctggtgt ctttatctgc agtaacctca ccttcgccac tttattccac accatctgag 1740

agtagccact cgtctcctct ccgggtgact tctcttttca cccctgtcat gatgaagacc 1800

acagacatgt tggacacaag cttggaacct gtgaccactt cacctcccag tatgaatctc 1860

acctcagatg agagtctggc cacttctaaa gccacatgg agacagaggc aattcagctt 1920

tcagaaaaca cagctgtgac tcagatgggc accatcagtg ctagacaaga attctattcc 1980

tcttatccag gcctcccaga gccatccaaa gtgacatctc cagtgggtcac ctcttcacc 2040

ataaaagaca ttgtttctac aaccatacct gcttcctctg agataacaag aattgagatg 2100

gagtcaacat ccacctgac cccacacca agggagacca gcacctcca ggagatccac 2160

tcagccacaa agccaagcac tgttccttac aaggcactca ctagtgccac gattgaggac 2220

tccatgacac aagtcatgtc ctctagcaga ggacctagcc ctgatcagtc cacaatgtca 2280

caagacatat ccaactgaagt gatcaccagg ctctctacct ccccatcaa gacagaatct 2340

acagaaatga ccattaccac ccaaacaggt tctcctgggg ctacatcaag gggtaacctt 2400

accttggaC cttcaacaac ttttatgtca gggaccatt caactgcac tcaaggattt 2460

tcacactcac agatgaccgc tcttatgagt agaactcctg gagaggtgcc atggctaagc 2520

catcctctg tggaagaagc cagctctgcc tctttctcac tgtcttcacc tgtcatgacc 2580

tcattctctc ccgtttcttc cacattacca gacagcatcc actcttcttc gcttctgtg 2640

acatcacttc tcacctcagg gctggtgaag accacagagc tgttgggcac aagctcagaa 2700

cctgaaacca gttcaccccc aaatttgagc agcacctcag ctgaaatact ggccaccact 2760

gaagtacta cagatacaga gaaactggag atgaccaatg tggtaacctc aggttataca 2820

catgaatctc ctctctctgt cctagctgac tcagtgacaa caaaggccac atcttcaatg 2880

ggtatcacct accccacagg agatacaaat gttctcacat caaccctgc ctctctgac 2940

accagtagga ttcaaacaaa gtcaaagctc tcaactgactc ctgggttgat ggagaccagc 3000
atctctgaag agaccagctc tgccacagaa aaaagcactg tcctttctag tgtgcccact 3060
ggtgctacta ctgaggtctc caggacagaa gccatctctt ctagcagaac atccatccca 3120
ggccctgctc aatccacaat gtcacagac acctccatgg aaaccatcac tagaatttct 3180
acccccctca caaggaaaga atcaacagac atggccatca ccccaaaaac aggtccttct 3240
ggggctacct cgcagggtac ctttaccttg gactcatcaa gcacagcctc ctggccagga 3300
actcactcag ctacaactca gagatttcca cggtcagtgg tgacaactcc tatgagcaga 3360

ggtcctgagg atgtgtcatg gccaaagccg ctgtctgtgg aaaaaaacag cctccatct 3420
tccctggtat cticactctc agtaacctca ccttcgccac tttattccac accatctggg 3480
agtagccact cctctcctgt ccctgtcact tctcttttca cctctatcat gatgaaggcc 3540
acagacatgt tggatgcaag tttggaacct gagaccactt cagctccaa tatgaatctc 3600
acctcagatg agagtctggc cgcttctaaa gccaccacgg agacagaggc aattcacgtt 3660
tttgaaaata cagcagcgtc ccatgtggaa accaccagtg ctacagagga actctattcc 3720
tcttccccag gcttctcaga gccaaacaaa gtgatatctc cagtgggtcac ctcttctct 3780

ataagagaca acatggtttc cacaacaatg cctggctcct ctggcattac aaggattgag 3840
atagagtcaa tgtcatctct gacccttggc ctgagggaga ccagaacctc ccaggacatc 3900
acctcatcca cagagacaag cactgtcctt tacaagatgc cctctggtgc cactcctgag 3960
gtctccagga cagaagtat gccctctagc agaacatcca ttcctggccc tgctcagtc 4020
acaatgtcac tagacatctc cgatgaagtt gtcaccagge tgtctacctc tcccatcatg 4080
acagaatctg cagaataaac catcaccacc caaacagggt attctctggc tacatcccag 4140
gttaccttc ccttgggcac ctcaatgacc tttttgtcag ggaccacctc aactatgtct 4200

caaggacttt cacactcaga gatgaccaat cttatgagca ggggtcctga aagtctgtca 4260
tggacgagcc ctgcctttgt ggaaacaact agatcttctt cttctctgac atcattacct 4320
ctcacgacct cactttctcc tgtgtcctcc acattactag acagtagccc ctctctctt 4380
cttctgtga cttcacttat cctcccagge ctgggaaga ctacagaagt gttggataca 4440
agctcagagc ctaaaaccag ttcatctcca aatttgagca gcacctcagt tgaaataccg 4500
gccacctctg aaatcatgac agatacagag aaatttcac cttctcaaa cacagcgggtg 4560
gccaagtga ggacctccag ttctgttcat gaatctcatt cctctgtcct agctgactca 4620

gaaacaacca taaccatacc ttcaatgggt atcacctccg ctgtggagga taccactgtt 4680
ttcatatcaa atctgcctt ctctgagact aggaggattc cgacagagcc aacattctca 4740
ttgactcctg gattcagga gactagcacc tctgaagaga ccacctcaat cacagaaaca 4800

agtgcagtcc tttttggagt gccactagt gctactactg aagtctccat gacagaaata 4860
 atgtcctcta atagaacaca catccctgac tctgatcagt ccacgatgtc tccagacatc 4920
 atcactgaag tgatcaccag gctctcttcc tcatccatga tgtcagaatc aacacaaatg 4980
 accatcacca cccaaaaaag ttctcctggg gctacagcac agagtactct taccttggcc 5040

 acaacaacag ccccttggc aaggaccac tcaactgttc ctcttagatt tttaactca 5100
 gagatgacaa ctcttatgag taggagtcct gaaaatccat catggaagag ctctcccttt 5160
 gtggaaaaaa ctagctcttc atcttctctg ttgtccttac ctgtcacgac ctacacttct 5220
 gtttcttcca cattaccga gagtatccct tctctctctt ttctgtgac ttcactctc 5280
 accccaggca tggatgaagac tacagacaca agcacagaac ctggaaccag ttatctcca 5340
 aatctgagt gacactcagt tgaaatactg gctgcctctg aagtcaccac agatacagag 5400
 aaaattcctc ctcttcaag catggcagt accaatgtgg gaaccaccag ttctggacat 5460

 gaactatatt cctctgttcc aatccactcg gagccatcca aggctacata cccagtgggt 5520
 actcctctt ccatggctga aacctctatt tccacatcaa tgctgctaa ttttgagacc 5580
 acaggatttg aggtgagcc attttctcat ttgacttctg gacttaggaa gaccaacatg 5640
 tccctggaca ccagctcagt cacaccaaca aatacactt cttctcctgg gtccactcac 5700
 cttttacaga gttccaagac tgatttcacc tcttctgcaa aaacatcctc cccagactgg 5760
 cctccagcct cacagtatac tgaaattcca gtggacataa tcacccctt taatgttct 5820
 ccatctatta cggagtccac tgggataacc tccttccag aatccaggtt tactatgtct 5880

 gtaacagaaa gtactcatca tctgagtaca gatttctgc cttcagctga gactatttcc 5940
 actggcacag tgatgccttc tctatcagag gccatgactt catttgcac cactggagtt 6000
 ccacgagcca tctcaggttc aggtagtcca ttctctagga cagagtcagg ccctggggat 6060
 gctactctgt ccaccattgc agagagcctg ctttcatcca ctctgtgcc atttctctct 6120
 tcaaccttca ctaccactga ttcttcaacc atcccagccc tccatgagat aacttctct 6180
 tcagctaccc catatagagt ggacaccagt cttgggacag agagcagcac tactgaagga 6240
 cgcttgggta tggtcagtac ttgggacact tcaagccaac caggcaggac atcttcatca 6300

 cccattttgg ataccagaat gacagagagc gttgagctgg gaacagtgc aagtgttat 6360
 caagtctctt cactctcaac acggttgaca agaactgatg gcattatgga acacatcaca 6420
 aaaatacca atgaagcagc acacagaggt accataagac cagtcaaagg ccctcagaca 6480
 tccacttgc ctgccagtcc taaaggacta cacacaggag ggacaaaaag aatggagacc 6540
 accaccacag ctctgaagac caccaccaca gctctgaaga ccacttcag agccaccttg 6600
 accaccagtg tctatactcc cactttggga aactgactc cctcaatgc atcaatgcaa 6660

atggccagca caatccccac agaaatgatg atcacaaccc catatgtttt ccctgatgtt 6720

ccagaaacga catcctcatt ggctaccagc ctgggagcag aaaccagcac agctcttccc 6780

aggacaaccc catctgtttt caatagagaa tcagagacca cagcctcact ggtctctcgt 6840

tctggggcag agagaagtcg ggttattcaa actctagatg tttcttctag tgagccagat 6900

acaacagctt catgggttat ccatactgca gagaccatcc caactgttcc caagacaacc 6960

cccaattttt tcacagtga attagacact gtatcttcca cagccaccag tcatggggca 7020

gacgtcagct cagccattcc aacaatatc tcacctagtg aactagatgc actgacccca 7080

ctggtcacta tttcggggac agatactagt acaacattcc caacactgac taagtcccca 7140

catgaaacag agacaagaac cacatggctc actcatcctg cagagaccag ctcaactatt 7200

cccagaacaa tccccaattt ttctcatcat gaatcagatg ccacaccttc aatagccacc 7260

agtcttgggg cagaaccagc ttacgtattt ccaattatga ctgtctcacc tgggtgcagaa 7320

gatctggtga cctcacaggt cactagttct ggcacagaca gaaatatgac tattccaact 7380

ttgactcttt ctcttggtga accaaagacc atagcctcat tagtcacca tctgaagca 7440

cagacaagtt cggccattcc aacttcaact atctcgctg ctgtatcac gttggtgacc 7500

tcaatggtca ccagtttggc ggcaaagaca agtacaacta atcgagctct gacaaactcc 7560

cctggtgaac cagctacaac agtttcattg gtcacgcatt ctgcacagac cagcccaaca 7620

gttccttgga caacttccat tttttccat agtaaatcag acaccacacc ttcaatgacc 7680

accagtcag ggcagaaac cagttcagct gttccaactc caactgttcc aactgaggtg 7740

ccaggagtag tgacctttt gggtaccagt tctagggcag tgatcagtac aactattcca 7800

attctgactc ttctctctgg tgaaccagag accacacctt caatggccac cagtcatggg 7860

gaagaagcca gttctgctat tccaactcca actgtttcac ctgggggtacc aggagtgggtg 7920

acctctctgg tcaactagtc tagggcagtg actagtacaa ctattccaat tctgactttt 7980

tctcttggtg aaccagagac cacaccttca atggccacca gtcatgggac agaagctggc 8040

tcagctgttc caactgtttt acctgaggtg ccaggaatgg tgacctctct ggttgctagt 8100

tctagggcag taaccagtac aactcttcca actctgactc tttctcctgg tgaaccagag 8160

accacacctt caatggccac cagtcatggg gcagaagcca gctcaactgt tccaactgtt 8220

tcacctgagg taccaggagt ggtgacctct ctggtcacta gttctagtgg agtaaacagt 8280

acaagtattc caactctgat tctttctcct ggtgaactag aaaccacacc ttcaatggcc 8340

accagtcag ggcagaaac cagctcagct gttccaactc caactgttcc acctggggta 8400

tcaggagtgg tgacccctct ggtcactagt tccagggcag tgaccagtac aactattcca	8460
attctaactc tttcttctag tgagccagag accacacctt caatggccac cagtcatggg	8520
gtagaagcca gctcagctgt tctaactgtt tcacctgagg taccaggaat ggtgaccttt	8580
ctggtcacta gtictagagc agtaaccagt acaactattc caactctgac tatttcttct	8640
gatgaaccag agaccacaac ttcatgtgtc acccattctg aggcaaagat gatttcagcc	8700
attccaactt taggtgtctc ccctactgta caagggctgg tgacttact ggtcactagt	8760
tctgggtcag agaccagtgc gttttcaaat ctaactgttg cctcaagtca accagagacc	8820
atagactcat gggtcgctca tectgggaca gaagcaagtt ctgttgttcc aactttgact	8880
gtctccactg gtgagccgtt taaaaatac tcatttgtca cccatcctgc agagagtagc	8940
tcaactcttc ccaggacaac ctcaaggttt tcccacagtg aattagacac tatgccttct	9000
acagtcacca gtctgaggc agaattcagc tcagccattt caacaactat ttcacctggt	9060
ataccaggtg tgctgacatc actggtcact agctctggga gagacatcag tgcaactttt	9120
ccaacagtgc ctgagtcctc acatgaatca gaggcaacag cctcatgggt tactcatcct	9180
gcagtcacca gcacaacagt tcccaggaca acccctaatt attctcatag tgaaccagac	9240
accacaccat caatagccac cagtcctggg gcagaagcca cttcagattt tccaacaata	9300
actgtctcac ctgatgtacc agatatggtc acctcacagg tcactagtcc tgggacagac	9360
accagtataa ctattccaac tctgactctt tcttctgggt agccagagac cacaacctca	9420
tttatcacct attctgagac acatacaagt tcagccattc caactctccc tgtctccct	9480
gatgcatcaa agatgctgac ctcaactgtc atcagttctg ggacagacag cactacaact	9540
ttcccaacac tgacggagac cccatatgaa ccagagacaa cagccataca gctattcat	9600
cctgcagaga ccaacacaat ggttcccagg acaactccca agttttcca tagtaagtca	9660
gacaccacac tcccagtagc catcaccagt cctgggccag aagccagttc agctgtttca	9720
acgacaacta tctcacctga tatgtcagat ctggtgacct cactggtccc tagttctggg	9780
acagacacca gtacaacctt cccaacattg agtgagaccc catatgaacc agagactaca	9840
gccacgtggc tcaactatcc tgcagaaacc agcacaacgg tttctgggac aattccaac	9900
ttttccata ggggatcaga cactgcaccc tcaatggtca ccagtcctgg agtagacacg	9960
aggtcaggtg ttccaactac aaccatccca cccagtatac caggggtagt gacctcacag	10020
gtcactagtt ctgcaacaga cactagtaca gctattccaa ctttgactcc ttctcctggt	10080
gaaccagaga ccacagcctc atcagctacc catcctggga cacagactgg cttcactgtt	10140
ccaattcgga ctgttcctc tagtgagcca gataaatgg cttcctgggt cactcatcct	10200
ccacagacca gcacacctgt ttccagaaca acctccagtt tttcccatag tagtccagat	10260

gccacacctg taatggccac cagtcctagg acagaagcca gttcagctgt actgacaaca 10320
atctcacctg gtgcaccaga gatggtgact tcacagatca ctagtcttgg ggcagcaacc 10380
agtacaactg ttccaacttt gactcattct cctggatatgc cagagaccac agccttattg 10440
agcacccatc ccagaacaga gacaagtaaa acatttcctg cttcaactgt gtttcctcaa 10500

glatcagaga ccacagcctc actcaccatt agacctgggtg cagagactag cacagctctc 10560
ccaactcaga caacatcctc tctcttcacc ctacttgtaa ctggaaccag cagagttgat 10620
ctaagtcгаа ctgcttcacc tgggtgttct gcaaaaacag cccactttc cacccatcca 10680
gggacagaaa ccagcacaat gattccaact tcaactcttt cccttggttt actagagact 10740
acaggcttac tggccaccag ctcttcagca gagaccagca cgagtactct aactctgact 10800
gtttccctg ctgtctctgg gctttccagt gcctctataa caactgataa gcccгааact 10860
gtgacctct ggaacacaga aacctcacca tctgtaactt cagttggacc cccagaattt 10920

tccaggactg tcacaggcac cactatgacc ttgataccat cagagatgcc aacaccacct 10980
aaaaccagtc atggagaagg agtgagtcca accactatct tgagaactac aatggttgaa 11040
gccactaatt tagctaccac aggttccagt cccactgtgg ccaagacaac aaccaccttc 11100
aatacactgg ctggaagcct ctttactcct ctgaccacac ctgggatgtc caccttggcc 11160
tctgagagtg tgacctcaag aacaagttat aaccatcggt cctggatctc caccaccagc 11220
agttataacc gtcggtactg gaccctgcc accagcactc cagtgacttc tacattctcc 11280
ccagggattt ccacatcctc catccccagc tccacagcag ccacagtccc attcatggtg 11340

ccattcacc tcaacttcac catcaccaac ctgcagtacg aggaggacat gcggcaccct 11400
ggttcaagga agttcaacgc cacagagaga gaactgcagg gtctgctcaa acccttgttc 11460
aggaatagca gtctggaata cctctattca ggctgcagac tagcctcact caggccagag 11520
aaggatagct cagccacggc agtggatgcc atctgcacac atcgccctga cctgaagac 11580
ctcggactgg acagagagcg actgtactgg gagctgagca atctgacaaa tggcatccag 11640
gagctgggcc cttaaccct ggaccggaac agtctctatg tcaatggttt cacccatcga 11700
agctctatgc ccaccaccag cactcctggg acctccacag tggatgtggg aacctcaggg 11760

actccatcct ccagccccag cccacgact gctggccctc tctgatgcc gttcaccctc 11820
aacttcacca tcaccaacct gcagtacgag gaggacatgc gtcgactgg ctccaggaag 11880
ttcaacacca tggagagtgt cctgcagggt ctgctcaagc cattgttcaa gaacaccagt 11940
gttggccctt tgtactctgg ctgcagattg accttgctca ggcccagaa agatggggca 12000
gccactggag tggatgccat ctgcacccac cgccttgacc caaaagccc tggactcaac 12060
agggagcagc tgtactggga gctaagcaaa ctgaccaatg acattgaaga gctgggcccc 12120

tacaccctgg acaggaacag tctctatgtc aatggtttca cccatcagag ctctgtgtcc 12180

accaccagca ctctgggac ctccacagtg gatctcagaa cctcaggac tccatcctcc 12240

ctctccagcc ccacaattat ggctgctggc cctctcctgg taccattcac cctcaacttc 12300

accatcacca acctgcagta tggggaggac atgggtcacc ctggctccag gaagtccaac 12360

accacagaga gggctctgca gggctctgctt ggtcccatat tcaagaacac cagtgttggc 12420

cctctgtact ctggctgcag actgacctct ctcagggtccg agaaggatgg agcagccact 12480

ggagtggatg ccatctgcat ccatcatctt gacccccaaa gccctggact caacagagag 12540

cggctgtact gggagctgag ccaactgacc aatggcatca aagagctggg cccctacacc 12600

ctggacagga acagtctcta tgtcaatggt ttcacccatc ggacctctgt gcccaccacc 12660

agcactctg ggacctccac agtggacctt ggaacctcag ggactccatt ctccctccca 12720

agccccgcaa ctgctggccc tctctgggtg ctgttcaccc tcaacttcac catcaccaac 12780

ctgaagtatg aggaggacat gcatcgccct ggctccagga agttcaacac cactgagagg 12840

gtcctgcaga cctgggttgg tccatgttgc aagaacacca gtgttggcct tctgtactct 12900

ggctgcagac tgaccttgct cagggtccgag aaggatggag cagccactgg agtggatgcc 12960

atctgcaccc accgtcttga ccccaaaagc cctggagtgg acaggaggca gctatactgg 13020

gagctgagcc aactgaccaa tggcatcaaa gagctgggcc cctacaccct ggacaggaac 13080

agtctctatg tcaatggttt caccatttgg atccctgtgc ccaccagcag caccctggg 13140

acctccagag tggaccttgg gtcagggaact ccatectccc tccccagccc cacaagtgt 13200

actgtggcc ctctcctggt gccgttcacc ctcaacttca ccatcaccaa cctgaagtac 13260

gaggaggaca tgcatgtccc tggctccagg aagtccaaca ccacagagag agtcctgcag 13320

agtctgcttg gtcccatgtt caagaacacc agtgttggcc ctctgtactc tggctgcaga 13380

ctgaccttgc tcaggtccga gaaggatgga gcagccactg gagtggatgc catctgcacc 13440

caccgtcttg accccaaaag ccctggagtg gacagggagc agctatactg ggagctgagc 13500

cagctgacca atggcatcaa agagctgggt ccctacacce tggacagaaa cagtctctat 13560

gtcaatggtt tcacccatca gacctctgcg cccaacacca gactcctgg gacctccaca 13620

gtggaccttg ggacctcagg gactccatcc tcctcccca gccctacatc tgctggccct 13680

ctctggtgc cattcacct caacttcacc atcaccaacc tgcagtacga ggaggacatg 13740

catcacccag gctccaggaa gttcaacacc acggagcggg tcctgcaggg tctgcttgg 13800

cccatgttca agaaccagc tgctggcctt ctgtactctg gctgcagact gaccttgctc 13860

aggcctgaga agaatggggc agccactgga atggatgcca tctgcagcca cgtctttgac 13920
 cccaaaagcc ctggactcaa cagagagcag ctgtactggg agctgagcca gctgacccat 13980
 ggcatcaaag agctggggcc ctacaccctg gacaggaaca gtctctatgt caatggtttc 14040
 acccatcgga gctctgtggc ccccaccagc actcctggga cctccacagt ggaccttggg 14100
 acctcagga ctccatctc cctccccagc cccacaacag ctgttctct cctggtgccg 14160
 ttcacctca actttacat caccaatctg cagtatgggg aggacatgag tcacctggc 14220
 tccaggaagt tcaacaccac agagagggtc ctgcagggtc tgcttgggcc cttgttcaag 14280

aactccagtg tcggccctct gtactctggc tgcagactga tctctctcag gtctgagaag 14340
 gatggggcag ccaactggagt ggatgccatc tgcaccacc accttaacc tcaaagccct 14400
 ggactggaca gggagcagct gtactggcag ctgagccaga tgaccaatgg catcaaagag 14460
 ctggggccct acacctgga cgggaacagt ctctacgtca atggtttcac ccatcgagc 14520
 tctgggtca ccaccagcac tccttggact tccacagttg accttggaac ctccaggact 14580
 ccatccccg tccccagccc cacaactgct ggccctctcc tgggtgccatt caccctaac 14640
 ttcaccatca ccaacctgca gtatgaggag gacatgcac gccctggatc taggaagttc 14700

aacgccacag agagggtcct gcagggtctg cttagtccca tattcaagaa ctccagtgtt 14760
 ggccctctgt actctggctg cagactgacc tctctcaggc ccgagaagga tggggcagca 14820
 actggaatgg atgtctctg cctctaccac cctaatacca aaagacctgg gctggacaga 14880
 gagcagctgt actgggagct aagccagctg acccacaaca tcactgagct gggccctac 14940
 agcctggaca gggacagtct ctatgtcaat ggtttcacc atcagaactc tgtgccacc 15000
 accagtactc ctgggacctc cacagtgtac tgggcaacca ctgggactcc atcctcctc 15060
 cccggccaca cagagcctgg ccctctctg ataccattca ctttcaactt taccatcacc 15120

aacctgcatt atgaggaaaa catgcaacac cctggttcca ggaagttaa caccacggag 15180
 agggttctgc aggtctgtct caagcccttg ttcaagaaca ccagtgttgg ccctctgtac 15240
 tctggctgca gactgacctt gctcagacct gagaagcagg aggcagccac tggagtggac 15300
 accatctgta ccacccgct tgatcccatc ggacctggac tggacagaga gcggtatac 15360
 tgggagctga gccagctgac caacagcatc acagagctgg gacctacac cctggatagg 15420
 gacagtctct atgtcaatgg cttcaacct tggagctctg tgccaaccac cagcactcct 15480
 gggacctcca cagtgcacct ggcaacctct gggactccat cctccctgcc tggccacaca 15540

gccccgtcc ctctcttgat accattcacc ctcaacttta ccatcacaa cctgcattat 15600
 gaagaaaaca tgcaacacc tggttccagg aagttcaaca ccacggagag ggttctgcag 15660
 ggtctgctca agcccttgtt caagagcacc agcgttggcc ctctgtactc tggctgcaga 15720

ctgaccttgc tcagacctga gaaacatggg gcagccactg gaggggacgc catctgcacc 15780
 ctccgccttg atcccactgg tcctggactg gacagagagc ggctatactg ggagctgagc 15840
 cagctgacca acagcgttac agagctgggc ccctacaccc tggacaggga cagtctctat 15900
 gtcaatggct tcacccatcg gagctctgtg ccaaccacca gtattcctgg gacctctgca 15960

 gtgcacctgg aaacctctgg gactccagcc tccctccctg gccacacagc ccttggccct 16020
 ctctgggtgc cattcacctt caacttcaat atcaccaacc tgcagtatga ggaggacatg 16080
 cgtcaccttg gttccaggaa gttcaacacc acggagagag tcctgcaggg tctgctcaag 16140
 ccttgtttca agagcaccag tgttggccct ctgtactctg gctgcagact gaccttgctc 16200
 aggccctgaaa aacgtggggc agccaccggc gtggacacca tctgcactca ccgccttgac 16260
 cctctaaacc ctggactgga cagagagcag ctatactggg agctgagcaa actgaccctg 16320
 ggcatcatcg agctggggcc ctacctctg gacagaggca gtctctatgt caatggtttc 16380

 acccatcgga actttgtgcc catcaccagc actcctggga cctccacagt acacctagga 16440
 acctctgaaa ctccatctc cctacctaga cccatagtgc ctggccctct cctgggtgcca 16500
 ttacacctca acttaccat caccaacttg cagtatgagg aggccatgag acacctggc 16560
 tcagggaagt tcaataccac ggagaggggtc ctacaggggtc tgctcaggcc cttgttcaag 16620
 aataccagta tcggccctct gtactccagc tgcagactga ccttgctcag gccagagaag 16680
 gacaaggcag ccaccagagt ggatgccatc tgtaccacc accctgacct tcaaagccct 16740
 ggactgaaca gagagcagct gtactgggag ctgagccagc tgaccacagg catcactgag 16800

 ctggggccct acacctgga caggacagt ctctatgtcg atggtttcac tcattggagc 16860
 cccatacca ccaccagcac tcctgggacc tccatagtga acctgggaac ctctgggac 16920
 ccaccttccc tccctgaaac tacagccacc ggccctctcc tgggtgccatt cacactaac 16980
 ttacacctca ctaacctaca gtatgaggag aacatgggtc acctggctc caggaagtcc 17040
 aacatcacgg agagtgttct gcagggtctg ctcaagccct tgttcaagag caccagtgtt 17100
 ggccctctgt attctggctg cagactgacc ttgctcaggc ctgagaagga cggagtagcc 17160
 accagagtgg acgcatctg caccaccgc cctgaccca aaatccctgg gctagacaga 17220

 cagcagctat actgggagct gagccagctg acccacagca tcactgagct gggaccctac 17280
 acctggata gggacagct ctatgtcaat gggtttcacc agcggagctc tgtgcccacc 17340
 accagcactc ctgggacttt cacagtacag ccggaaacct ctgagactcc atcatccctc 17400
 cctggcccca cagccactgg cctgtctctg ctgccattca cctcaattt taccatcatt 17460
 aacctgcagt atgaggagga catgcatcgc cctggctcca ggaagttaa caccacggag 17520
 agggctcttc aggggtctgt tatgcccttg ttcaagaaca ccagtgtcag ctctctgtac 17580

tctgggttga gactgacctt gctcaggcct gagaaggatg gggcagccac cagagtggat 17640

gctgtctgca cccatcgicc tgaccccaaa agccctggac tggacagaga gcggctgtac 17700

tggaagctga gccagctgac ccacggcatc actgagctgg gccctacac cctggacagg 17760

cacagtctct atgtcaatgg ttccacccat cagagctcta tgacgaccac cagaactcct 17820

gatacctcca caatgcacct ggcaacctcg agaactccag cctccctgtc tggacctacg 17880

accgccagcc ctctcctggg gctattcaca attaaactca ccatcactaa cctgcgggat 17940

gaggagaaca tgcacaccc tggctctaga aagttaaca ccacggagag agtccttcag 18000

ggtctgctca ggctgtgtt caagaacacc agtgttgcc ctctgtactc tggctgcaga 18060

ctgaccttgc tcaggcccaa gaaggatggg gcagccacca aagtggatgc catctgcacc 18120

taccgccctg atcccaaaag ccctggactg gacagagagc agctatactg ggagctgagc 18180

cagctaaccc acagcatcac tgagctgggc ccctacaccc tggacaggga cagtctctat 18240

gtcaatgggt tcacacagcg gagctctgtg cccaccacta gcattcctgg gacccccaca 18300

gtggacctgg gaacatctgg gactccagtt tctaaacctg gtcctcggc tgccagccct 18360

ctcctgggtg tattcactct caattcacc atcaccaacc tgcggtatga ggagaacatg 18420

cagcacctg gctccaggaa gttcaacacc acggagaggg tccttcaggg cctgctcagg 18480

tcctgttca agagcaccag tgttggccct ctgtactctg gctgcagact gactttgtc 18540

aggcctgaaa aggatgggac agccactgga gtggatgcca tctgcacca ccacctgac 18600

cccaaaagcc ctaggtgga cagagagcag ctgtattggg agctgagcca gctgaccac 18660

aatatcactg agctgggccc ctatgccctg gacaacgaca gcctctttgt caatggtttc 18720

actcatcgga gctctgtgtc caccaccagc actcctggga cccccacagt gtatctggga 18780

gcataaaga ctccagctc gatatttggc cttcagctg ccagccatct cctgatacta 18840

ttcacctca acttcacat cactaacctg cggtatgagg agaacatgtg gcctggctcc 18900

aggaagtcca aactacaga gaggtcctt cagggcctgc taaggccctt gttcaagaac 18960

accagtgttg gccctctgta ctctggctgc agctgacct tgcctcaggc agagaaagat 19020

ggggaagcca ccggagtgga tgccatctgc acccaccgcc ctgacccac aggccctggg 19080

ctggacagag agcagctgta ttggagctg agccagctga cccacagcat cactgagctg 19140

ggccctaca cactggacag ggacagtctc tatgtcaatg gtttcacca tcggagctct 19200

gtaccacca ccagcaccgg ggtgttcagc gaggagccat tcacactgaa cttcaccatc 19260

aacaacctgc gctacatggc ggacatgggc caaccggct ccctcaagtt caacatcaca 19320

gacaacgtca tgcagcacct gctcagtcct ttgttccaga ggagcagcct ggggtgcacgg 19380
 tacacaggct gcagggtcat cgcactaagg tctgtgaaga acggtgctga gacacgggtg 19440
 gacctcctct gcacctacct gcagccctc agcggcccag gtctgcctat caagcagggtg 19500
 ttccatgagc tgagccagca gacctatggc atcacccggc tgggccccta ctctctggac 19560
 aaagacagcc tctaccttaa cggttacaat gaacctggtc cagatgagcc tcctacaact 19620
 cccaagccag ccaccacatt cctgcctcct ctgtcagaag ccacaacagc catggggtag 19680
 cacctgaaga cctcacact caacttcacc atctccaatc tccagtattc accagatatg 19740

ggcaagggtc cagctacatt caactccacc gaggggggtcc ttcagcacct gctcagaccc 19800
 ttgttccaga agagcagcat gggcccttc tacttgggtt gccaaactgat ctccctcagg 19860
 cctgagaagg atggggcagc cactggtgtg gacaccacct gcacctacca cctgacctt 19920
 gtgggccccg ggctggacat acagcagctt tactgggagc tgagttagct gacctatggt 19980
 gtcaccaac tgggcttcta tgtctggac agggatagcc tcttcatcaa tggctatgca 20040
 ccccagaatt tatcaatccg gggcgagtac cagataaatt tccacattgt caactggaac 20100
 ctcaagtaac cagacccac atctcagag tacatcacc tgctgaggga catccaggac 20160

aaggtcacca cactctaca aggagctcaa ctacatgaca cattccgctt ctgcctggtc 20220
 accaacttga cgatggactc cgtgttggtc actgtcaagg cattgttctc ctccaatttg 20280
 gacccagcc tgggtggagca agtcttcta gataagacce tgaatgcctc attccattgg 20340
 ctgggctcca cctaccagt ggtggacatc catgtgacag aaatggagtc atcagttat 20400
 caaccaaca gcagctccag caccagcac ttctacctga atttcacat caccaaccta 20460
 ccatattccc aggacaaagc ccagccaggc accaccaatt accagaggaa caaaaggaat 20520
 attgaggatg cgctcaacca actcttcga aacagcagca tcaagagtta tttttctgac 20580

tgtcaagttt caacattcag gtctgtcccc aacaggcacc acaccgggtt ggactccctg 20640
 tgtaacttct cgccactggc tcggagagta gacagagttg ccatctatga ggaatttctg 20700
 cggatgaccc ggaatggtac ccagctgcag aacttcaccc tggacaggag cagtgtcctt 20760
 gtggatgggt attctccaa cagaaatgag ccttaactg ggaattctga cttcccttc 20820
 tgggctgtca tcctcatcgg cttggcagga ctctgggac tcatcacatg cctgatctgc 20880
 ggtgtcctgg tgaccaccg ccggcggaag aaggaaggag aataaacgt ccagcaacag 20940
 tgcccaggct actaccagtc acacctagac ctggaggatc tgcaatgact ggaacttgcc 21000

gtgcctggg gtgcctttcc ccagccagg gtccaaagaa gcttggctgg ggcagaaata 21060
 aaccatattg gtcgaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa 21112

<210> 52

<211> 6995

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 52

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

1 5 10 15

Met Gly Ile Ser Arg Glu Pro Gly Thr Ser Ser Thr Ser Asn Leu Ser

20 25 30

Ser Thr Ser His Glu Arg Leu Thr Thr Leu Glu Asp Thr Val Asp Thr

35 40 45

Glu Ala Met Gln Pro Ser Thr His Thr Ala Val Thr Asn Val Arg Thr

50 55 60

Ser Ile Ser Gly His Glu Ser Gln Ser Ser Val Leu Ser Asp Ser Glu

65 70 75 80

Thr Pro Lys Ala Thr Ser Pro Met Gly Thr Thr Tyr Thr Met Gly Glu

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Glu Val Pro Ser Gly Ala Thr Thr Glu Val Ser Arg Thr Glu Val Ile

145 150 155 160

Ser Ser Arg Gly Thr Ser Met Ser Gly Pro Asp Gln Phe Thr Ile Ser

165 170 175

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

180 185 190

Met Thr Glu Ser Ala Glu Ser Ala Ile Thr Ile Glu Thr Gly Ser Pro

195 200 205

Gly Ala Thr Ser Glu Gly Thr Leu Thr Leu Asp Thr Ser Thr Thr Thr

210 215 220

Phe Trp Ser Gly Thr His Ser Thr Ala Ser Pro Gly Phe Ser His Ser

225 230 235 240

Glu Met Thr Thr Leu Met Ser Arg Thr Pro Gly Asp Val Pro Trp Pro

245 250 255

Ser Leu Pro Ser Val Glu Glu Ala Ser Ser Val Ser Ser Ser Leu Ser

260 265 270

Ser Pro Ala Met Thr Ser Thr Ser Phe Phe Ser Thr Leu Pro Glu Ser

275 280 285

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

290 295 300

Val Lys Thr Thr Asp Met Leu Arg Thr Ser Ser Glu Pro Glu Thr Ser

305 310 315 320

Ser Pro Pro Asn Leu Ser Ser Thr Ser Ala Glu Ile Leu Ala Thr Ser

325 330 335

Glu Val Thr Lys Asp Arg Glu Lys Ile His Pro Ser Ser Asn Thr Pro

340 345 350

Val Val Asn Val Gly Thr Val Ile Tyr Lys His Leu Ser Pro Ser Ser

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Pro Glu Thr Met Met Thr Gln Pro Thr Ser Ser Leu Thr Ser Gly Leu

405 410 415

Arg Glu Ile Ser Thr Ser Gln Glu Thr Ser Ser Ala Thr Glu Arg Ser

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

Ser Thr Ile Ser Pro Glu Ile Ser Thr Glu Thr Ile Thr Arg Ile Ser

465 470 475 480
 Thr Pro Leu Thr Thr Thr Gly Ser Ala Glu Met Thr Ile Thr Pro Lys

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

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

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

 675 680 685
 Ile Pro Ala Ser Ser Glu Ile Thr Arg Ile Glu Met Glu Ser Thr Ser
 690 695 700
 Thr Leu Thr Pro Thr Pro Arg Glu Thr Ser Thr Ser Gln Glu Ile His
 705 710 715 720

Ser Ala Thr Lys Pro Ser Thr Val Pro Tyr Lys Ala Leu Thr Ser Ala
 725 730 735
 Thr Ile Glu Asp Ser Met Thr Gln Val Met Ser Ser Ser Arg Gly Pro
 740 745 750
 Ser Pro Asp Gln Ser Thr Met Ser Gln Asp Ile Ser Thr Glu Val Ile
 755 760 765
 Thr Arg Leu Ser Thr Ser Pro Ile Lys Thr Glu Ser Thr Glu Met Thr
 770 775 780
 Ile Thr Thr Gln Thr Gly Ser Pro Gly Ala Thr Ser Arg Gly Thr Leu
 785 790 795 800
 Thr Leu Asp Thr Ser Thr Thr Phe Met Ser Gly Thr His Ser Thr Ala
 805 810 815
 Ser Gln Gly Phe Ser His Ser Gln Met Thr Ala Leu Met Ser Arg Thr
 820 825 830
 Pro Gly Glu Val Pro Trp Leu Ser His Pro Ser Val Glu Glu Ala Ser
 835 840 845
 Ser Ala Ser Phe Ser Leu Ser Ser Pro Val Met Thr Ser Ser Ser Pro
 850 855 860
 Val Ser Ser Thr Leu Pro Asp Ser Ile His Ser Ser Ser Leu Pro Val
 865 870 875 880
 Thr Ser Leu Leu Thr Ser Gly Leu Val Lys Thr Thr Glu Leu Leu Gly
 885 890 895
 Thr Ser Ser Glu Pro Glu Thr Ser Ser Pro Pro Asn Leu Ser Ser Thr
 900 905 910
 Ser Ala Glu Ile Leu Ala Thr Thr Glu Val Thr Thr Asp Thr Glu Lys
 915 920 925
 Leu Glu Met Thr Asn Val Val Thr Ser Gly Tyr Thr His Glu Ser Pro
 930 935 940
 Ser Ser Val Leu Ala Asp Ser Val Thr Thr Lys Ala Thr Ser Ser Met
 945 950 955 960
 Gly Ile Thr Tyr Pro Thr Gly Asp Thr Asn Val Leu Thr Ser Thr Pro

965	970	975
Ala Phe Ser Asp Thr Ser Arg Ile Gln Thr Lys Ser Lys Leu Ser Leu		
980	985	990
Thr Pro Gly Leu Met Glu Thr Ser	Ile Ser Glu Glu Thr	Ser Ser Ala

995	1000	1005
Thr Glu Lys Ser Thr Val Leu	Ser Ser Val Pro Thr	Gly Ala Thr
1010	1015	1020
Thr Glu Val Ser Arg Thr Glu	Ala Ile Ser Ser Ser	Arg Thr Ser
1025	1030	1035
Ile Pro Gly Pro Ala Gln Ser	Thr Met Ser Ser Asp	Thr Ser Met
1040	1045	1050
Glu Thr Ile Thr Arg Ile Ser	Thr Pro Leu Thr Arg	Lys Glu Ser

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

1115	1120	1125
Ser Pro Leu Ser Val Glu Lys	Asn Ser Pro Pro Ser	Ser Leu Val
1130	1135	1140
Ser Ser Ser Ser Val Thr Ser	Pro Ser Pro Leu Tyr	Ser Thr Pro
1145	1150	1155
Ser Gly Ser Ser His Ser Ser	Pro Val Pro Val Thr	Ser Leu Phe
1160	1165	1170
Thr Ser Ile Met Met Lys Ala	Thr Asp Met Leu Asp	Ala Ser Leu

1175	1180	1185
Glu Pro Glu Thr Thr Ser Ala	Pro Asn Met Asn Ile	Thr Ser Asp
1190	1195	1200

Glu Ser	Leu Ala Ala Ser Lys	Ala Thr Thr Glu Thr	Glu Ala Ile
1205	1210	1215	
His Val	Phe Glu Asn Thr Ala	Ala Ser His Val Glu	Thr Thr Ser
1220	1225	1230	
Ala Thr	Glu Glu Leu Tyr Ser	Ser Ser Pro Gly Phe	Ser Glu Pro
1235	1240	1245	
Thr Lys	Val Ile Ser Pro Val	Val Thr Ser Ser Ser	Ile Arg Asp
1250	1255	1260	
Asn Met	Val Ser Thr Thr Met	Pro Gly Ser Ser Gly	Ile Thr Arg
1265	1270	1275	
Ile Glu	Ile Glu Ser Met Ser	Ser Leu Thr Pro Gly	Leu Arg Glu
1280	1285	1290	
Thr Arg	Thr Ser Gln Asp Ile	Thr Ser Ser Thr Glu	Thr Ser Thr
1295	1300	1305	
Val Leu	Tyr Lys Met Pro Ser	Gly Ala Thr Pro Glu	Val Ser Arg
1310	1315	1320	
Thr Glu	Val Met Pro Ser Ser	Arg Thr Ser Ile Pro	Gly Pro Ala
1325	1330	1335	
Gln Ser	Thr Met Ser Leu Asp	Ile Ser Asp Glu Val	Val Thr Arg
1340	1345	1350	
Leu Ser	Thr Ser Pro Ile Met	Thr Glu Ser Ala Glu	Ile Thr Ile
1355	1360	1365	
Thr Thr	Gln Thr Gly Tyr Ser	Leu Ala Thr Ser Gln	Val Thr Leu
1370	1375	1380	
Pro Leu	Gly Thr Ser Met Thr	Phe Leu Ser Gly Thr	His Ser Thr
1385	1390	1395	
Met Ser	Gln Gly Leu Ser His	Ser Glu Met Thr Asn	Leu Met Ser
1400	1405	1410	
Arg Gly	Pro Glu Ser Leu Ser	Trp Thr Ser Pro Arg	Phe Val Glu
1415	1420	1425	
Thr Thr	Arg Ser Ser Ser Ser	Leu Thr Ser Leu Pro	Leu Thr Thr

1430	1435	1440
Ser Leu Ser Pro Val Ser Ser Thr Leu Leu Asp Ser Ser Pro Ser		
1445	1450	1455
Ser Pro Leu Pro Val Thr Ser Leu Ile Leu Pro Gly Leu Val Lys		
1460	1465	1470
Thr Thr Glu Val Leu Asp Thr Ser Ser Glu Pro Lys Thr Ser Ser		
1475	1480	1485
Ser Pro Asn Leu Ser Ser Thr Ser Val Glu Ile Pro Ala Thr Ser		
1490	1495	1500
Glu Ile Met Thr Asp Thr Glu Lys Ile His Pro Ser Ser Asn Thr		
1505	1510	1515
Ala Val Ala Lys Val Arg Thr Ser Ser Ser Val His Glu Ser His		
1520	1525	1530
Ser Ser Val Leu Ala Asp Ser Glu Thr Thr Ile Thr Ile Pro Ser		
1535	1540	1545
Met Gly Ile Thr Ser Ala Val Glu Asp Thr Thr Val Phe Thr Ser		
1550	1555	1560
Asn Pro Ala Phe Ser Glu Thr Arg Arg Ile Pro Thr Glu Pro Thr		
1565	1570	1575
Phe Ser Leu Thr Pro Gly Phe Arg Glu Thr Ser Thr Ser Glu Glu		
1580	1585	1590
Thr Thr Ser Ile Thr Glu Thr Ser Ala Val Leu Phe Gly Val Pro		
1595	1600	1605
Thr Ser Ala Thr Thr Glu Val Ser Met Thr Glu Ile Met Ser Ser		
1610	1615	1620
Asn Arg Thr His Ile Pro Asp Ser Asp Gln Ser Thr Met Ser Pro		
1625	1630	1635
Asp Ile Ile Thr Glu Val Ile Thr Arg Leu Ser Ser Ser Ser Met		
1640	1645	1650
Met Ser Glu Ser Thr Gln Met Thr Ile Thr Thr Gln Lys Ser Ser		
1655	1660	1665

Pro	Gly	Ala	Thr	Ala	Gln	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ala	Thr	Thr	Thr
1670						1675			1680					
Ala	Pro	Leu	Ala	Arg	Thr	His	Ser	Thr	Val	Pro	Pro	Arg	Phe	Leu
1685						1690			1695					
His	Ser	Glu	Met	Thr	Thr	Leu	Met	Ser	Arg	Ser	Pro	Glu	Asn	Pro
1700						1705			1710					
Ser	Trp	Lys	Ser	Ser	Pro	Phe	Val	Glu	Lys	Thr	Ser	Ser	Ser	Ser
1715						1720			1725					
Ser	Leu	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Thr	Ser	Pro	Ser	Val	Ser	Ser
1730						1735			1740					
Thr	Leu	Pro	Gln	Ser	Ile	Pro	Ser	Ser	Ser	Phe	Ser	Val	Thr	Ser
1745						1750			1755					
Leu	Leu	Thr	Pro	Gly	Met	Val	Lys	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Glu
1760						1765			1770					
Pro	Gly	Thr	Ser	Leu	Ser	Pro	Asn	Leu	Ser	Gly	Thr	Ser	Val	Glu
1775						1780			1785					
Ile	Leu	Ala	Ala	Ser	Glu	Val	Thr	Thr	Asp	Thr	Glu	Lys	Ile	His
1790						1795			1800					
Pro	Ser	Ser	Ser	Met	Ala	Val	Thr	Asn	Val	Gly	Thr	Thr	Ser	Ser
1805						1810			1815					
Gly	His	Glu	Leu	Tyr	Ser	Ser	Val	Ser	Ile	His	Ser	Glu	Pro	Ser
1820						1825			1830					
Lys	Ala	Thr	Tyr	Pro	Val	Gly	Thr	Pro	Ser	Ser	Met	Ala	Glu	Thr
1835						1840			1845					
Ser	Ile	Ser	Thr	Ser	Met	Pro	Ala	Asn	Phe	Glu	Thr	Thr	Gly	Phe
1850						1855			1860					
Glu	Ala	Glu	Pro	Phe	Ser	His	Leu	Thr	Ser	Gly	Leu	Arg	Lys	Thr
1865						1870			1875					
Asn	Met	Ser	Leu	Asp	Thr	Ser	Ser	Val	Thr	Pro	Thr	Asn	Thr	Pro
1880						1885			1890					
Ser	Ser	Pro	Gly	Ser	Thr	His	Leu	Leu	Gln	Ser	Ser	Lys	Thr	Asn

1895	1900	1905
Phe Thr Ser Ser Ala Lys Thr	Ser Ser Pro Asp Trp	Pro Pro Ala
1910	1915	1920
Ser Gln Tyr Thr Glu Ile Pro	Val Asp Ile Ile Thr	Pro Phe Asn
1925	1930	1935
Ala Ser Pro Ser Ile Thr Glu	Ser Thr Gly Ile Thr	Ser Phe Pro
1940	1945	1950
Glu Ser Arg Phe Thr Met Ser	Val Thr Glu Ser Thr	His His Leu
1955	1960	1965
Ser Thr Asp Leu Leu Pro Ser	Ala Glu Thr Ile Ser	Thr Gly Thr
1970	1975	1980
Val Met Pro Ser Leu Ser Glu	Ala Met Thr Ser Phe	Ala Thr Thr
1985	1990	1995
Gly Val Pro Arg Ala Ile Ser	Gly Ser Gly Ser Pro	Phe Ser Arg
2000	2005	2010
Thr Glu Ser Gly Pro Gly Asp	Ala Thr Leu Ser Thr	Ile Ala Glu
2015	2020	2025
Ser Leu Pro Ser Ser Thr Pro	Val Pro Phe Ser Ser	Ser Thr Phe
2030	2035	2040
Thr Thr Thr Asp Ser Ser Thr	Ile Pro Ala Leu His	Glu Ile Thr
2045	2050	2055
Ser Ser Ser Ala Thr Pro Tyr	Arg Val Asp Thr Ser	Leu Gly Thr
2060	2065	2070
Glu Ser Ser Thr Thr Glu Gly	Arg Leu Val Met Val	Ser Thr Leu
2075	2080	2085
Asp Thr Ser Ser Gln Pro Gly	Arg Thr Ser Ser Ser	Pro Ile Leu
2090	2095	2100
Asp Thr Arg Met Thr Glu Ser	Val Glu Leu Gly Thr	Val Thr Ser
2105	2110	2115
Ala Tyr Gln Val Pro Ser Leu	Ser Thr Arg Leu Thr	Arg Thr Asp
2120	2125	2130

Gly Ile Met Glu His Ile Thr Lys Ile Pro Asn Glu Ala Ala His

2135 2140 2145

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

2150 2155 2160

Pro Ala Ser Pro Lys Gly Leu His Thr Gly Gly Thr Lys Arg Met

2165 2170 2175

Glu Thr Thr Thr Thr Ala Leu Lys Thr Thr Thr Thr Ala Leu Lys

2180 2185 2190

Thr Thr Ser Arg Ala Thr Leu Thr Thr Ser Val Tyr Thr Pro Thr

2195 2200 2205

Leu Gly Thr Leu Thr Pro Leu Asn Ala Ser Met Gln Met Ala Ser

2210 2215 2220

Thr Ile Pro Thr Glu Met Met Ile Thr Thr Pro Tyr Val Phe Pro

2225 2230 2235

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

2240 2245 2250

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

2255 2260 2265

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

2270 2275 2280

Glu Arg Ser Pro Val Ile Gln Thr Leu Asp Val Ser Ser Ser Glu

2285 2290 2295

Pro Asp Thr Thr Ala Ser Trp Val Ile His Pro Ala Glu Thr Ile

2300 2305 2310

Pro Thr Val Ser Lys Thr Thr Pro Asn Phe Phe His Ser Glu Leu

2315 2320 2325

Asp Thr Val Ser Ser Thr Ala Thr Ser His Gly Ala Asp Val Ser

2330 2335 2340

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

2345 2350 2355

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

2360	2365	2370
Pro Thr Leu Thr Lys Ser	Pro His Glu Thr Glu Thr	Arg Thr Thr
2375	2380	2385
Trp Leu Thr His Pro Ala Glu	Thr Ser Ser Thr Ile	Pro Arg Thr
2390	2395	2400
Ile Pro Asn Phe Ser His His	Glu Ser Asp Ala Thr	Pro Ser Ile
2405	2410	2415
Ala Thr Ser Pro Gly Ala Glu	Thr Ser Ser Ala Ile	Pro Ile Met
2420	2425	2430
Thr Val Ser Pro Gly Ala Glu	Asp Leu Val Thr Ser	Gln Val Thr
2435	2440	2445
Ser Ser Gly Thr Asp Arg Asn	Met Thr Ile Pro Thr	Leu Thr Leu
2450	2455	2460
Ser Pro Gly Glu Pro Lys Thr	Ile Ala Ser Leu Val	Thr His Pro
2465	2470	2475
Glu Ala Gln Thr Ser Ser Ala	Ile Pro Thr Ser Thr	Ile Ser Pro
2480	2485	2490
Ala Val Ser Arg Leu Val Thr	Ser Met Val Thr Ser	Leu Ala Ala
2495	2500	2505
Lys Thr Ser Thr Thr Asn Arg	Ala Leu Thr Asn Ser	Pro Gly Glu
2510	2515	2520
Pro Ala Thr Thr Val Ser Leu	Val Thr His Ser Ala	Gln Thr Ser
2525	2530	2535
Pro Thr Val Pro Trp Thr Thr	Ser Ile Phe Phe His	Ser Lys Ser
2540	2545	2550
Asp Thr Thr Pro Ser Met Thr	Thr Ser His Gly Ala	Glu Ser Ser
2555	2560	2565
Ser Ala Val Pro Thr Pro Thr	Val Ser Thr Glu Val	Pro Gly Val
2570	2575	2580
Val Thr Pro Leu Val Thr Ser	Ser Arg Ala Val Ile	Ser Thr Thr
2585	2590	2595

Ile Pro	Ile Leu Thr Leu Ser	Pro Gly Glu Pro Glu	Thr Thr Pro
2600	2605	2610	
Ser Met	Ala Thr Ser His Gly	Glu Glu Ala Ser Ser	Ala Ile Pro
2615	2620	2625	
Thr Pro	Thr Val Ser Pro Gly	Val Pro Gly Val Val	Thr Ser Leu
2630	2635	2640	
Val Thr	Ser Ser Arg Ala Val	Thr Ser Thr Thr Ile	Pro Ile Leu
2645	2650	2655	
Thr Phe	Ser Leu Gly Glu Pro	Glu Thr Thr Pro Ser	Met Ala Thr
2660	2665	2670	
Ser His	Gly Thr Glu Ala Gly	Ser Ala Val Pro Thr	Val Leu Pro
2675	2680	2685	
Glu Val	Pro Gly Met Val Thr	Ser Leu Val Ala Ser	Ser Arg Ala
2690	2695	2700	
Val Thr	Ser Thr Thr Leu Pro	Thr Leu Thr Leu Ser	Pro Gly Glu
2705	2710	2715	
Pro Glu	Thr Thr Pro Ser Met	Ala Thr Ser His Gly	Ala Glu Ala
2720	2725	2730	
Ser Ser	Thr Val Pro Thr Val	Ser Pro Glu Val Pro	Gly Val Val
2735	2740	2745	
Thr Ser	Leu Val Thr Ser Ser	Ser Gly Val Asn Ser	Thr Ser Ile
2750	2755	2760	
Pro Thr	Leu Ile Leu Ser Pro	Gly Glu Leu Glu Thr	Thr Pro Ser
2765	2770	2775	
Met Ala	Thr Ser His Gly Ala	Glu Ala Ser Ser Ala	Val Pro Thr
2780	2785	2790	
Pro Thr	Val Ser Pro Gly Val	Ser Gly Val Val Thr	Pro Leu Val
2795	2800	2805	
Thr Ser	Ser Arg Ala Val Thr	Ser Thr Thr Ile Pro	Ile Leu Thr
2810	2815	2820	
Leu Ser	Ser Ser Glu Pro Glu	Thr Thr Pro Ser Met	Ala Thr Ser

2825	2830	2835
His Gly Val Glu Ala Ser Ser	Ala Val Leu Thr Val	Ser Pro Glu
2840	2845	2850
Val Pro Gly Met Val Thr Phe	Leu Val Thr Ser Ser	Arg Ala Val

2855	2860	2865
Thr Ser Thr Thr Ile Pro Thr	Leu Thr Ile Ser Ser	Asp Glu Pro
2870	2875	2880
Glu Thr Thr Thr Ser Leu Val	Thr His Ser Glu Ala	Lys Met Ile
2885	2890	2895
Ser Ala Ile Pro Thr Leu Gly	Val Ser Pro Thr Val	Gln Gly Leu
2900	2905	2910
Val Thr Ser Leu Val Thr Ser	Ser Gly Ser Glu Thr	Ser Ala Phe

2915	2920	2925
Ser Asn Leu Thr Val Ala Ser	Ser Gln Pro Glu Thr	Ile Asp Ser
2930	2935	2940
Trp Val Ala His Pro Gly Thr	Glu Ala Ser Ser Val	Val Pro Thr
2945	2950	2955
Leu Thr Val Ser Thr Gly Glu	Pro Phe Thr Asn Ile	Ser Leu Val
2960	2965	2970
Thr His Pro Ala Glu Ser Ser	Ser Thr Leu Pro Arg	Thr Thr Ser

2975	2980	2985
Arg Phe Ser His Ser Glu Leu	Asp Thr Met Pro Ser	Thr Val Thr
2990	2995	3000
Ser Pro Glu Ala Glu Ser Ser	Ser Ala Ile Ser Thr	Thr Ile Ser
3005	3010	3015
Pro Gly Ile Pro Gly Val Leu	Thr Ser Leu Val Thr	Ser Ser Gly
3020	3025	3030
Arg Asp Ile Ser Ala Thr Phe	Pro Thr Val Pro Glu	Ser Pro His

3035	3040	3045
Glu Ser Glu Ala Thr Ala Ser	Trp Val Thr His Pro	Ala Val Thr
3050	3055	3060

Ser Thr Thr Val Pro Arg Thr Thr Pro Asn Tyr Ser His Ser Glu		
3065	3070	3075
Pro Asp Thr Thr Pro Ser Ile Ala Thr Ser Pro Gly Ala Glu Ala		
3080	3085	3090
Thr Ser Asp Phe Pro Thr Ile Thr Val Ser Pro Asp Val Pro Asp		
3095	3100	3105
Met Val Thr Ser Gln Val Thr Ser Ser Gly Thr Asp Thr Ser Ile		
3110	3115	3120
Thr Ile Pro Thr Leu Thr Leu Ser Ser Gly Glu Pro Glu Thr Thr		
3125	3130	3135
Thr Ser Phe Ile Thr Tyr Ser Glu Thr His Thr Ser Ser Ala Ile		
3140	3145	3150
Pro Thr Leu Pro Val Ser Pro Asp Ala Ser Lys Met Leu Thr Ser		
3155	3160	3165
Leu Val Ile Ser Ser Gly Thr Asp Ser Thr Thr Thr Phe Pro Thr		
3170	3175	3180
Leu Thr Glu Thr Pro Tyr Glu Pro Glu Thr Thr Ala Ile Gln Leu		
3185	3190	3195
Ile His Pro Ala Glu Thr Asn Thr Met Val Pro Arg Thr Thr Pro		
3200	3205	3210
Lys Phe Ser His Ser Lys Ser Asp Thr Thr Leu Pro Val Ala Ile		
3215	3220	3225
Thr Ser Pro Gly Pro Glu Ala Ser Ser Ala Val Ser Thr Thr Thr		
3230	3235	3240
Ile Ser Pro Asp Met Ser Asp Leu Val Thr Ser Leu Val Pro Ser		
3245	3250	3255
Ser Gly Thr Asp Thr Ser Thr Thr Phe Pro Thr Leu Ser Glu Thr		
3260	3265	3270
Pro Tyr Glu Pro Glu Thr Thr Ala Thr Trp Leu Thr His Pro Ala		
3275	3280	3285
Glu Thr Ser Thr Thr Val Ser Gly Thr Ile Pro Asn Phe Ser His		

3290	3295	3300
Arg Gly Ser Asp Thr Ala Pro	Ser Met Val Thr Ser	Pro Gly Val
3305	3310	3315
Asp Thr Arg Ser Gly Val Pro	Thr Thr Thr Ile Pro	Pro Ser Ile
3320	3325	3330
Pro Gly Val Val Thr Ser Gln	Val Thr Ser Ser Ala	Thr Asp Thr
3335	3340	3345
Ser Thr Ala Ile Pro Thr Leu	Thr Pro Ser Pro Gly	Glu Pro Glu
3350	3355	3360
Thr Thr Ala Ser Ser Ala Thr	His Pro Gly Thr Gln	Thr Gly Phe
3365	3370	3375
Thr Val Pro Ile Arg Thr Val	Pro Ser Ser Glu Pro	Asp Thr Met
3380	3385	3390
Ala Ser Trp Val Thr His Pro	Pro Gln Thr Ser Thr	Pro Val Ser
3395	3400	3405
Arg Thr Thr Ser Ser Phe Ser	His Ser Ser Pro Asp	Ala Thr Pro
3410	3415	3420
Val Met Ala Thr Ser Pro Arg	Thr Glu Ala Ser Ser	Ala Val Leu
3425	3430	3435
Thr Thr Ile Ser Pro Gly Ala	Pro Glu Met Val Thr	Ser Gln Ile
3440	3445	3450
Thr Ser Ser Gly Ala Ala Thr	Ser Thr Thr Val Pro	Thr Leu Thr
3455	3460	3465
His Ser Pro Gly Met Pro Glu	Thr Thr Ala Leu Leu	Ser Thr His
3470	3475	3480
Pro Arg Thr Glu Thr Ser Lys	Thr Phe Pro Ala Ser	Thr Val Phe
3485	3490	3495
Pro Gln Val Ser Glu Thr Thr	Ala Ser Leu Thr Ile	Arg Pro Gly
3500	3505	3510
Ala Glu Thr Ser Thr Ala Leu	Pro Thr Gln Thr Thr	Ser Ser Leu
3515	3520	3525

Phe Thr	Leu Leu Val Thr	Gly Thr	Ser Arg Val Asp	Leu Ser Pro
3530		3535		3540
Thr Ala	Ser Pro Gly Val	Ser Ala Lys Thr	Ala Pro	Leu Ser Thr
3545		3550		3555
His Pro	Gly Thr Glu Thr	Ser Thr Met Ile Pro	Thr Ser Thr	Leu
3560		3565		3570
Ser Leu	Gly Leu Leu Glu Thr	Thr Gly Leu Leu Ala	Thr Ser Ser	
3575		3580		3585
Ser Ala	Glu Thr Ser Thr	Ser Thr Leu Thr	Leu Thr	Val Ser Pro
3590		3595		3600
Ala Val	Ser Gly Leu Ser	Ser Ala Ser Ile Thr	Thr Asp Lys Pro	
3605		3610		3615
Gln Thr	Val Thr Ser Trp Asn	Thr Glu Thr Ser	Pro Ser Val Thr	
3620		3625		3630
Ser Val	Gly Pro Pro Glu Phe	Ser Arg Thr Val	Thr Gly Thr Thr	
3635		3640		3645
Met Thr	Leu Ile Pro Ser	Glu Met Pro Thr	Pro Pro	Lys Thr Ser
3650		3655		3660
His Gly	Glu Gly Val Ser	Pro Thr Thr Ile Leu Arg	Thr Thr Met	
3665		3670		3675
Val Glu	Ala Thr Asn Leu Ala	Thr Thr Gly Ser	Ser Pro Thr Val	
3680		3685		3690
Ala Lys	Thr Thr Thr Thr	Phe Asn Thr Leu Ala Gly	Ser Leu Phe	
3695		3700		3705
Thr Pro	Leu Thr Thr Pro	Gly Met Ser Thr	Leu Ala	Ser Glu Ser
3710		3715		3720
Val Thr	Ser Arg Thr Ser	Tyr Asn His Arg Ser	Trp Ile Ser Thr	
3725		3730		3735
Thr Ser	Ser Tyr Asn Arg Arg	Tyr Trp Thr Pro	Ala Thr Ser Thr	
3740		3745		3750
Pro Val	Thr Ser Thr Phe Ser	Pro Gly Ile Ser	Thr Ser Ser Ile	

3755	3760	3765
Pro Ser Ser Thr Ala Ala Thr	Val Pro Phe Met Val	Pro Phe Thr
3770	3775	3780
Leu Asn Phe Thr Ile Thr Asn	Leu Gln Tyr Glu Glu	Asp Met Arg
3785	3790	3795
His Pro Gly Ser Arg Lys Phe	Asn Ala Thr Glu Arg	Glu Leu Gln
3800	3805	3810
Gly Leu Leu Lys Pro Leu Phe	Arg Asn Ser Ser Leu	Glu Tyr Leu

3815	3820	3825
Tyr Ser Gly Cys Arg Leu Ala	Ser Leu Arg Pro Glu	Lys Asp Ser
3830	3835	3840
Ser Ala Thr Ala Val Asp Ala	Ile Cys Thr His Arg	Pro Asp Pro
3845	3850	3855
Glu Asp Leu Gly Leu Asp Arg	Glu Arg Leu Tyr Trp	Glu Leu Ser
3860	3865	3870
Asn Leu Thr Asn Gly Ile Gln	Glu Leu Gly Pro Tyr	Thr Leu Asp

3875	3880	3885
Arg Asn Ser Leu Tyr Val Asn	Gly Phe Thr His Arg	Ser Ser Met
3890	3895	3900
Pro Thr Thr Ser Thr Pro Gly	Thr Ser Thr Val Asp	Val Gly Thr
3905	3910	3915
Ser Gly Thr Pro Ser Ser Ser	Pro Ser Pro Thr Thr	Ala Gly Pro
3920	3925	3930
Leu Leu Met Pro Phe Thr Leu	Asn Phe Thr Ile Thr	Asn Leu Gln

3935	3940	3945
Tyr Glu Glu Asp Met Arg Arg	Thr Gly Ser Arg Lys	Phe Asn Thr
3950	3955	3960
Met Glu Ser Val Leu Gln Gly	Leu Leu Lys Pro Leu	Phe Lys Asn
3965	3970	3975
Thr Ser Val Gly Pro Leu Tyr	Ser Gly Cys Arg Leu	Thr Leu Leu
3980	3985	3990

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

3995 4000 4005

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

4010 4015 4020

Leu Tyr Trp Glu Leu Ser Lys Leu Thr Asn Asp Ile Glu Glu Leu

4025 4030 4035

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

4040 4045 4050

Thr His Gln Ser Ser Val Ser Thr Thr Ser Thr Pro Gly Thr Ser

4055 4060 4065

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

4070 4075 4080

Pro Thr Ile Met Ala Ala Gly Pro Leu Leu Val Pro Phe Thr Leu

4085 4090 4095

Asn Phe Thr Ile Thr Asn Leu Gln Tyr Gly Glu Asp Met Gly His

4100 4105 4110

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

4115 4120 4125

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

4130 4135 4140

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

4145 4150 4155

Ala Thr Gly Val Asp Ala Ile Cys Ile His His Leu Asp Pro Lys

4160 4165 4170

Ser Pro Gly Leu Asn Arg Glu Arg Leu Tyr Trp Glu Leu Ser Gln

4175 4180 4185

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

4190 4195 4200

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

4205 4210 4215

Thr Thr Ser Thr Pro Gly Thr Ser Thr Val Asp Leu Gly Thr Ser

4220	4225	4230
Gly Thr Pro Phe Ser Leu Pro	Ser Pro Ala Thr Ala	Gly Pro Leu
4235	4240	4245
Leu Val Leu Phe Thr Leu Asn	Phe Thr Ile Thr Asn	Leu Lys Tyr
4250	4255	4260
Glu Glu Asp Met His Arg Pro	Gly Ser Arg Lys Phe	Asn Thr Thr
4265	4270	4275
Glu Arg Val Leu Gln Thr Leu	Val Gly Pro Met Phe	Lys Asn Thr
4280	4285	4290
Ser Val Gly Leu Leu Tyr Ser	Gly Cys Arg Leu Thr	Leu Leu Arg
4295	4300	4305
Ser Glu Lys Asp Gly Ala Ala	Thr Gly Val Asp Ala	Ile Cys Thr
4310	4315	4320
His Arg Leu Asp Pro Lys Ser	Pro Gly Val Asp Arg	Glu Gln Leu
4325	4330	4335
Tyr Trp Glu Leu Ser Gln Leu	Thr Asn Gly Ile Lys	Glu Leu Gly
4340	4345	4350
Pro Tyr Thr Leu Asp Arg Asn	Ser Leu Tyr Val Asn	Gly Phe Thr
4355	4360	4365
His Trp Ile Pro Val Pro Thr	Ser Ser Thr Pro Gly	Thr Ser Thr
4370	4375	4380
Val Asp Leu Gly Ser Gly Thr	Pro Ser Ser Leu Pro	Ser Pro Thr
4385	4390	4395
Ser Ala Thr Ala Gly Pro Leu	Leu Val Pro Phe Thr	Leu Asn Phe
4400	4405	4410
Thr Ile Thr Asn Leu Lys Tyr	Glu Glu Asp Met His	Cys Pro Gly
4415	4420	4425
Ser Arg Lys Phe Asn Thr Thr	Glu Arg Val Leu Gln	Ser Leu Leu
4430	4435	4440
Gly Pro Met Phe Lys Asn Thr	Ser Val Gly Pro Leu	Tyr Ser Gly
4445	4450	4455

Cys Arg	Leu Thr	Leu Leu	Arg Ser	Glu Lys	Asp Gly	Ala Ala	Thr
4460			4465			4470	
Gly Val	Asp Ala	Ile Cys	Thr His	Arg Leu	Asp Pro	Lys Ser	Pro
4475			4480			4485	
Gly Val	Asp Arg	Glu Gln	Leu Tyr	Trp Glu	Leu Ser	Gln Leu	Thr
4490			4495			4500	
Asn Gly	Ile Lys	Glu Leu	Gly Pro	Tyr Thr	Leu Asp	Arg Asn	Ser
4505			4510			4515	
Leu Tyr	Val Asn	Gly Phe	Thr His	Gln Thr	Ser Ala	Pro Asn	Thr
4520			4525			4530	
Ser Thr	Pro Gly	Thr Ser	Thr Val	Asp Leu	Gly Thr	Ser Gly	Thr
4535			4540			4545	
Pro Ser	Ser Leu	Pro Ser	Pro Thr	Ser Ala	Gly Pro	Leu Leu	Val
4550			4555			4560	
Pro Phe	Thr Leu	Asn Phe	Thr Ile	Thr Asn	Leu Gln	Tyr Glu	Glu
4565			4570			4575	
Asp Met	His His	Pro Gly	Ser Arg	Lys Phe	Asn Thr	Thr Glu	Arg
4580			4585			4590	
Val Leu	Gln Gly	Leu Leu	Gly Pro	Met Phe	Lys Asn	Thr Ser	Val
4595			4600			4605	
Gly Leu	Leu Tyr	Ser Gly	Cys Arg	Leu Thr	Leu Leu	Arg Pro	Glu
4610			4615			4620	
Lys Asn	Gly Ala	Ala Thr	Gly Met	Asp Ala	Ile Cys	Ser His	Arg
4625			4630			4635	
Leu Asp	Pro Lys	Ser Pro	Gly Leu	Asn Arg	Glu Gln	Leu Tyr	Trp
4640			4645			4650	
Glu Leu	Ser Gln	Leu Thr	His Gly	Ile Lys	Glu Leu	Gly Pro	Tyr
4655			4660			4665	
Thr Leu	Asp Arg	Asn Ser	Leu Tyr	Val Asn	Gly Phe	Thr His	Arg
4670			4675			4680	
Ser Ser	Val Ala	Pro Thr	Ser Thr	Pro Gly	Thr Ser	Thr Val	Asp

4685 4690 4695
 Leu Gly Thr Ser Gly Thr Pro Ser Ser Leu Pro Ser Pro Thr Thr
 4700 4705 4710
 Ala Val Pro Leu Leu Val Pro Phe Thr Leu Asn Phe Thr Ile Thr

4715 4720 4725
 Asn Leu Gln Tyr Gly Glu Asp Met Arg His Pro Gly Ser Arg Lys
 4730 4735 4740
 Phe Asn Thr Thr Glu Arg Val Leu Gln Gly Leu Leu Gly Pro Leu
 4745 4750 4755
 Phe Lys Asn Ser Ser Val Gly Pro Leu Tyr Ser Gly Cys Arg Leu
 4760 4765 4770
 Ile Ser Leu Arg Ser Glu Lys Asp Gly Ala Ala Thr Gly Val Asp

4775 4780 4785
 Ala Ile Cys Thr His His Leu Asn Pro Gln Ser Pro Gly Leu Asp
 4790 4795 4800
 Arg Glu Gln Leu Tyr Trp Gln Leu Ser Gln Met Thr Asn Gly Ile
 4805 4810 4815
 Lys Glu Leu Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg Asn Ser Leu Tyr Val
 4820 4825 4830
 Asn Gly Phe Thr His Arg Ser Ser Gly Leu Thr Thr Ser Thr Pro

4835 4840 4845
 Trp Thr Ser Thr Val Asp Leu Gly Thr Ser Gly Thr Pro Ser Pro
 4850 4855 4860
 Val Pro Ser Pro Thr Thr Ala Gly Pro Leu Leu Val Pro Phe Thr
 4865 4870 4875
 Leu Asn Phe Thr Ile Thr Asn Leu Gln Tyr Glu Glu Asp Met His
 4880 4885 4890
 Arg Pro Gly Ser Arg Lys Phe Asn Ala Thr Glu Arg Val Leu Gln

4895 4900 4905
 Gly Leu Leu Ser Pro Ile Phe Lys Asn Ser Ser Val Gly Pro Leu
 4910 4915 4920

Tyr Ser Gly Cys Arg Leu Thr	Ser Leu Arg Pro Glu	Lys Asp Gly
4925	4930	4935
Ala Ala Thr Gly Met Asp Ala	Val Cys Leu Tyr His	Pro Asn Pro
4940	4945	4950
Lys Arg Pro Gly Leu Asp Arg	Glu Gln Leu Tyr Trp	Glu Leu Ser
4955	4960	4965
Gln Leu Thr His Asn Ile Thr	Glu Leu Gly Pro Tyr	Ser Leu Asp
4970	4975	4980
Arg Asp Ser Leu Tyr Val Asn	Gly Phe Thr His Gln	Asn Ser Val
4985	4990	4995
Pro Thr Thr Ser Thr Pro Gly	Thr Ser Thr Val Tyr	Trp Ala Thr
5000	5005	5010
Thr Gly Thr Pro Ser Ser Phe	Pro Gly His Thr Glu	Pro Gly Pro
5015	5020	5025
Leu Leu Ile Pro Phe Thr Phe	Asn Phe Thr Ile Thr	Asn Leu His
5030	5035	5040
Tyr Glu Glu Asn Met Gln His	Pro Gly Ser Arg Lys	Phe Asn Thr
5045	5050	5055
Thr Glu Arg Val Leu Gln Gly	Leu Leu Lys Pro Leu	Phe Lys Asn
5060	5065	5070
Thr Ser Val Gly Pro Leu Tyr	Ser Gly Cys Arg Leu	Thr Leu Leu
5075	5080	5085
Arg Pro Glu Lys Gln Glu Ala	Ala Thr Gly Val Asp	Thr Ile Cys
5090	5095	5100
Thr His Arg Val Asp Pro Ile	Gly Pro Gly Leu Asp	Arg Glu Arg
5105	5110	5115
Leu Tyr Trp Glu Leu Ser Gln	Leu Thr Asn Ser Ile	Thr Glu Leu
5120	5125	5130
Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg	Asp Ser Leu Tyr Val	Asn Gly Phe
5135	5140	5145
Asn Pro Trp Ser Ser Val Pro	Thr Thr Ser Thr Pro	Gly Thr Ser

5150	5155	5160
Thr Val His Leu Ala Thr Ser	Gly Thr Pro Ser Ser	Leu Pro Gly
5165	5170	5175
His Thr Ala Pro Val Pro Leu	Leu Ile Pro Phe Thr	Leu Asn Phe
5180	5185	5190
Thr Ile Thr Asn Leu His Tyr	Glu Glu Asn Met Gln	His Pro Gly

5195	5200	5205
Ser Arg Lys Phe Asn Thr Thr	Glu Arg Val Leu Gln	Gly Leu Leu
5210	5215	5220
Lys Pro Leu Phe Lys Ser Thr	Ser Val Gly Pro Leu	Tyr Ser Gly
5225	5230	5235
Cys Arg Leu Thr Leu Leu Arg	Pro Glu Lys His Gly	Ala Ala Thr
5240	5245	5250
Gly Val Asp Ala Ile Cys Thr	Leu Arg Leu Asp Pro	Thr Gly Pro

5255	5260	5265
Gly Leu Asp Arg Glu Arg Leu	Tyr Trp Glu Leu Ser	Gln Leu Thr
5270	5275	5280
Asn Ser Val Thr Glu Leu Gly	Pro Tyr Thr Leu Asp	Arg Asp Ser
5285	5290	5295
Leu Tyr Val Asn Gly Phe Thr	His Arg Ser Ser Val	Pro Thr Thr
5300	5305	5310
Ser Ile Pro Gly Thr Ser Ala	Val His Leu Glu Thr	Ser Gly Thr

5315	5320	5325
Pro Ala Ser Leu Pro Gly His	Thr Ala Pro Gly Pro	Leu Leu Val
5330	5335	5340
Pro Phe Thr Leu Asn Phe Thr	Ile Thr Asn Leu Gln	Tyr Glu Glu
5345	5350	5355
Asp Met Arg His Pro Gly Ser	Arg Lys Phe Asn Thr	Thr Glu Arg
5360	5365	5370
Val Leu Gln Gly Leu Leu Lys	Pro Leu Phe Lys Ser	Thr Ser Val

5375	5380	5385

Gly Pro	Leu Tyr Ser Gly Cys	Arg Leu Thr Leu Leu	Arg Pro Glu
5390	5395	5400	
Lys Arg	Gly Ala Ala Thr Gly	Val Asp Thr Ile Cys	Thr His Arg
5405	5410	5415	
Leu Asp	Pro Leu Asn Pro Gly	Leu Asp Arg Glu Gln	Leu Tyr Trp
5420	5425	5430	
Glu Leu	Ser Lys Leu Thr Arg	Gly Ile Ile Glu Leu	Gly Pro Tyr
5435	5440	5445	
Leu Leu	Asp Arg Gly Ser Leu	Tyr Val Asn Gly Phe	Thr His Arg
5450	5455	5460	
Asn Phe	Val Pro Ile Thr Ser	Thr Pro Gly Thr Ser	Thr Val His
5465	5470	5475	
Leu Gly	Thr Ser Glu Thr Pro	Ser Ser Leu Pro Arg	Pro Ile Val
5480	5485	5490	
Pro Gly	Pro Leu Leu Val Pro	Phe Thr Leu Asn Phe	Thr Ile Thr
5495	5500	5505	
Asn Leu	Gln Tyr Glu Glu Ala	Met Arg His Pro Gly	Ser Arg Lys
5510	5515	5520	
Phe Asn	Thr Thr Glu Arg Val	Leu Gln Gly Leu Leu	Arg Pro Leu
5525	5530	5535	
Phe Lys	Asn Thr Ser Ile Gly	Pro Leu Tyr Ser Ser	Cys Arg Leu
5540	5545	5550	
Thr Leu	Leu Arg Pro Glu Lys	Asp Lys Ala Ala Thr	Arg Val Asp
5555	5560	5565	
Ala Ile	Cys Thr His His Pro	Asp Pro Gln Ser Pro	Gly Leu Asn
5570	5575	5580	
Arg Glu	Gln Leu Tyr Trp Glu	Leu Ser Gln Leu Thr	His Gly Ile
5585	5590	5595	
Thr Glu	Leu Gly Pro Tyr Thr	Leu Asp Arg Asp Ser	Leu Tyr Val
5600	5605	5610	
Asp Gly	Phe Thr His Trp Ser	Pro Ile Pro Thr Thr	Ser Thr Pro

5615	5620	5625
Gly Thr Ser Ile Val Asn Leu	Gly Thr Ser Gly Ile	Pro Pro Ser
5630	5635	5640
Leu Pro Glu Thr Thr Ala Thr	Gly Pro Leu Leu Val	Pro Phe Thr
5645	5650	5655
Leu Asn Phe Thr Ile Thr Asn	Leu Gln Tyr Glu Glu	Asn Met Gly
5660	5665	5670
His Pro Gly Ser Arg Lys Phe	Asn Ile Thr Glu Ser	Val Leu Gln

5675	5680	5685
Gly Leu Leu Lys Pro Leu Phe	Lys Ser Thr Ser Val	Gly Pro Leu
5690	5695	5700
Tyr Ser Gly Cys Arg Leu Thr	Leu Leu Arg Pro Glu	Lys Asp Gly
5705	5710	5715
Val Ala Thr Arg Val Asp Ala	Ile Cys Thr His Arg	Pro Asp Pro
5720	5725	5730
Lys Ile Pro Gly Leu Asp Arg	Gln Gln Leu Tyr Trp	Glu Leu Ser

5735	5740	5745
Gln Leu Thr His Ser Ile Thr	Glu Leu Gly Pro Tyr	Thr Leu Asp
5750	5755	5760
Arg Asp Ser Leu Tyr Val Asn	Gly Phe Thr Gln Arg	Ser Ser Val
5765	5770	5775
Pro Thr Thr Ser Thr Pro Gly	Thr Phe Thr Val Gln	Pro Glu Thr
5780	5785	5790
Ser Glu Thr Pro Ser Ser Leu	Pro Gly Pro Thr Ala	Thr Gly Pro

5795	5800	5805
Val Leu Leu Pro Phe Thr Leu	Asn Phe Thr Ile Ile	Asn Leu Gln
5810	5815	5820
Tyr Glu Glu Asp Met His Arg	Pro Gly Ser Arg Lys	Phe Asn Thr
5825	5830	5835
Thr Glu Arg Val Leu Gln Gly	Leu Leu Met Pro Leu	Phe Lys Asn
5840	5845	5850

Thr Ser Val Ser Ser Leu Tyr Ser Gly Cys Arg Leu Thr Leu Leu

5855 5860 5865

Arg Pro Glu Lys Asp Gly Ala Ala Thr Arg Val Asp Ala Val Cys

5870 5875 5880

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

5885 5890 5895

Leu Tyr Trp Lys Leu Ser Gln Leu Thr His Gly Ile Thr Glu Leu

5900 5905 5910

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

5915 5920 5925

Thr His Gln Ser Ser Met Thr Thr Thr Arg Thr Pro Asp Thr Ser

5930 5935 5940

Thr Met His Leu Ala Thr Ser Arg Thr Pro Ala Ser Leu Ser Gly

5945 5950 5955

Pro Thr Thr Ala Ser Pro Leu Leu Val Leu Phe Thr Ile Asn Phe

5960 5965 5970

Thr Ile Thr Asn Leu Arg Tyr Glu Glu Asn Met His His Pro Gly

5975 5980 5985

Ser Arg Lys Phe Asn Thr Thr Glu Arg Val Leu Gln Gly Leu Leu

5990 5995 6000

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

6005 6010 6015

Cys Arg Leu Thr Leu Leu Arg Pro Lys Lys Asp Gly Ala Ala Thr

6020 6025 6030

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

6035 6040 6045

Gly Leu Asp Arg Glu Gln Leu Tyr Trp Glu Leu Ser Gln Leu Thr

6050 6055 6060

His Ser Ile Thr Glu Leu Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg Asp Ser

6065 6070 6075

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

6080 6085 6090
Ser Ile Pro Gly Thr Pro Thr Val Asp Leu Gly Thr Ser Gly Thr

6095 6100 6105
Pro Val Ser Lys Pro Gly Pro Ser Ala Ala Ser Pro Leu Leu Val

6110 6115 6120
Leu Phe Thr Leu Asn Phe Thr Ile Thr Asn Leu Arg Tyr Glu Glu

6125 6130 6135
Asn Met Gln His Pro Gly Ser Arg Lys Phe Asn Thr Thr Glu Arg

6140 6145 6150
Val Leu Gln Gly Leu Leu Arg Ser Leu Phe Lys Ser Thr Ser Val

6155 6160 6165
Gly Pro Leu Tyr Ser Gly Cys Arg Leu Thr Leu Leu Arg Pro Glu

6170 6175 6180
Lys Asp Gly Thr Ala Thr Gly Val Asp Ala Ile Cys Thr His His

6185 6190 6195
Pro Asp Pro Lys Ser Pro Arg Leu Asp Arg Glu Gln Leu Tyr Trp

6200 6205 6210
Glu Leu Ser Gln Leu Thr His Asn Ile Thr Glu Leu Gly Pro Tyr

6215 6220 6225
Ala Leu Asp Asn Asp Ser Leu Phe Val Asn Gly Phe Thr His Arg

6230 6235 6240
Ser Ser Val Ser Thr Thr Ser Thr Pro Gly Thr Pro Thr Val Tyr

6245 6250 6255
Leu Gly Ala Ser Lys Thr Pro Ala Ser Ile Phe Gly Pro Ser Ala

6260 6265 6270
Ala Ser His Leu Leu Ile Leu Phe Thr Leu Asn Phe Thr Ile Thr

6275 6280 6285
Asn Leu Arg Tyr Glu Glu Asn Met Trp Pro Gly Ser Arg Lys Phe

6290 6295 6300
Asn Thr Thr Glu Arg Val Leu Gln Gly Leu Leu Arg Pro Leu Phe

6305 6310 6315

Lys Asn Thr Ser Val Gly Pro	Leu Tyr Ser Gly Cys Arg Leu Thr
6320	6325 6330
Leu Leu Arg Pro Glu Lys Asp	Gly Glu Ala Thr Gly Val Asp Ala
6335	6340 6345
Ile Cys Thr His Arg Pro Asp	Pro Thr Gly Pro Gly Leu Asp Arg
6350	6355 6360
Glu Gln Leu Tyr Leu Glu Leu	Ser Gln Leu Thr His Ser Ile Thr
6365	6370 6375
Glu Leu Gly Pro Tyr Thr Leu	Asp Arg Asp Ser Leu Tyr Val Asn
6380	6385 6390
Gly Phe Thr His Arg Ser Ser	Val Pro Thr Thr Ser Thr Gly Val
6395	6400 6405
Val Ser Glu Glu Pro Phe Thr	Leu Asn Phe Thr Ile Asn Asn Leu
6410	6415 6420
Arg Tyr Met Ala Asp Met Gly	Gln Pro Gly Ser Leu Lys Phe Asn
6425	6430 6435
Ile Thr Asp Asn Val Met Gln	His Leu Leu Ser Pro Leu Phe Gln
6440	6445 6450
Arg Ser Ser Leu Gly Ala Arg	Tyr Thr Gly Cys Arg Val Ile Ala
6455	6460 6465
Leu Arg Ser Val Lys Asn Gly	Ala Glu Thr Arg Val Asp Leu Leu
6470	6475 6480
Cys Thr Tyr Leu Gln Pro Leu	Ser Gly Pro Gly Leu Pro Ile Lys
6485	6490 6495
Gln Val Phe His Glu Leu Ser	Gln Gln Thr His Gly Ile Thr Arg
6500	6505 6510
Leu Gly Pro Tyr Ser Leu Asp	Lys Asp Ser Leu Tyr Leu Asn Gly
6515	6520 6525
Tyr Asn Glu Pro Gly Pro Asp	Glu Pro Pro Thr Thr Pro Lys Pro
6530	6535 6540
Ala Thr Thr Phe Leu Pro Pro	Leu Ser Glu Ala Thr Thr Ala Met

6545	6550	6555
Gly Tyr His Leu Lys Thr	Leu Thr Leu Asn Phe Thr	Ile Ser Asn
6560	6565	6570
Leu Gln Tyr Ser Pro Asp Met	Gly Lys Gly Ser Ala	Thr Phe Asn
6575	6580	6585
Ser Thr Glu Gly Val Leu Gln	His Leu Leu Arg Pro	Leu Phe Gln
6590	6595	6600
Lys Ser Ser Met Gly Pro Phe	Tyr Leu Gly Cys Gln	Leu Ile Ser
6605	6610	6615
Leu Arg Pro Glu Lys Asp Gly	Ala Ala Thr Gly Val	Asp Thr Thr
6620	6625	6630
Cys Thr Tyr His Pro Asp Pro	Val Gly Pro Gly Leu	Asp Ile Gln
6635	6640	6645
Gln Leu Tyr Trp Glu Leu Ser	Gln Leu Thr His Gly	Val Thr Gln
6650	6655	6660
Leu Gly Phe Tyr Val Leu Asp	Arg Asp Ser Leu Phe	Ile Asn Gly
6665	6670	6675
Tyr Ala Pro Gln Asn Leu Ser	Ile Arg Gly Glu Tyr	Gln Ile Asn
6680	6685	6690
Phe His Ile Val Asn Trp Asn	Leu Ser Asn Pro Asp	Pro Thr Ser
6695	6700	6705
Ser Glu Tyr Ile Thr Leu Leu	Arg Asp Ile Gln Asp	Lys Val Thr
6710	6715	6720
Thr Leu Tyr Lys Gly Ser Gln	Leu His Asp Thr Phe	Arg Phe Cys
6725	6730	6735
Leu Val Thr Asn Leu Thr Met	Asp Ser Val Leu Val	Thr Val Lys
6740	6745	6750
Ala Leu Phe Ser Ser Asn Leu	Asp Pro Ser Leu Val	Glu Gln Val
6755	6760	6765
Phe Leu Asp Lys Thr Leu Asn	Ala Ser Phe His Trp	Leu Gly Ser
6770	6775	6780

Thr Tyr Gln Leu Val Asp Ile His Val Thr Glu Met Glu Ser Ser		
6785	6790	6795
Val Tyr Gln Pro Thr Ser Ser Ser Ser Thr Gln His Phe Tyr Leu		
6800	6805	6810
Asn Phe Thr Ile Thr Asn Leu Pro Tyr Ser Gln Asp Lys Ala Gln		
6815	6820	6825
Pro Gly Thr Thr Asn Tyr Gln Arg Asn Lys Arg Asn Ile Glu Asp		
6830	6835	6840
Ala Leu Asn Gln Leu Phe Arg Asn Ser Ser Ile Lys Ser Tyr Phe		
6845	6850	6855
Ser Asp Cys Gln Val Ser Thr Phe Arg Ser Val Pro Asn Arg His		
6860	6865	6870
His Thr Gly Val Asp Ser Leu Cys Asn Phe Ser Pro Leu Ala Arg		
6875	6880	6885
Arg Val Asp Arg Val Ala Ile Tyr Glu Glu Phe Leu Arg Met Thr		
6890	6895	6900
Arg Asn Gly Thr Gln Leu Gln Asn Phe Thr Leu Asp Arg Ser Ser		
6905	6910	6915
Val Leu Val Asp Gly Tyr Ser Pro Asn Arg Asn Glu Pro Leu Thr		
6920	6925	6930
Gly Asn Ser Asp Leu Pro Phe Trp Ala Val Ile Leu Ile Gly Leu		
6935	6940	6945
Ala Gly Leu Leu Gly Leu Ile Thr Cys Leu Ile Cys Gly Val Leu		
6950	6955	6960
Val Thr Thr Arg Arg Arg Lys Lys Glu Gly Glu Tyr Asn Val Gln		
6965	6970	6975
Gln Gln Cys Pro Gly Tyr Tyr Gln Ser His Leu Asp Leu Glu Asp		
6980	6985	6990
Leu Gln		
6995		
<210> 53		
<211> 2187		

<212>

DNA

<213> Homo sapiens

<400> 53

tgccaggctc tccaccccca cttcccaatt gaggaaaccg aggcagagga ggctcagcgc	60
cacgcactcc tctttctgcc tggccggcca ctcccgtctg ctgtgacgcg cggacagaga	120
gctaccggtg gacccacggt gcctccctcc ctgggatcta cacagacat ggccttgcca	180
acggctcgac cctgttggg gtctgtggg acccccgccc tcggcagcct cctgttctg	240
ctcttcagcc tcggatgggt gcagccctcg aggaccctgg ctggagagac agggcaggag	300
gtcgcgcccc tggacggagt cctggccaac ccacctaaca tttccagcct ctcccctcg	360
caactccttg gcttcccgtg tgcggagggtg tccggcctga gcacggagcg tgtccgggag	420
ctggctgtgg ccttggcaca gaagaatgtc aagctctcaa cagagcagct gcgctgtctg	480
gtcaccggcg tctctgagcc ccccgaggac ctggacgccc tccattgga cctgtctgta	540
ttctcaacc cagatgcgtt ctgggggccc caggcctgca cccgtttctt ctcccgcac	600
acgaaggcca atgtggacct gctcccgagg ggggctcccg agcgacagcg gtgctgcct	660
gcggctctgg cctgtctggg tgtgcggggg tctctgctga gcgaggctga tgtgcgggct	720
ctgggaggcc tggcttgca cctgcctggg cgctttgtgg ccgagtcggc cgaagtgtg	780
ctaccccgcc tggtagctg cccgggaccc ctggaccagg accagcagga ggcagccagg	840
gcggctctgc agggcggggg acccccctac ggccccccgt cgacatggtc tgtctccacg	900
atggacgtc tgcggggcct gctgcccgtg ctgggccagc ccatcatccg cagcatcccg	960
cagggcacgc tggccgctg gcggcaacgc tctctcggg acccatcctg gcggcagcct	1020
gaacggacca tcttccggcc gcggttccgg cgggaagtgg agaagacagc ctgtccttca	1080
ggcaagaagg cccgcgagat agacgagagc ctcatcttct acaagaagtg ggagctggaa	1140
gcctgcgtgg atgcggccct gctggccacc cagatggacc gcgtgaacgc catccccttc	1200
acctacgagc agctggacgt cctaaagcat aaactggatg agctctaccc acaaggttac	1260
cccagatctg tgatccagca cctgggctac ctcttctca agatgagccc ttaggacatt	1320
cgcaagtgga atgtgacgtc cctggagacc ctgaaggctt tgcttgaagt caacaaagg	1380
cacgaaatga gtctcaggt ggccaccctg atcgaccgtt ttgtgaaggg aaggggccag	1440
ctagacaaag acaccctaga caccctgacc gccttctacc ctgggtacct gtgctccctc	1500
agccccgagg agctgagctc cgtgcccccc agcagcatct gggcggtcag gccccaggac	1560
ctggacacgt gtgaccaag gcagctggac gtctctatc ccaaggcccg ccttgccttc	1620

cagaacatga acgggtccga atacttcgtg aagatccagt ctttcctggg tggggccccc 1680

acggaggatt tgaaggcgtc cagtcagcag aatgtgagca tggacttggc cacgttcatg 1740

aagctgcgga cggatgcggt gctgccgttg actgtggctg aggtgcagaa acttctggga 1800

ccccacgtgg agggcctgaa ggcggaggag cggcaccgcc cggtcggga ctggatccta 1860

cggcagcggc aggacgacct ggacacgctg gggctggggc tacagggcgg catccccaac 1920

ggctacctgg tcttagacct cagcatgcaa gaggccctct cggggacgcc ctgcctccta 1980

ggacctggac ctgttctcac cgtcctggca ctgctcctag cctccaccct ggcctgaggg 2040

ccccactccc ttgtggccc cagccctgct ggggatcccc gcctggccag gagcaggcac 2100

gggtgggtccc cgttccaccc caagagaact cgcgctcagt aaacgggaac atgccccctg 2160

cagacacgta aaaaaaaaaa aaaaaaa 2187

<210> 54

<211> 622

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 54

Met Ala Leu Pro Thr Ala Arg Pro Leu Leu Gly Ser Cys Gly Thr Pro

1 5 10 15

Ala Leu Gly Ser Leu Leu Phe Leu Leu Phe Ser Leu Gly Trp Val Gln

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Val Arg Glu Leu Ala Val Ala Leu Ala Gln Lys Asn Val Lys Leu

85 90 95

Ser Thr Glu Gln Leu Arg Cys Leu Ala His Arg Leu Ser Glu Pro Pro

100 105 110

Glu Asp Leu Asp Ala Leu Pro Leu Asp Leu Leu Leu Phe Leu Asn Pro

115 120 125

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

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

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

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

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

 610 615 620

<210> 55

<211> 4167

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 55

```

accttcgcca tatatacccg gggcgctgcg ctccacctgg cgcgcgcctc cagcccagca    60
cctgcggagg gagcgctgac catggctccc tggcctgaat tgggagatgc ccagcccaac    120
cccgataagt acctcgaagg ggccgcaggt cagcagccca ctgccctga taaaagcaaa    180
gagaccaaca aaacagataa cactgaggca cctgtaacca agattgaact tctgccgtcc    240
tactccacgg ctacactgat agatgagccc actgaggtgg atgaccctg gaacctaccc    300
actcttcagg actcggggat caagtggta gagagagaca ccaaaggga gattctctgt    360

ttcttccaag ggattgggag attgatTTTA ctctcggat ttctctactt tttcgtgtgc    420
tccctggata ttcttagtag cgccttcag ctggttggag gaaaaatggc aggacagttc    480
ttcagcaaca gctctattat gtccaacct ttgttggggc tggatgacgg ggtgctggtg    540
accgtcttgg tgcagagctc cagcacctca acgtccatcg ttgtcagcat ggtgtcctct    600
tcattgtctc ctgttcgggc tgccatccc attatcatgg gggccaacat tggaacgtca    660
atcaccaaca ctattgttc gctcatgcag gtgggagatc ggagtgagtt cagaagagct    720
tttgcaggag ccaactgtca tgacttcttc aactggctgt ccgtgttggg gctcttgccc    780

gtggaggtgg ccaccatta cctcgagatc ataaccagc ttatagtgga gagcttcac    840
ttcaagaatg gagaagatgc ccagatctt ctgaaagtca tactaagcc cttcacaag    900
ctcattgtcc agctggataa aaaagttatc agccaaattg caatgaacga tgaaaaagcg    960
aaaaacaaga gtcttgtcaa gatttgggtgc aaaactttta ccaacaagac ccagattaac    1020
gtcactgttc cctcgactgc taactgcacc tccccttccc tctgttggac ggatggcatc    1080
caaaactgga ccatgaagaa tgtgacctac aaggagaaca tcgccaaatg ccagcatatc    1140
tttgtgaatt tccacctccc ggatcttgcg gtgggcacca tcttgctcat actctccctg    1200

ctggtcctct gtggttgctt gatcatgatt gtcaagatcc tgggctctgt gctcaagggg    1260
caggtcgcca ctgtcatcaa gaagaccatc aacctgatt tcccctttcc ctttgcattg    1320
ttgactggct acctggccat cctcgtcggg gcaggcatga ccttcacgt acagagcagc    1380
tctgtgttca cgtcggcctt gacccccctg attggaatcg gcgtgataac cattgagagg    1440
gcttatccac tcacgtggg ctccaacatc ggcaccacca ccaccgcat cctggccgcc    1500
ttagccagcc ctggcaatgc attgaggagt tcaactcaga tcgcctgtg ccactttttc    1560

```

ttcaacatct ccggcatctt gctgtggtac ccgatcccgt tcactgcct gcccatccgc 1620

 atggccaagg ggctgggcaa catctctgcc aagtatcgt ggctcgccgt cttctacctg 1680
 atcatcttct tcttctgat cccgctgacg gtgtttggcc tctcgtggc cggctggcgg 1740
 gtgctggttg gtgtcggggt tccgctcgtc ttcacatca tcttggtact gtgcctccga 1800
 ctctgcagt ctgctgccc acgctcctg ccgaagaaac tccagaactg gaacttctg 1860
 ccgctgtgga tgcgctcgt gaagccctgg gatgccgtcg tctccaagtt caccggtgc 1920
 ttccagatgc gctgctgctg ctgctgccg gtgtgctgcc gcgctgctg cttgctgtgt 1980
 ggctgcccc agtgcctcgg ctgcagcaag tgcgcgagg acttgagga ggcgcaggag 2040

 gggcaggatg tccctgtcaa ggctcctgag acctttgata acataacat tagcagagag 2100
 gctcagggtg aggtccctgc ctggactca aagaccgaat gcacggcctt gtaggggacg 2160
 cccagattg tcagggatgg ggggatggtc cttgagtttt gcatgctctc ctccctccca 2220
 cttctgcacc cttcaccac ctgaggaga ttgctcccc attagcgaat gaaattgatg 2280
 cagtctacc taactcgatt ccttttgct tgggtgtagg cctgcagggc acttttattc 2340
 caacccctgg tcaactagta atcttttact ccaggaaggc acaggatggt acctaaagag 2400
 aattagagaa tgaacctggc gggacggatg tctaactctg cgcctagctg ggttggtcag 2460

 tagaacctat tttcagactc aaaaaccatc ttcagaaaga aaaggcccag ggaaggaatg 2520
 tatgagaggc tctccagat gaggaagtgt actctctatg actatcaagc tcaggcctct 2580
 ccttttttt aaaccaaagt ctggcaacca agagcagcag ctccatggcc tcttgcccc 2640
 agatcagcct gggtcagggg acatagtgtc attgtttgga aactgcagac cacaagggtg 2700
 gggctctatc cacttctag tgcctccac attcccatc agggcttct cactggaca 2760
 ggtgtgctag tccagcagt tcaattgcag tttccttgc ctcatgcttc ggggatggga 2820
 gccacgcctg aactagatt caggtggat acatgtgctc acctgctgct cttgtcttc 2880

 taagagacag agagtggggc agatggagga gaagaaagt agaatgagt agcatagcat 2940
 tctgcaaaa ggccccaga ttcttaattt agcaactaa gaagccaat tcaaaagcat 3000
 tgtggctaaa gtctaacgt cctctcttg tcagataaca aaagccctcc ctgttgatc 3060
 ttttgaata aaacgtgcaa gttatccagg ctgtagcct gcatgctgcc accttgaatc 3120
 ccaggagta tctgcactg gaatagctct ccacctct ctgcctctt actttctgtg 3180
 caagatgact tctgggtta acttcttct tccatccac ccaccactg gaatctcttt 3240
 ccaaacattt ttccatttc ccacagatgg gctttgatta gctgtctct ctccatgct 3300

gcaaagctcc agatTTTTGG ggaaagctgt acccaactgg actgcccagt gaactgggat 3360
 cattaagtac agtcgagcac acgtgtgtgc atgggtcaaa ggggtgtgtt ctttctcatc 3420
 ctagatgcct tctctgtgcc ttccacagcc tcctgcctga ttacaccact gccccgccc 3480
 caccctcagc catcccaatt cttcctggcc agtgcgtcc agccttatct aggaaaggag 3540
 gagtgggtgt agccgtgcag caagattggg gcctcccca tcccagcttc tccaccatcc 3600
 cagcaagtca ggatatcaga cagtccctcc ctgacctcc cccttgtaga tatcaattcc 3660
 caaacagagc caaatactct atatctatag tcacagccct gtacagcatt tttcataagt 3720

tatatagtaa atggtctgca tgatttgtgc ttctagtgt ctcatttga aatgaggcag 3780
 gcttcttcta tgaatgtaa agaaagaaac cactttgtat attttgaat accacctctg 3840
 tggccatgcc tgccccgccc actctgtata tatgtaagtt aaaccgggc aggggctgtg 3900
 gccgtctttg tactctggtg atttttaaaa attgaatctt tgtacttgca ttgattgtat 3960
 aataattttg agaccaggtc tcgctgtgtt gctcaggctg gtctcaaact cctgagatca 4020
 agcaatccgc ccacctcagc ctcccaaagt gctgagatca caggcgtgag ccaccaccag 4080
 gcctgattgt aatttttttt ttttttttt tactggttat gggaaggag aaataaaatc 4140

atcaaaccca aaaaaaaaaa aaaaaaa 4167

<210> 56

<211> 690

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 56

Met Ala Pro Trp Pro Glu Leu Gly Asp Ala Gln Pro Asn Pro Asp Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

Lys Glu Thr Asn Lys Thr Asp Asn Thr Glu Ala Pro Val Thr Lys Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Lys Trp Ser Glu Arg Asp Thr Lys Gly Lys Ile Leu Cys Phe Phe Gln

85 90 95

Gly Ile Gly Arg Leu Ile Leu Leu Leu Gly Phe Leu Tyr Phe Phe Val
100 105 110

Cys Ser Leu Asp Ile Leu Ser Ser Ala Phe Gln Leu Val Gly Gly Lys
115 120 125

Met Ala Gly Gln Phe Phe Ser Asn Ser Ser Ile Met Ser Asn Pro Leu
130 135 140

Leu Gly Leu Val Ile Gly Val Leu Val Thr Val Leu Val Gln Ser Ser
145 150 155 160

Ser Thr Ser Thr Ser Ile Val Val Ser Met Val Ser Ser Ser Leu Leu
165 170 175

Thr Val Arg Ala Ala Ile Pro Ile Ile Met Gly Ala Asn Ile Gly Thr
180 185 190

Ser Ile Thr Asn Thr Ile Val Ala Leu Met Gln Val Gly Asp Arg Ser
195 200 205

Glu Phe Arg Arg Ala Phe Ala Gly Ala Thr Val His Asp Phe Phe Asn
210 215 220

Trp Leu Ser Val Leu Val Leu Leu Pro Val Glu Val Ala Thr His Tyr
225 230 235 240

Leu Glu Ile Ile Thr Gln Leu Ile Val Glu Ser Phe His Phe Lys Asn
245 250 255

Gly Glu Asp Ala Pro Asp Leu Leu Lys Val Ile Thr Lys Pro Phe Thr
260 265 270

Lys Leu Ile Val Gln Leu Asp Lys Lys Val Ile Ser Gln Ile Ala Met
275 280 285

Asn Asp Glu Lys Ala Lys Asn Lys Ser Leu Val Lys Ile Trp Cys Lys
290 295 300

Thr Phe Thr Asn Lys Thr Gln Ile Asn Val Thr Val Pro Ser Thr Ala
305 310 315 320

Asn Cys Thr Ser Pro Ser Leu Cys Trp Thr Asp Gly Ile Gln Asn Trp
325 330 335

Thr Met Lys Asn Val Thr Tyr Lys Glu Asn Ile Ala Lys Cys Gln His

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

Leu Pro Leu Trp Met Arg Ser Leu Lys Pro Trp Asp Ala Val Val Ser

595 600 605

Lys Phe Thr Gly Cys Phe Gln Met Arg Cys Cys Cys Cys Cys Arg Val

610 615 620

Cys Cys Arg Ala Cys Cys Leu Leu Cys Gly Cys Pro Lys Cys Cys Arg

625 630 635 640

Cys Ser Lys Cys Cys Glu Asp Leu Glu Glu Ala Gln Glu Gly Gln Asp

645 650 655

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

660 665 670

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

675 680 685

Ala Leu

690

<210> 57

<211> 4559

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 57

gcggccgccc cattcccaga ccggccgcca gcccatctgg ttagctcccg ccgctccgcg 60
ccgcccggga gtcgggagcc gcggggaacc gggcacctgc acccgctct gggagtgagt 120
ggttccagct ggtgcctggc ctgtgtctct tggatgccct gtggcttcag tccgtctcct 180
gttccccacc acctcgctcc tgggcccgcct gataccccag cccaacagct aaggtgtgga 240
tggacagtag ggggctggct tctctcactg gtcagggggtc ttctccctg tctgcctccc 300
ggagctagga ctgcagaggg gcctatcatg gtgcttgag gccccctggc tgtctcgctg 360

ttgtgcccc gcctcacact gctggtgtcc cacctctcca gctcccagga tgtctccagt 420
gagcccagca gtgagcagca gctgtgcgcc cttagcaagc accccaccgt ggcctttgaa 480
gacctgcagc cgtgggtctc taacttcacc taccctggag cccgggattt ctcccagctg 540
gctttggacc cctccgggaa ccagctcatc gtgggagcca ggaactacct cttcagactc 600
agccttgcca atgtctctct tcttcaggcc acagagtggg cctccagtga ggacacgcgc 660
cgctcctgcc aaagcaaagg gaagactgag gaggagtgtc agaactacgt gcgagtcctg 720

atcgtcgccg gccggaaggt gttcatgtgt ggaaccaatg ctttttcccc catgtgcacc 780

agcagacagg tggggaacct cagccggact actgagaaga tcaatgggtgt ggcccgtgc 840

ccctatgacc cagccacaa ctccacagct gtcattctct cccaggggga gctctatgca 900

gccacggta tcgacttctc aggtcgggac cctgccatct accgcagcct gggcagtggg 960

ccaccgttc gcactgcccc atataactcc aagtggctta atgagccaaa cttcgtggca 1020

gcctatgata ttgggtgtt tgcatacttc ttctgcggg agaacgcagt ggagcacgac 1080

tgtggacgca ccgtgtactc tcgctggcc cgcgtgtgca agaagacgt ggggggccga 1140

ttctgtctgg aggacacatg gaccacattc atgaagggcc ggctcaactg ctcccggccg 1200

ggcgaggctc ctttctacta taacgagctg cagagtgcct tccacttgcc agagcaggac 1260

ctcatctatg gagttttcac aaccaacgta aacagcatcg cggcttctgc tgtctgcgcc 1320

ttcaacctca gtgtatctc ccagctttc aatggcccat ttctgtacca ggagaacccc 1380

agggctgcct ggctcccat agccaacccc atcccaatt tccagtgtgg caccctgcct 1440

gagaccggtc ccaacgagaa cctgacggag cgcagcctgc aggacgcga gcgcctcttc 1500

ctgatgagcg agccgtgca gccgtgaca cccgagccct gtgtcacca ggacagcgtg 1560

cgcttctcac acctcgtggt ggacctggtg caggctaaag acacgtctta ccatgtactc 1620

tacattggca ccgagtcggg caccatctg aaggcgtgt ccacggcgag ccgcagcctc 1680

cacggctgct acctggagga gctgcacgtg ctgcccccg ggccgcccga gcccctgcgc 1740

agcctgcga tctgcacag cggccgcgcg ctcttcgtgg ggctgagaga cggcgtcctg 1800

cgggtccac tggagaggtg cgccgcctac cgcagccagg gggcatgcct gggggcccg 1860

gaccctact gtggctggga cgggaagcag caacgttgca gcacactcga ggacagctcc 1920

aacatgagcc tctggacca gaacatcacc gcctgtctg tgcggaatgt gacacgggat 1980

gggggtctcg gcccatggtc accatggcaa ccatgtgagc acttggtggt ggacaactca 2040

ggctcttgcc tgtgtcagc tcgatcctgt gattccctc gaccccgctg tgggggcctt 2100

gactgcctgg ggccagccat ccacatcgcc aactgtcca ggaatggggc gtggaccccg 2160

tggatcatgt gggcgctgtg cagcacgtcc tgtggcatcg gcttccaggt ccgccagcga 2220

agttgcagca accctgtcc ccgccaggg ggccgcatct gcgtgggcaa gagccgggag 2280

gaacggttct gtaatgagaa cagccttgc ccggtgcccc tcttctgggc ttctggggc 2340

tcctggagca agtgcagcag caactgtgga gggggcatgc agtcgcgcg tcgggcctgc 2400

gagaacggca actcctgcct gggctgcggc gtggagtta agacgtgcaa ccccagggc 2460

tgccccgaag tgcggcgcaa caccacctgg acgccgtggc tgcccgtgaa cgtgacgcag 2520
 ggcgggggcac ggcaggagca gcggttccgc ttacactgcc gcgcgccctc tgcagaccgc 2580
 cacggcctgc agttcggcag gagaaggacc gagacgagga cctgtcccgc ggacggctcc 2640
 ggctcctgcg acaccgacgc cctggtggag gacctcctgc gcagcgggag cacctccccg 2700
 cacacggtga gcgggggctg ggccgcctgg ggcctgtggt cgtcctgttc ccgggactgc 2760
 gagctgggct tccgcgtccg caagagaacg tgcactaacc cggagccccg caacgggggc 2820
 ctgccctgcg tgggcgatgc tgccgagtac caggactgca acccccaggc ttgcccagtt 2880

 cggggtgctt ggtcctgtcg gacctcatgg tctccatgct cagcttctcg tggtaggggt 2940
 cactatcaac gcacccgttc ctgcaccagc cccgcacct ccccaggtga ggacatctgt 3000
 ctcgggctgc acacggagga ggcactatgt gccacacagg cctgcccaga aggttggtcg 3060
 ccctggtctg agtggagtaa gtgactgac gacggagccc agagccgaag ccggcactgt 3120
 gaggagctcc tcccagggtc cagcgctgtg gctggaaca gcagccagag ccgcccctgc 3180
 ccctacacgc agattcccgt catcctgcca gcctccagca tggaggaggc caccggtgtg 3240
 gcagggttca atctcatcca cttaggtggc acgggcatct cctgcttctt gggctctggg 3300

 ctctgaccc tagcagtgtg cctgtcttgc cagcactgcc agcgtcagtc ccaggagtcc 3360
 aactgggtcc atcctgccac cccaacat ttgactaca agggcggagg caccgccgaag 3420
 aatgaaaagt acacacccat ggaattcaag accctgaaca agaataactt gatccctgat 3480
 gacagagcca acttctaccc attgcagcag accaatgtgt acacgactac ttactacca 3540
 agccccctga acaaacacag ctccggccc gaggcctcac ctggacaacg gtgcttcccc 3600
 aacagctgat accgccgtcc tggggacttg ggttcttgc cttcataagg cacagagcag 3660
 atggagatgg gacagtggag ccagtttggg tttctccctc tgcactaggc caagaacttg 3720

 ctgccttgcc tgtggggggg cccatccggc ttcagagagc tctggctggc attgaccatg 3780
 ggggaaaggg ctggtttcag gctgacatat ggccgcaggc ccagttcagc ccaggtctct 3840
 catggttacc ttccaaccca ctgtcacgtg gacactatgc tgccatgcct gggctgtgga 3900
 cctactgggc atttgaggaa ctggagaatg gagatggcaa gagggcaggc ttttaagttt 3960
 ggggttgaga caacttctg tggccccac aagctgagtc tggccttctc cagctggccc 4020
 caaaaaaggc ctttcttaca tctgattat ctctgaaagt aatcaatcaa gtggtccag 4080
 tagctctgga ttttctgcca gggctgggccc attgtggtgc tgccccagta tgacatggga 4140

 ccaaggccag cgcaggttat ccacctctgc ctggaagtct atactctacc cagggcaccc 4200
 ctctggtcag aggcagttag tactgggaac tggaggctga cctgtgttta gaagtccttt 4260
 aatctgggct ggtacaggcc tcagccttgc cctcaatgca cgaaagggtg cccaggagag 4320

aggatcaatg ccacaggagg cagaagtcgt gcctctgtgc ctctatggag actatcttcc 4380
 agttgtgtct caacagagtt gttggtgag acctgcttgg gagtctctgc tggcccttca 4440
 tctgttcagg aacacacaca cacacacact cacacacgca cacacaatca caatttgcta 4500
 cagcaacaaa aaagacattg ggctgtggca ttattaatta aagatgatat ccagtctcc 4559

<210> 58

<211> 1202

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

Ala Ala Ala Pro Phe Pro Asp Arg Pro Pro Ala His Leu Val Ser Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ser Ala Pro Pro Gly Ser Arg Glu Pro Arg Gly Thr Gly His

20 25 30

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

35 40 45

Val Ser Trp Met Pro Cys Gly Phe Ser Pro Ser Pro Val Ala His His

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Val Ser His Leu Ser Ser Ser Gln Asp Val Ser Ser Glu Pro Ser Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Leu Gln Pro Trp Val Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Ala Arg Asp

165 170 175

Phe Ser Gln Leu Ala Leu Asp Pro Ser Gly Asn Gln Leu Ile Val Gly

180 185 190

Ala Arg Asn Tyr Leu Phe Arg Leu Ser Leu Ala Asn Val Ser Leu Leu

195 200 205

Gln Ala Thr Glu Trp Ala Ser Ser Glu Asp Thr Arg Arg Ser Cys Gln

210 215 220

Ser Lys Gly Lys Thr Glu Glu Glu Cys Gln Asn Tyr Val Arg Val Leu

225 230 235 240

Ile Val Ala Gly Arg Lys Val Phe Met Cys Gly Thr Asn Ala Phe Ser

245 250 255

Pro Met Cys Thr Ser Arg Gln Val Gly Asn Leu Ser Arg Thr Thr Glu

260 265 270

Lys Ile Asn Gly Val Ala Arg Cys Pro Tyr Asp Pro Arg His Asn Ser

275 280 285

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

290 295 300

Asp Phe Ser Gly Arg Asp Pro Ala Ile Tyr Arg Ser Leu Gly Ser Gly

305 310 315 320

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

325 330 335

Asn Phe Val Ala Ala Tyr Asp Ile Gly Leu Phe Ala Tyr Phe Phe Leu

340 345 350

Arg Glu Asn Ala Val Glu His Asp Cys Gly Arg Thr Val Tyr Ser Arg

355 360 365

Val Ala Arg Val Cys Lys Asn Asp Val Gly Gly Arg Phe Leu Leu Glu

370 375 380

Asp Thr Trp Thr Thr Phe Met Lys Ala Arg Leu Asn Cys Ser Arg Pro

385 390 395 400

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

405 410 415

Pro Glu Gln Asp Leu Ile Tyr Gly Val Phe Thr Thr Asn Val Asn Ser

420 425 430
Ile Ala Ala Ser Ala Val Cys Ala Phe Asn Leu Ser Ala Ile Ser Gln

435 440 445
Ala Phe Asn Gly Pro Phe Arg Tyr Gln Glu Asn Pro Arg Ala Ala Trp

450 455 460
Leu Pro Ile Ala Asn Pro Ile Pro Asn Phe Gln Cys Gly Thr Leu Pro

465 470 475 480
Glu Thr Gly Pro Asn Glu Asn Leu Thr Glu Arg Ser Leu Gln Asp Ala

485 490 495
Gln Arg Leu Phe Leu Met Ser Glu Ala Val Gln Pro Val Thr Pro Glu

500 505 510
Pro Cys Val Thr Gln Asp Ser Val Arg Phe Ser His Leu Val Val Asp

515 520 525
Leu Val Gln Ala Lys Asp Thr Leu Tyr His Val Leu Tyr Ile Gly Thr

530 535 540
Glu Ser Gly Thr Ile Leu Lys Ala Leu Ser Thr Ala Ser Arg Ser Leu

545 550 555 560
His Gly Cys Tyr Leu Glu Glu Leu His Val Leu Pro Pro Gly Arg Arg

565 570 575
Glu Pro Leu Arg Ser Leu Arg Ile Leu His Ser Ala Arg Ala Leu Phe

580 585 590
Val Gly Leu Arg Asp Gly Val Leu Arg Val Pro Leu Glu Arg Cys Ala

595 600 605
Ala Tyr Arg Ser Gln Gly Ala Cys Leu Gly Ala Arg Asp Pro Tyr Cys

610 615 620
Gly Trp Asp Gly Lys Gln Gln Arg Cys Ser Thr Leu Glu Asp Ser Ser

625 630 635 640
Asn Met Ser Leu Trp Thr Gln Asn Ile Thr Ala Cys Pro Val Arg Asn

645 650 655
Val Thr Arg Asp Gly Gly Phe Gly Pro Trp Ser Pro Trp Gln Pro Cys

660 665 670

Glu His Leu Asp Gly Asp Asn Ser Gly Ser Cys Leu Cys Arg Ala Arg
 675 680 685
 Ser Cys Asp Ser Pro Arg Pro Arg Cys Gly Gly Leu Asp Cys Leu Gly
 690 695 700
 Pro Ala Ile His Ile Ala Asn Cys Ser Arg Asn Gly Ala Trp Thr Pro
 705 710 715 720
 Trp Ser Ser Trp Ala Leu Cys Ser Thr Ser Cys Gly Ile Gly Phe Gln
 725 730 735
 Val Arg Gln Arg Ser Cys Ser Asn Pro Ala Pro Arg His Gly Gly Arg
 740 745 750
 Ile Cys Val Gly Lys Ser Arg Glu Glu Arg Phe Cys Asn Glu Asn Thr
 755 760 765
 Pro Cys Pro Val Pro Ile Phe Trp Ala Ser Trp Gly Ser Trp Ser Lys
 770 775 780
 Cys Ser Ser Asn Cys Gly Gly Gly Met Gln Ser Arg Arg Arg Ala Cys
 785 790 795 800
 Glu Asn Gly Asn Ser Cys Leu Gly Cys Gly Val Glu Phe Lys Thr Cys
 805 810 815
 Asn Pro Glu Gly Cys Pro Glu Val Arg Arg Asn Thr Pro Trp Thr Pro
 820 825 830
 Trp Leu Pro Val Asn Val Thr Gln Gly Gly Ala Arg Gln Glu Gln Arg
 835 840 845
 Phe Arg Phe Thr Cys Arg Ala Pro Leu Ala Asp Pro His Gly Leu Gln
 850 855 860
 Phe Gly Arg Arg Arg Thr Glu Thr Arg Thr Cys Pro Ala Asp Gly Ser
 865 870 875 880
 Gly Ser Cys Asp Thr Asp Ala Leu Val Glu Asp Leu Leu Arg Ser Gly
 885 890 895
 Ser Thr Ser Pro His Thr Val Ser Gly Gly Trp Ala Ala Trp Gly Pro
 900 905 910
 Trp Ser Ser Cys Ser Arg Asp Cys Glu Leu Gly Phe Arg Val Arg Lys

915	920	925	
Arg Thr Cys Thr Asn Pro Glu Pro Arg Asn Gly Gly Leu Pro Cys Val			
930	935	940	
Gly Asp Ala Ala Glu Tyr Gln Asp Cys Asn Pro Gln Ala Cys Pro Val			
945	950	955	960
Arg Gly Ala Trp Ser Cys Trp Thr Ser Trp Ser Pro Cys Ser Ala Ser			
	965	970	975
Cys Gly Gly Gly His Tyr Gln Arg Thr Arg Ser Cys Thr Ser Pro Ala			
	980	985	990
Pro Ser Pro Gly Glu Asp Ile Cys Leu Gly Leu His Thr Glu Glu Ala			
	995	1000	1005
Leu Cys Ala Thr Gln Ala Cys Pro Glu Gly Trp Ser Pro Trp Ser			
1010	1015	1020	
Glu Trp Ser Lys Cys Thr Asp Asp Gly Ala Gln Ser Arg Ser Arg			
1025	1030	1035	
His Cys Glu Glu Leu Leu Pro Gly Ser Ser Ala Cys Ala Gly Asn			
1040	1045	1050	
Ser Ser Gln Ser Arg Pro Cys Pro Tyr Ser Glu Ile Pro Val Ile			
1055	1060	1065	
Leu Pro Ala Ser Ser Met Glu Glu Ala Thr Gly Cys Ala Gly Phe			
1070	1075	1080	
Asn Leu Ile His Leu Val Ala Thr Gly Ile Ser Cys Phe Leu Gly			
1085	1090	1095	
Ser Gly Leu Leu Thr Leu Ala Val Tyr Leu Ser Cys Gln His Cys			
1100	1105	1110	
Gln Arg Gln Ser Gln Glu Ser Thr Leu Val His Pro Ala Thr Pro			
1115	1120	1125	
Asn His Leu His Tyr Lys Gly Gly Gly Thr Pro Lys Asn Glu Lys			
1130	1135	1140	
Tyr Thr Pro Met Glu Phe Lys Thr Leu Asn Lys Asn Asn Leu Ile			
1145	1150	1155	

Pro Asp Asp Arg Ala Asn Phe Tyr Pro Leu Gln Gln Thr Asn Val
 1160 1165 1170
 Tyr Thr Thr Thr Tyr Tyr Pro Ser Pro Leu Asn Lys His Ser Phe
 1175 1180 1185
 Arg Pro Glu Ala Ser Pro Gly Gln Arg Cys Phe Pro Asn Ser

1190 1195 1200
 <210> 59
 <211> 1524
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 59

gcggcagcag cgcgggcccc agcagcctcg gcagccacag ccgctgcagc cggggcagcc 60
 tccgctgctg tcgcctcttc tgatgcgctt gcctctctcc ggccccggga ctccgggaga 120
 atgtgggtcc taggcacgcg ggcaactttt tgcggattgt tcttgcttcc aggccttgcg 180
 ctgcaaatcc agtgctacca gtgtgaagaa ttccagctga acaacgactg ctctctcccc 240
 gaggttcattg tgaattgcac ggtgaacgtt caagacatgt gtcagaaaaga agtgatggag 300
 caaagtgcgc ggatcatgta ccgcaagtcc tgtgcatcat cagcggcctg tctcatcgcc 360

 tctgccgggt accagtcctt ctgctcccca gggaaactga actcagtttg catcagctgc 420
 tgcaacaccc ctctttgtaa cgggccaagg cccaagaaaa ggggaagtgc tgcctcggcc 480
 ctcaggccag ggctccgcac caccatcctg ttctctaaat tagccctctt ctcggcacac 540
 tgctgaagct gaaggagatg ccaccccttc ctgcattgtt cttccagccc tcgccccaa 600
 cccccacct cctgagtgta gtttcttctg ggtgtccttt tattctgggt agggagcggg 660
 agtccgtgtt ctcttttgtt cctgtgcaaa taatgaaaga gctcggtaaa gcattctgaa 720
 taaattcagc ctgactgaat ttccagtatg tacttgaagg aaggaggtgg agtgaaagtt 780

 ccccccatg tctgtgtaac cggagtcaag gccaggtctg cagagtcagt ccttagaagt 840
 cactgagggtg ggcactctgc ttttgtaaag cctccagtgt ccattccatc cctgatgggg 900
 gcatagtttg agactgcaga gtgagagtga cgttttctta gggctggagg gccagttccc 960
 actcaaggct cctcgtctg acattcaaac ttcattgtcc tgaaaacat tctctgcagc 1020
 agaattggct ggtttcgcgc ctgagttggg ctctagtac tcgagactca atgactggga 1080
 cttagactgg ggctcggcct cgctctgaaa agtgcttaag aaaatcttct cagttctcct 1140
 tgcagaggac tggcgccggg acgcaagag caacgggcgc tgcacaaagc gggcgctgtc 1200

gggtggaggag tgcgcatgta cgcgcaggcg cttctcgtgg ttggcgtgct gcagcgacag 1260
gcggcagcac agcacctgca cgaacacccg ccgaaactgc tgcgaggaca ccgtgtacag 1320
gagcgggttg atgaccgagc tgaggtagaa aaacgtctcc gagaagggga ggaggatcat 1380
gtacgcccg aagtaggacc tcgtccagtc gtgcttgggt ttggccgcag ccatgatcct 1440
ccgaatctgg ttgggcaccc agcatacggc caatgtcaca acaatcagcc ctgggcagac 1500
acgagcagga gggagagaca gaga 1524

<210> 60

<211> 141

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400>

> 60

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Asn Asp Cys Ser Ser Pro Glu Phe Ile Val Asn Cys Thr Val

35 40 45

Asn Val Gln Asp Met Cys Gln Lys Glu Val Met Glu Gln Ser Ala Gly

50 55 60

Ile Met Tyr Arg Lys Ser Cys Ala Ser Ser Ala Ala Cys Leu Ile Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Leu Phe Leu Lys Leu Ala Leu Phe Ser Ala His Cys

130 135 140

<210> 61

<211> 1329

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 61

atgcagccgc ctccaagtct gtgcggacgc gccctggttg cgctggttct tgcctgcggc	60
ctgtcgcgga tciggggaga ggagagaggc ttcccgcctg acagggccac tccgcttttg	120
caaaccgcag agataatgac gccaccact aagaccttat ggccaaggg ttccaacgcc	180
agtctggcgc ggtcgttggc acctgcggag gtgcctaaag gagacaggac ggcaggatct	240
ccgccacgca ccattcctcc tccccctgct caaggaccca tcgagatcaa ggagactttc	300
aaatacatca acacggttgt gtctcgctt gtgttcgtgc tggggatcat cgggaactcc	360
acacttctga gaattatcta caagaacaag tgcattgcga acggtcccaa tatcttgatc	420
gccagcttgg ctctgggaga cctgctgcac atcgtcattg acatccctat caatgtctac	480
aagctgctgg cagaggactg gccatttga gctgagatgt gtaagctggt gcctttcata	540
cagaaagcct ccgtgggaat cactgtgctg agtctatgtg ctctgagtat tgacagatat	600
cgagctgttg ctcttggag tagaattaa ggaattgggg ttccaaaatg gacagcagta	660
gaaattgttt tgatttgggt ggtctctgtg gttctggctg tccctgaagc cataggtttt	720
gatataatta cgatggacta caaaggaagt tatctgcga tctgcttgct tcatcccggt	780
cagaagacag ctttcatgca gttttacaag acagcaaaag attggtggct attcagtttc	840
tatttctgct tgccattggc catcactgca tttttttata cactaatgac ctgtgaaatg	900
ttgagaaaga aaagtggcat gcagattgct ttaaattgat acctaaagca gagacgggaa	960
gtggccaaaa ccgtcttttg cctggtctt gtctttgccc tctgctggct tccccctcac	1020
ctcagcagga ttctgaagct cactctttat aatcagaatg atcccaatag atgtgaactt	1080
ttgagctttc tgttggattt ggactatatt ggtatcaaca tggtttcact gaattcctgc	1140
attaacccaa ttgctctgta tttggtgagc aaaagattca aaaactgctt taagtcatgc	1200
ttatgctgct ggtgccagtc atttgaagaa aaacagtcct tggaggaaaa gcagtcgtgc	1260
ttaaagtcca aagctaata tcacggatat gacaacttcc gttccagtaa taaatacagc	1320
tcattcttga	1329

<210> 62

<211> 442

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 62

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

1	5	10	15

Leu Ala Cys Gly Leu Ser Arg Ile Trp Gly Glu Glu Arg Gly Phe Pro

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Glu Thr Phe Lys Tyr Ile Asn Thr Val Val Ser Cys Leu Val Phe

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Leu Gly Asp Leu Leu His Ile Val Ile Asp Ile Pro Ile Asn Val Tyr

145 150 155 160

Lys Leu Leu Ala Glu Asp Trp Pro Phe Gly Ala Glu Met Cys Lys Leu

165 170 175

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

180 185 190

Cys Ala Leu Ser Ile Asp Arg Tyr Arg Ala Val Ala Ser Trp Ser Arg

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Asp Ile Ile Thr Met Asp Tyr Lys Gly Ser Tyr Leu Arg Ile Cys Leu

245 250 255

Leu His Pro Val Gln Lys Thr Ala Phe Met Gln Phe Tyr Lys Thr Ala

260 265 270
Lys Asp Trp Trp Leu Phe Ser Phe Tyr Phe Cys Leu Pro Leu Ala Ile

275 280 285
Thr Ala Phe Phe Tyr Thr Leu Met Thr Cys Glu Met Leu Arg Lys Lys

290 295 300
Ser Gly Met Gln Ile Ala Leu Asn Asp His Leu Lys Gln Arg Arg Glu

305 310 315 320
Val Ala Lys Thr Val Phe Cys Leu Val Leu Val Phe Ala Leu Cys Trp

325 330 335
Leu Pro Leu His Leu Ser Arg Ile Leu Lys Leu Thr Leu Tyr Asn Gln

340 345 350
Asn Asp Pro Asn Arg Cys Glu Leu Leu Ser Phe Leu Leu Val Leu Asp

355 360 365
Tyr Ile Gly Ile Asn Met Ala Ser Leu Asn Ser Cys Ile Asn Pro Ile

370 375 380
Ala Leu Tyr Leu Val Ser Lys Arg Phe Lys Asn Cys Phe Lys Ser Cys

385 390 395 400
Leu Cys Cys Trp Cys Gln Ser Phe Glu Glu Lys Gln Ser Leu Glu Glu

405 410 415
Lys Gln Ser Cys Leu Lys Phe Lys Ala Asn Asp His Gly Tyr Asp Asn

420 425 430
Phe Arg Ser Ser Asn Lys Tyr Ser Ser Ser

435 440

<210> 63

<211> 4573

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 63

agaacaccaa ttacaaacca caggcttcct gctctaggga gttgatccag aattgtcttt 60

ctgaaaggaa gcactcggaa tccttcggaa ctttccaagt ccatccatga ttcagagata 120

ctgccttctc tcctctctggg attttatgtg tttctgatag tgaattgttg atgtatttgc 180

tactttgctt cttttctctt tcaagacttg atcattttat atgctgtttg gagaaaaaaa	240
gaacttttgt tagcaaggag gtttcagaaa tgattttgga ttttctgtaa gtgtttaatt	300
tagttctagg ggacagcatc tctcatcccg gagtaaattt ctgcctttga cctgcatgga	360
ttattttttc aggcctgcga atttctcggc acctacctgt agtatggggc acttggtttg	420
gttcagagt aagaaggagg aagaatgagc tgtacttggg taagcagttg aaaccttttt	480
tgagcaggat ctgtaaaagc ataattgaat ttgtttcacc cccgtggatt ccagtgggcc	540
cgacagcgca acagtgcctg gcaacttgat gcatatggaa gagcaatgcc aagtgatctg	600
acataataca aattcacgaa gtgacattca atcacaagca aagttggaaa ttccaaagag	660
aagtggtgag atctttacta gtcacagtga agatgggaga aaatgacata cctgcagcag	720
atgtgggctg aaaatatcct cttctctgcc caatcaggaa tgctacctgt ttttggaat	780
aaactttaga gaaaggaagg gccaaaacta cgacttggct tttctgaaac gaagcataaa	840
tgttcttttc ctccatttgt ctggatctga gaacctgcat ttggtattag ctagtggaag	900
cagtatgtat ggttgaagtg cattgctgca gctggtagca tgagtggagg ccaccagctg	960
cagctggctg cctctgggcc ctggctgctg atggctaccc tgcaggcagg ctttggacgc	1020
acaggactgg tactggcagc agcggaggag tctgaaagat cagcagaaca gaaagctatt	1080
atcagagtga tccccttgaa aatggacccc acaggaaaac tgaatctcac tttggaaggt	1140
gtgtttgctg gtgttgctga aataactcca gcagaaggaa aattaatgca gtcccacccg	1200
ctgtacctgt gcaatgccag tgatgacgac aatctggagc ctggattcat cagcatcgtc	1260
aagctggaga gtctctgacg ggccccccgc cctgcctgt cactggctag caaggctcgg	1320
atggcgggtg agcagaggagc cagtgtgtgc ctctttgaca tcaactgagga tcgagctgct	1380
gctgagcagc tgcagcagcc gctggggctg acctggccag tgggtgtgat ctggggtaat	1440
gacgtgaga agctgatgga gtttgtgtac aagaacaaa aggcccatgt gaggattgag	1500
ctgaaggagc ccccgccctg gccagattat gatgtgtgga tcctaataac agtggagggc	1560
accatctttg tgatcatcct ggcttcggtg ctgcgcatcc ggtgccgccc ccgccacagc	1620
aggccggatc cgttccagca gagaacagcc tgggcatca gccagctggc caccaggagg	1680
taccaggcca gctgcaggca ggccccgggt gactggccag actcaggag cagctgcagc	1740
tcagccctg tgtgtgccat ctgtctggag gatttctctg aggggcagga gctacgggtc	1800
atttctgcc tccatgagtt ccatcgtaac tgtgtggacc cctggttaca tcagcatcgg	1860
acttgcccc tctgcatgtt caacatcaca gagggagatt cttttcca gtccctggga	1920
ccctctcgat cttaccaaga accaggtcga agactccacc tcattcgcca gcatcccggc	1980
catgcccact accacctccc tgcctcctac ctgttgggcc cttcccgag tgcagtggct	2040

cgccccccac gacctgggcc ctctctgcca tcccaggagc caggcatggg ccctcggcat 2100

caccgcttcc ccagagctgc acatccccgg gctccaggag agcagcagcg cctggcagga 2160

gcccagcacc cctatgcaca aggctgggga ctgagccacc tccaatccac ctcacagcac 2220

cctgctgctt gccagtgcc cctacgccgg gccaggcccc ctgacagcag tggatctgga 2280

gaaagctatt gcacagaacg cagtgggtac ctggcagatg ggccagccag tgactccagc 2340

tcagggccct gtcatggctc ttccagtgc tctgtgtca actgcacgga catcagccta 2400

caggggggtcc atggcagcag ttctactttc tgcagctccc taagcagtga ctttgacccc 2460

ctagtgtact gcagccctaa aggggatccc cagcagtggt acatgcagcc tagtgtgacc 2520

tctcggcctc gticcttggg ctgggtgtg cccacagggg aaaccaggt ttccagccat 2580

gtccactacc accgccaccg gcaccaccac taaaaaagc ggttccagt gcatggcagg 2640

aagcctggcc cagaaaccgg agtccccag tccaggcctc ctattcctcg gacacagccc 2700

cagccagagc cactttctcc tgatcagcaa gtcaccagat ccaactcagc agccccttcg 2760

ggcggtctct ctaaccaca gtgccccagg gccctccctg agccagcccc tggcccagtt 2820

gacgcctcca gcatctgcc cagtaccagc agtctgttca acttgcaaaa atccagcctc 2880

tctgcccagc acccacagag gaaaaggcgg gggggtccct ccgagccac ccctggctct 2940

cggccccagg atgcaactgt gcaccagct tgccagattt tccccatta cccccagct 3000

gtggcatatc ctgtgtccc agaggcacac cccttgatct gtggacctcc aggcctggac 3060

aagaggctgc taccagaaac cccaggcccc tgttactcaa attcacagcc agtgtggttg 3120

tgctgactc ctgccagcc cctggaacca catccacctg gggaggggcc ttctgaatgg 3180

agttctgaca ccgcagaggg caggccatgc ccttatccgc actgccaggt gctgtcggcc 3240

cagcctggct cagaggagga actcaggag ctgtgtgaac aggcgtgtg agatgttcag 3300

gcctagctcc aaccaagagt gtgtccaga tgtgtttggg ccctacctgg cacagagtec 3360

tgctcctggg aaaggaaagg accacagcaa acaccattct ttttgccgta ctccctagaa 3420

gcactggaag aggactgggt atggtggagg gtgagagggt gccgtttcct gctccagctc 3480

cagacctgt ctgcagaaaa catctgcagt gcagcaaatc catgtccagc caggcaacca 3540

gtgctgcct gtggcgtgtg tgggtggat ccctgaagg ctgagtttt gagggcagaa 3600

agctagctat gggtagccag gtgttacaaa ggtgtgtc cttctccaac ccctacttgg 3660

ttccctcac cccaagctc atgttcatac cagccagtgg gttcagcaga acgcatgaca 3720

ccttatcacc tccctcctg ggtgagctct gaacaccagc tttggccct ccacagtaag 3780

gtgctacat caggggcaac cctggctcta tcattttct ttttgccaa aaggaccagt 3840

agcatagggt agccctgagc actaaaagga ggggtccctg aagctttccc actatagtgt 3900

ggagttctgt ccctgaggtg ggtacagcag ccttggttcc tctgggggtt gagaataaga 3960

atagtgggga gggaaaaact cctccttgaa gatttcctgt ctcagagtcc cagagaggta 4020

gaaaggagga atttctgctg gactttatct gggcagagga aggatggaat gaaggtagaa 4080

aaggcagaat tacagctgag cggggacaac aaagagtct tctctgggaa aagttttgtc 4140

ttagagcaag gatggaaaat ggggacaaca aaggaaaagc aaagtgtgac ccttgggttt 4200

ggacagccca gaggccagc tccccagtat aagccataca ggccaggac ccacaggaga 4260

gtggattaga gcacaagtct ggcctcactg agtggacaag agctgatggg cctcatcagg 4320

gtgacattca ccccaggga gcctgaccac tcttggcccc tcaggcatta tcccatttgg 4380

aatgtgaatg tggtggcaaa gtgggcagag gacccacct gggaaccttt tccctcagt 4440

tagtggggag actagcacct aggtaccac atgggtatct atatctgaac cagacagacg 4500

cttgaatcag gcactatgtt aagaaatata ttattttgct aatatattta tccacaaaaa 4560

aaaaaaaaaaa aaa 4573

<210> 64

<211> 783

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 64

Met Ser Gly Gly His Gln Leu Gln Leu Ala Ala Leu Trp Pro Trp Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Arg Val Ile Pro Leu Lys Met Asp Pro Thr Gly Lys Leu Asn Leu Thr

50 55 60

Leu Glu Gly Val Phe Ala Gly Val Ala Glu Ile Thr Pro Ala Glu Gly

65 70 75 80

Lys Leu Met Gln Ser His Pro Leu Tyr Leu Cys Asn Ala Ser Asp Asp

85 90 95

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

100 105 110

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

355 360 365
 Pro Pro Arg Pro Gly Pro Phe Leu Pro Ser Gln Glu Pro Gly Met Gly
 370 375 380
 Pro Arg His His Arg Phe Pro Arg Ala Ala His Pro Arg Ala Pro Gly
 385 390 395 400
 Glu Gln Gln Arg Leu Ala Gly Ala Gln His Pro Tyr Ala Gln Gly Trp

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

 465 470 475 480
 Asn Cys Thr Asp Ile Ser Leu Gln Gly Val His Gly Ser Ser Ser Thr
 485 490 495
 Phe Cys Ser Ser Leu Ser Ser Asp Phe Asp Pro Leu Val Tyr Cys Ser
 500 505 510
 Pro Lys Gly Asp Pro Gln Arg Val Asp Met Gln Pro Ser Val Thr Ser
 515 520 525
 Arg Pro Arg Ser Leu Asp Ser Val Val Pro Thr Gly Glu Thr Gln Val

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

 595 600 605

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

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

725 730 735
 Pro His Pro Pro Gly Glu Gly Pro Ser Glu Trp Ser Ser Asp Thr Ala
 740 745 750
 Glu Gly Arg Pro Cys Pro Tyr Pro His Cys Gln Val Leu Ser Ala Gln
 755 760 765
 Pro Gly Ser Glu Glu Glu Leu Glu Glu Leu Cys Glu Gln Ala Val
 770 775 780

<210> 65

<211> 6857

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 65

gccccctccg agctccccga ctctcccccg cgtccacgg ctcttcccga ctccagtcag	60
cgttctctcg gccctcggcg ccacaagctg tccgggcacg cagcccctag cggcgcgctcg	120
ctgccaagcc ggctcccgcg cgctccctc ctctcttctc ccctggctgt tcgcgatcca	180
gcttgggtag gcggggaagc agctggagtg cgaccgccac ggcagccacc ctgcaaccgc	240
cagtcggagg tgcagtcctg aggccttggc ccccggttgg gcccttgggg agtcggcgcc	300

gctcccgagg agctgcaagg ctgccccctg cccggcgtgg agggcgcgagg gggcgcgagg 360
gatattcttg gtgatcttgg aagtgtccgt atcatggaat caatctctat gatgggaagc 420

cctaagagcc ttagtgaaac tggtttacct aatggcataa atggtatcaa agatgcaagg 480
aaggtcactg taggtgtgat tggaagtgga gatattgcca aatccttgac cattcgactt 540
attagatcgc gctatcatgt ggtcatagga agtagaaatc ctaagtttgc ttctgaattt 600
tttctcatg tggttagatg cactcatcat gaagatgctc tcacaaaaac aaatataata 660
tttgttgcta tacacagaga acattatacc tcctgtggg acctgagaca tctgcttgtg 720
ggtaaaatcc tgattgatgt gagcaataac atgaggataa accagtaccc agaatccaat 780
gctgaatatt tggcttcatt attcccagat tctttgattg tcaaaggatt taatgttgc 840

tcagcttggg cacttcagtt aggacctaa gatgccagcc ggcaggttta tatatgcagc 900
aacaatattc aagcgcgaca acaggttatt gaacttgccc gccagttgaa ttctattccc 960
attgacttgg gatccttacc atcagccaga gagattgaaa atttaccctc acgactcttt 1020
actctctgga gagggccagt ggtggttagct ataagcttgg ccacattttt tttctttat 1080
tcctttgtca gagatgtgat tcatccatat gctagaaacc aacagagtga cttttacaaa 1140
attcctatag agattgtgaa taaaacctta cctatagtgt ccattacttt gctctcccta 1200
gtataccttg caggtcttct ggcagctgct tatcaacttt attacggcac caagtatagg 1260

agatttccac ctiggttggg aacctgggtta cagtgtagaa aacagcttgg attactaagt 1320
tttttcttcg ctatggtcca tgttgcttac agcctctgct taccgatgag aaggtcagag 1380
agatatttgt ttctcaacat ggcttatcag caggttcatg caaatattga aaactcttgg 1440
aatgaggaag aagtttggag aattgaaatg tatatctcct ttggcataat gacgcttggc 1500
ttactttccc tcttgccagt cacttctatc ctttcagtga gcaatgcttt aaactggaga 1560
gaattcagtt ttattcagtc tacacttggg tatgtcgtc tgctcataag tactttccat 1620
gttttaattt atggatggaa acgagctttt gaggaagagt actacagatt ttataacca 1680

ccaaactttg ttcttgctct tggtttgccc tcaattgtaa ttctgggtta gattatttta 1740
ttccttccat gtataagcca aaagctaaaa cgaattaaaa aaggctggga aaagagccaa 1800
tttctggaag aaggtattgg aggaacaatt cctcatgtct ccccgagag ggtcacagta 1860
atgtgatgat aaatggtgtt cacagctgcc atataaagtt ctactcatgc cattattttt 1920
atgacttcta cggtcagtt caagiatgct gtcaaattat cgtgggttga aacttgtaa 1980
atgagatttc aactgactta gtgatagagt tttcttcaag ttaattttca caaatgtcat 2040

gtttgccaat atgaatTTTT ctagtcaaca tattattgta atttaggtat gttttgtttt 2100

gttttgcaca actgtaaccc tgttgttact ttatatTTca taatcaggca aaaatactta 2160

cagttaataa tatagatata atgttaaaaa caatttgcaa accagcagaa ttttaagctt 2220

ttaaaataat tcaatggata tacatTTTT tctgaagatt aagattTTaa ttattcaact 2280

taaaaagtag aaatgcatta ttatacattt ttttaagaaa ggacacgtta tgtagcatc 2340

taggtaaggc tgcatgatag cattcctata tttctctcat aaaataggat ttgaaggatg 2400

aaattaattg tatgaagcaa tgtgattata tgaagagaca caaattaaaa agacaaatta 2460

aacctgaaat tatattTaaa atatatTTga gacatgaaat acatactgat aatacatacc 2520

tcatgaaaga ttttatcttt tatttgTTia cagagcagtt tcattttcat attaataac 2580

tgatcaggaa gaggattcag taacatttgg cctccaaaac tgctatctct aatacggtag 2640

caatcctagg aactgtatac tagttcctac ttagaacaaa agtatcaagt ttgcacacaa 2700

glaatctgcc agctgacctt tgtcgcacct taaccagtca ccacttgcta tggatatagga 2760

ttatactgat gttctttgag ggattctgat gtgctaggca tggttctaag tactttactt 2820

gtattatccc atttaatact tagaacaacc cgtgagata agtagttatt atcctcattt 2880

tacacatgag ggaccgaagg atagaaaagT tattttTcaa aggtcatgca gttataaat 2940

ggcagagtga gcattcaagt ccaggtagtc atattccaga ggccacggtt ttaaccacta 3000

ggctctagag ctcccgcgcg gccctatgc attatgttca caatgccaat ctagatgctt 3060

cctcttttgt ataaagTcac tgacattctt tagagtgggt tgggtgcatc caaaaatgta 3120

taaaaatatt attataataa acttattact gcttgtaggg taattcacag ttacttacc 3180

tattcttgct tggaacatga gcctggagac ccatggcagt ccatatgcct ccctatgcag 3240

tgaagggccc tagcagtgtt aacaaattgc tgagatccca cggagtcttt caaaaatctc 3300

tgtagagtta gtcttctctt tttctcttcc tgagaagttc tctgcctgc ataaccattc 3360

attagggagt actttacaag catgaaggat attagggtaa gtggctaatt ataaatctac 3420

tctagagaca tataatcata cagattattc ataaaatttt tcagtgtgtt ccttccacat 3480

ttaattgcat ttigtcaaaa ctgtagaatg cctacattc cccccaccc aatttgctat 3540

ttccttatta aaatagaaaa ttataggcaa gatacaatta tatgcgttcc tcttctgaa 3600

attataacat ttctaaactt acccagtag gtactactga atccaactgc caacaataaa 3660

aagactttta ttiagtagag gctacctttc ccaccagtga ctctttttct acaactgcct 3720

gtcagtttg gtaattcact tatgattttc taatgttctc ttggtgaatt ttattatctt 3780

gtaccctctt tttttttttt ttttttttta aagacagagt cttgctctgt caccaggt 3840
ggagtgcagt ggcacgatct cggctcactg caagctctgc ctcccgggtt cagccattc 3900
tcctgcctca gcctcccgag tagctgggac tacaggtgcc cgccaccatg cccggctgat 3960
ttctttttgt attttttagta gagacggagt ttcaccgtgt tagccaggat ggtctcgatc 4020
tcctgacctc gtgatccgcc cgccttggcc tccaaagtgc tgggattaca ggtgtgagct 4080
accgcgcccc gcctattatc ttgtactttc taactgagcc ctctattttc tttattttaa 4140
taatatttct cctacttga gaatcacttg ttagttcttg gtaggaattc agttgggcaa 4200

tgataacttt tatgggcaaa aacattctat tatagtgaac aaatgaaaat aacagcgtat 4260
tttcaatatt ttcttattcc ttaaattcca ctcttttaac actatgctta accactaat 4320
gtgatgaaat attcctaaaa gttaaagac tattaaagca tataattgtt catgtatata 4380
ttaagtagcc gatactctaa ataaaaatac cactgttaca gataaatggg gcctttaaaa 4440
atatgaaaaa caaacttgtg aaaatgtata aaagatgcat ctgttgtttc aaatggcact 4500
atcttctttt cagtactaca aaaacagaat aattttgaag ttttagaata aatgtaatat 4560
atttactata attctaaatg tttaaatgct tttctaaaaa tgcaaaaacta tgatgtttag 4620

ttgctttatt ttacctctat gtgattatit ttcttaattg ttatttttta taatcattat 4680
ttttctgaac cattctcttg gcctcagaag taggactgaa ttctactatt gctaggtgtg 4740
agaaagtggg ggtgagaacc ttagagcagt ggagatttgc tacctggtct gtgttttgag 4800
aagtgcacct tagaaagtta aaagaatgta gaaaagatac tcagtcctaa tcctatgcaa 4860
aaaaaaaaat caagtaattg ttttctatg aggaaaataa ccatgagctg tatcatgcta 4920
cttagctttt atgtaaatat ttcttatgtc tcctctatta agagtattta aaatcatatt 4980
taaatatgaa tctattcatg ctaacattat tttcaaaac atacatggaa atttagccca 5040

gattgtctac atataaggtt tttatttgaa ttgtaaaata tttaaaagta tgaataaaat 5100
atatttatag gtatttatca gagatgatta ttttgtgcta catacaggtt ggctaatgag 5160
ctctagtgtt aaactacctg attaatctct tataaagcag cataaccttg gcttgattaa 5220
ggaattctac tttcaaaaat taatctgata atagtaacaa ggtatattat actttcatta 5280
caatcaaatt atagaaatta ctttgttaaa agggcttcaa gaatatatcc aatttttaa 5340
tattttaata tatctctat ctgataactt aattcttcta aattaccact tgccattaag 5400
ctatttcata ataaattctg tacagtttcc ccccaaaaaa gagatttatt tatgaaatat 5460

ttaaagtttc taatgtggta ttttaataa agtatcataa atgtaataag taaatattta 5520
tttaggaata ctgtgaacac tgaactaatt attcctgtgt cagtctatga aatccctgtt 5580
ttgaaatcag taacagcct aaaatgtgtt gaaattatit tgtaaatcca tgacttaaaa 5640

caagatacat acatagtata acacacctca cagtgttaag atttatattg tgaaatgaga 5700
 caccctacct tcaattgttc atcagtgggt aaaacaaatt ctgatgtaca ttcaggacaa 5760
 atgattagcc ctaaataaaa ctgtaataat ttcagtggaa actcaatctg tttttacctt 5820
 taaacagtga attttacatg aatgaatggg ttcttcactt ttttttagt atgagaaaat 5880

tatacagtgc ttaattttca gagattcttt ccatatgtta ctaaaaaatg ttttgttcag 5940
 cctaacatac tgagtttttt ttaactttct aaattattga atttccatca tgcattcatc 6000
 caaaattaag gcagactgtt tggattcttc cagtggccag atgagctaaa ttaaatcaca 6060
 aaagcagatg cttttgtatg atctccaaat tgccaacttt aaggaaatat tctcttgaaa 6120
 ttgtctttta agatcttttg cagctttgca gataccaga ctgagctgga actggaattt 6180
 gtcttctat tgactctact tctttaaaag cgctgcca ttacattcct cagctgtcct 6240
 tgcagttagg tgtacatgtg actgagtgtt ggccagtgag atgaagtctc ctcaaaggaa 6300

ggcagcatgt gtcctttttc atcccttcat cttgctgctg ggattgtgga tataacagga 6360
 gccctggcag ctgtctccag aggatcaaag ccacaccaa agagtaaggc agattagaga 6420
 ccagaaagac cttgactact tccctacttc cactgctttt tctgcattht aagccattgt 6480
 aaatctgggt gtgttacatg aagtgaaaat taattctttc tgcccttcag ttctttatcc 6540
 tgataccatt taacactgtc tgaattaact agactgcaat aattctttct ttgaaaagct 6600
 tttaaaggat aatgtgcaat tcacattaaa attgattttc cattgtcaat tagttatact 6660
 cattttcctg ccttgatctt tcattagata ttttgtatct gcttggata tattatcttc 6720

ttttaactg tgtaattggt aattactaaa actctgtaat ctccaaaata ttgctatcaa 6780
 attacacacc atgttttcta tcattctcat agatctgcct tataaacatt taaataaaaa 6840
 gtactattta atgattt 6857

<210> 66

<211> 490

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 66

Met Glu Ser Ile Ser Met Met Gly Ser Pro Lys Ser Leu Ser Glu Thr

1 5 10 15

Val Leu Pro Asn Gly Ile Asn Gly Ile Lys Asp Ala Arg Lys Val Thr

20 25 30

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

35	40	45	
Leu Ile Arg Cys Gly Tyr His Val Val Ile Gly Ser Arg Asn Pro Lys			
50	55	60	
Phe Ala Ser Glu Phe Phe Pro His Val Val Asp Val Thr His His Glu			
65	70	75	80
Asp Ala Leu Thr Lys Thr Asn Ile Ile Phe Val Ala Ile His Arg Glu			
85	90	95	
His Tyr Thr Ser Leu Trp Asp Leu Arg His Leu Leu Val Gly Lys Ile			
100	105	110	
Leu Ile Asp Val Ser Asn Asn Met Arg Ile Asn Gln Tyr Pro Glu Ser			
115	120	125	
Asn Ala Glu Tyr Leu Ala Ser Leu Phe Pro Asp Ser Leu Ile Val Lys			
130	135	140	
Gly Phe Asn Val Val Ser Ala Trp Ala Leu Gln Leu Gly Pro Lys Asp			
145	150	155	160
Ala Ser Arg Gln Val Tyr Ile Cys Ser Asn Asn Ile Gln Ala Arg Gln			
165	170	175	
Gln Val Ile Glu Leu Ala Arg Gln Leu Asn Phe Ile Pro Ile Asp Leu			
180	185	190	
Gly Ser Leu Ser Ser Ala Arg Glu Ile Glu Asn Leu Pro Leu Arg Leu			
195	200	205	
Phe Thr Leu Trp Arg Gly Pro Val Val Val Ala Ile Ser Leu Ala Thr			
210	215	220	
Phe Phe Phe Leu Tyr Ser Phe Val Arg Asp Val Ile His Pro Tyr Ala			
225	230	235	240
Arg Asn Gln Gln Ser Asp Phe Tyr Lys Ile Pro Ile Glu Ile Val Asn			
245	250	255	
Lys Thr Leu Pro Ile Val Ala Ile Thr Leu Leu Ser Leu Val Tyr Leu			
260	265	270	
Ala Gly Leu Leu Ala Ala Ala Tyr Gln Leu Tyr Tyr Gly Thr Lys Tyr			
275	280	285	

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

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

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

His Val Ser Pro Glu Arg Val Thr Val Met
 485 490

<210> 67

<211> 4103

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 67

aggctggaaa gtggaggatc cggtttgctc tgggcgggtc tggaagcaga gccggcggag 60

ggagcgccgg ggccctgggc tgcaggaggt tgcggcggcc gcggcagcat ggtggtgccg 120
 gagaaggagc agagctggat cccaagatc ttcaagaaga agacctgcac gacgttcata 180
 gttgactcca cagatccggg agggaccttg tgccagtgtg ggcgccccg gaccgcccac 240
 cccgcagtgg ccatggagga tgccttcggg gcagccgtgg tgaccgtgtg ggacagcgat 300

 gcacacacca cggagaagcc caccgatgcc tacggagagc tggacttcac gggggccggc 360
 cgcaagcaca gcaatttcct ccggtctctc gaccgaacgg atccagctgc agtttatagt 420
 ctggtcacac gcacatgggg ctccctgcc ccgaacctgg tgggtgcagt gctgggggga 480
 tcggggggcc ccgtctcca gacctggctg caggacctgc tgcgtcgtgg gctggtgcgg 540
 gctgcccaga gcacaggagc ctggattgtc actgggggtc tgcacacggg catcgccgg 600
 catgttgggt tggctgtacg ggaccatcag atggccagca ctgggggcac caaggtgggtg 660
 gccatgggtg tggccccctg ggggtgtgtc cggaatagag acacctcat caacccaag 720

 ggctcgttcc ctgcgaggtc ccggtggcgc ggtgaccggg aggacggggt ccagtttccc 780
 ctggactaca actactcggc cttcttctcgt gtggacgacg gcacacacgg ctgcctgggg 840
 ggcgagaacc gcttccgctt gcgcctggag tctacatct cacagcagaa gacgggcgtg 900
 ggagggactg gaattgacat ccctgtcctg ctctcctga ttgatggtga tgagaagatg 960
 ttgacgcgaa tagagaacgc caccaggct cagctcccat gtctcctcgt ggctggctca 1020
 gggggagctg cggactgcct ggccgagacc ctggaagaca ctctggcccc agggagtggg 1080
 ggagccaggc aaggcgaagc ccgagatcga atcaggcgtt tctttccaa aggggacctt 1140

 gaggtcctgc agggccagggt ggagaggatt atgaccggga aggagctcct gacagtctat 1200
 tcttctgagg atgggtctga ggaattcgag accatagttt tgaaggccct tgtgaaggcc 1260
 tgtgggagct cggaggcctc agcctacctg gatgagctgc gtttggctgt ggcttggaa 1320
 cgcgtggaca ttgccagag tgaactcttt cggggggaca tccaatggcg gtccttccat 1380
 ctgaaagctt cctcatgga cgccctgctg aatgaccggc ctgagtctgt gccttgctc 1440
 atttcccacg gcctcagctt gggccacttc ctgacccga tgcgcctgga ccaactctac 1500
 agcgcgggcg cctccaactc gctcatccgc aaccttttgg accaggcgtc ccacagcgca 1560

 ggcaccaaag cccagccct aaaaggggga gctgcggagc tccggcccc tgactgggg 1620
 catgtctga ggaatgctgt ggggaagatg tgcgcgccga ggtaccctc cgggggcgcc 1680
 tgggacctc acccaggcca gggcttcggg gagagcatgt atctgctctc ggacaaggcc 1740
 acctcgccg tctcgtgga tgcctggcctc gggcaggccc cctggagcga cctgttctt 1800
 tgggcactgt tctgaacag ggcacagatg gccatgtact tctgggagat gggttccaa 1860
 gcagtttctt cagctcttgg ggcctgtttg ctgctccggg tgatggcacg cctggagcct 1920

gacgctgagg aggcagcacg gaggaagac ctggcgttca agtttgaggg gatgggcgtt 1980

gacctctttg gcgagtgcga tcgcagcagt gaggtgaggg ctgcccgcct cctcctccgt 2040

cgctgcccgc tctgggggga tgccacttgc ctccagctgg ccatgcaagc tgacgcccgt 2100

gccttctttg cccaggatgg ggtacagtct ctgctgacac agaagtgggt gggagatatg 2160

gccagcacta caccatctg ggccctggtt ctgccttct tttgccctcc actcatctac 2220

acccgcctca tcaccttcag gaaatcagaa gaggagccca cacgggagga gctagagttt 2280

gacatggata gtgtcattaa tggggaaggg cctgtcggga cggcggaccc agccgagaag 2340

acgccgtgg ggtccccgc ccagtcgggc cgtccgggtt gctgcggggg ccgtgcggg 2400

gggcgccggt gcctacgccg ctggttccac ttctggggcg cgccggtgac catcttcacg 2460

ggcaacgtgg tcagctacct gctgttctg ctgcttttct cgcgggtgct gctcgtggat 2520

ttccagccgg cgccgccgg ctccctggag ctgctgctct atttctgggc ttacacgtg 2580

ctgtgcgagg aactgcgcca gggcctgagc ggaggcgggg gcagcctcgc cagcgggggc 2640

cccgggcctg gccatgcctc actgagccag cgctgcgcc tctacctgc cgacagctgg 2700

aaccagtgcg acctagtggc tctcacctgc ttctctctgg gcgtgggctg ccggtgacc 2760

ccgggtttgt accacctggg ccgactgtc ctctgcatc acttcattgt ttacacgtg 2820

cggtgcttc acatcttcac ggtcaacaaa cagctggggc ccaagatcgt catcgtgagc 2880

aagatgatga aggacgtgtt cttcttctc ttcttctcg gcgtgtggct ggtagcctat 2940

ggcgtggcca cggaggggct cctgaggcca cgggacagtg acttccaag tatcctgcgc 3000

cgcgtcttct accgtcccta cctgcagatc ttcgggcaga ttccccagga ggacatggac 3060

gtggccctca tggagcacag caactgctcg tcggagcccg gcttctgggc acacctcct 3120

ggggcccagg cgggcacctg cgtctcccag tatccaact ggctggtggt gctgctctc 3180

gtcatcttcc tgctcgtggc caacatctg ctggtcaact tgctcattgc catgttcagt 3240

tacacattcg gcaaagtaca gggcaacagc gatctctact ggaaggcgca gcgttaccgc 3300

ctcatccggg aattccactc tcggcccgcg ctggccccgc ctttatcgt catctcccac 3360

ttgcgcctcc tgctcaggca attgtcagg cgaccccga gccccagcc gtcctccccg 3420

gccctcgagc atttccgggt ttacctttct aagggaagccg agcggaagct gctaacgtgg 3480

gaatcggtgc ataaggagaa ctttctgctg gcacgcgcta gggacaagcg ggagagcgac 3540

tccgagcgtc tgaagcgcac gtcccagaag gtggacttgg cactgaaaca gctgggacac 3600

atccgcgagt acgaacagcg cctgaaagtg ctggagcggg aggtccagca gtgtagccgc 3660

gtcctggggt ggggtggccga ggccctgagc cgtctgcct tgctgcccc aggtgggccg 3720
ccacccctg acctgcctgg gtccaaagac tgagccctgc tggcggactt caaggagaag 3780
ccccacagg ggattttgct cctagagtaa ggctcatctg ggctcggcc cccgcacctg 3840
gtggccttgt ccttgagggtg agcccatgt ccatctgggc cactgtcagg accacctttg 3900
ggagtgtcat cttacaaac cacagcatgc cggctcctc ccagaaccag tccagcctg 3960
ggaggatcaa ggctggatc cggggccgtt atccatctgg aggtgcagg gtccttgggg 4020
taacagggac cacagacccc tcaccactca cagattcctc aactgggga aataaagcca 4080

tttcagagga atcgtgaaaa aaa 4103

<210> 68

<211> 1214

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 68

Met Val Val Pro Glu Lys Glu Gln Ser Trp Ile Pro Lys Ile Phe Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ala His Thr Thr Glu Lys Pro Thr Asp Ala Tyr Gly Glu Leu Asp Phe

65 70 75 80

Thr Gly Ala Gly Arg Lys His Ser Asn Phe Leu Arg Leu Ser Asp Arg

85 90 95

Thr Asp Pro Ala Ala Val Tyr Ser Leu Val Thr Arg Thr Trp Gly Phe

100 105 110

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

115 120 125

Val Leu Gln Thr Trp Leu Gln Asp Leu Leu Arg Arg Gly Leu Val Arg

130 135 140

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

145 150 155 160
 Gly Ile Gly Arg His Val Gly Val Ala Val Arg Asp His Gln Met Ala
 165 170 175

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

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

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

 Gly Ser Glu Glu Phe Glu Thr Ile Val Leu Lys Ala Leu Val Lys Ala
 370 375 380
 Cys Gly Ser Ser Glu Ala Ser Ala Tyr Leu Asp Glu Leu Arg Leu Ala
 385 390 395 400

Val Ala Trp Asn Arg Val Asp Ile Ala Gln Ser Glu Leu Phe Arg Gly
405 410 415

Asp Ile Gln Trp Arg Ser Phe His Leu Glu Ala Ser Leu Met Asp Ala
420 425 430

Leu Leu Asn Asp Arg Pro Glu Phe Val Arg Leu Leu Ile Ser His Gly
435 440 445

Leu Ser Leu Gly His Phe Leu Thr Pro Met Arg Leu Ala Gln Leu Tyr
450 455 460

Ser Ala Ala Pro Ser Asn Ser Leu Ile Arg Asn Leu Leu Asp Gln Ala
465 470 475 480

Ser His Ser Ala Gly Thr Lys Ala Pro Ala Leu Lys Gly Gly Ala Ala
485 490 495

Glu Leu Arg Pro Pro Asp Val Gly His Val Leu Arg Met Leu Leu Gly
500 505 510

Lys Met Cys Ala Pro Arg Tyr Pro Ser Gly Gly Ala Trp Asp Pro His
515 520 525

Pro Gly Gln Gly Phe Gly Glu Ser Met Tyr Leu Leu Ser Asp Lys Ala
530 535 540

Thr Ser Pro Leu Ser Leu Asp Ala Gly Leu Gly Gln Ala Pro Trp Ser
545 550 555 560

Asp Leu Leu Leu Trp Ala Leu Leu Leu Asn Arg Ala Gln Met Ala Met
565 570 575

Tyr Phe Trp Glu Met Gly Ser Asn Ala Val Ser Ser Ala Leu Gly Ala
580 585 590

Cys Leu Leu Leu Arg Val Met Ala Arg Leu Glu Pro Asp Ala Glu Glu
595 600 605

Ala Ala Arg Arg Lys Asp Leu Ala Phe Lys Phe Glu Gly Met Gly Val
610 615 620

Asp Leu Phe Gly Glu Cys Tyr Arg Ser Ser Glu Val Arg Ala Ala Arg
625 630 635 640

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

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

Ile Asp Phe Met Val Phe Thr Val Arg Leu Leu His Ile Phe Thr Val
900 905 910

Asn Lys Gln Leu Gly Pro Lys Ile Val Ile Val Ser Lys Met Met Lys
915 920 925

Asp Val Phe Phe Phe Leu Phe Phe Leu Gly Val Trp Leu Val Ala Tyr
930 935 940

Gly Val Ala Thr Glu Gly Leu Leu Arg Pro Arg Asp Ser Asp Phe Pro
945 950 955 960

Ser Ile Leu Arg Arg Val Phe Tyr Arg Pro Tyr Leu Gln Ile Phe Gly
965 970 975

Gln Ile Pro Gln Glu Asp Met Asp Val Ala Leu Met Glu His Ser Asn
980 985 990

Cys Ser Ser Glu Pro Gly Phe Trp Ala His Pro Pro Gly Ala Gln Ala
995 1000 1005

Gly Thr Cys Val Ser Gln Tyr Ala Asn Trp Leu Val Val Leu Leu
1010 1015 1020

Leu Val Ile Phe Leu Leu Val Ala Asn Ile Leu Leu Val Asn Leu
1025 1030 1035

Leu Ile Ala Met Phe Ser Tyr Thr Phe Gly Lys Val Gln Gly Asn
1040 1045 1050

Ser Asp Leu Tyr Trp Lys Ala Gln Arg Tyr Arg Leu Ile Arg Glu
1055 1060 1065

Phe His Ser Arg Pro Ala Leu Ala Pro Pro Phe Ile Val Ile Ser
1070 1075 1080

His Leu Arg Leu Leu Leu Arg Gln Leu Cys Arg Arg Pro Arg Ser
1085 1090 1095

Pro Gln Pro Ser Ser Pro Ala Leu Glu His Phe Arg Val Tyr Leu
1100 1105 1110

Ser Lys Glu Ala Glu Arg Lys Leu Leu Thr Trp Glu Ser Val His
1115 1120 1125

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

1130 1135 1140
 Asp Ser Glu Arg Leu Lys Arg Thr Ser Gln Lys Val Asp Leu Ala
 1145 1150 1155
 Leu Lys Gln Leu Gly His Ile Arg Glu Tyr Glu Gln Arg Leu Lys
 1160 1165 1170
 Val Leu Glu Arg Glu Val Gln Gln Cys Ser Arg Val Leu Gly Trp
 1175 1180 1185

Val Ala Glu Ala Leu Ser Arg Ser Ala Leu Leu Pro Pro Gly Gly
 1190 1195 1200
 Pro Pro Pro Pro Asp Leu Pro Gly Ser Lys Asp
 1205 1210

<210> 69

<211> 2174

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 69

aatgatagag atattagggc tagttaacca cagttttaca agactcctct tcccgcgtgt 60
 gggccattgt catgctgggtg ggcgtcccg ccacctgaaa ggtctccccg ccccgactgg 120
 ggtttgttgt tgaagaagga gaatccccgg aaaggctgag tctccagctc aaggtcaaaa 180

 cgtccaaggc cgaagccct ccagtttccc ctggacgcct tgctcctgct tctgctacga 240
 ccttctgggg aaaacgaatt tctcattttc ttcttaaatt gccattttcg ctttaggaga 300
 tgaatgtttt cctttggctg ttttggcaat gactctgaat taaagcgatg ctaacgcctc 360
 ttttccccct aattgttaaa agctatggac tgcaggaaga tggcccgttt ctcttacagt 420
 gtgatttgga tcatggccat ttctaaagtc ttggaactgg gattagtgtc cgggctgggc 480
 catcaggaat ttgctcgtec atctcgggga tacctggcct tcagagatga cagcatttgg 540
 cccagaggagg agcctgcaat tcggcctcgg tcttcccagc gtgtgccgcc catggggata 600

 cagcacagta aggagctaaa cagaacctgc tgcctgaatg ggggaacctg catgctgggg 660
 tccttttgtg cctgcccctc ctctttctac ggacggaact gtgagcacga tgtgcgcaaa 720
 gagaactgtg ggtctgtgcc ccatgacacc tggtgcccc agaagtgttc cctgtgtaaa 780
 tgctggcacg gtcagctccg ctgctttcct caggcatttc taccggctg tgatggcctt 840
 gtgatggatg agcacctcgt ggcttccagg actccagaac taccaccgtc tgcacgtact 900
 accactttta tgctagtgg catctgcctt tctatacaaa gctactatta atcgacattg 960

acctatttcc agaaatacaa ttttagatat catgcaaatt tcatgaccag taaaggctgc 1020

tgctacaatg tcctaactga aagatgatca tttgtagttg ccttaaaata atgaatacat 1080

ttccaaaatg gtctctaaca tttccttaca gaactacttc ttacttcttt gccctgccct 1140

ctcccaaaaa actacttctt ttttcaaaag aaagtcagcc atatctccat tgtgcctaag 1200

tccagtgttt cttttttttt ttttttttga gacggagtct cactctgtca cccaggtcgg 1260

actgcaatga cgcgatcttg gttcactgca acctccgcat ccgggggttca agccattctc 1320

ctgcctcagc ctcccaagta actgggatta caggcatgtg tcaccatgcc cagctaattt 1380

ttttgtattt ttagtagaga tgggggtttc accatatagg ccagtctggt ctggaactcc 1440

tgacctgtg atccactgc ctcagcctct cgaagtgtg agattacaca cgtgagcaac 1500

tgtgcaaggc ctggtgtttc ttgatacatg taattctacc aaggcttctt taatatgttc 1560

ttttaaatga ttgaattata tgttcagatt attggagact aattctaatt tggaccttag 1620

aatacagttt tgagtagagt tgatcaaaat caattaaaat agtctcttta aaaggaaaga 1680

aaacatcttt aaggggagga accagagtgc tgaaggaaat gaagtcctc tgcgtgtgtg 1740

caggagact gggtaggaaa gaggaagcaa atagaagaga gaggttgaaa aacaaaatgg 1800

gttacttgat tggtagattg gtggtggtg agaagcaagt aaaaaggcta aatggaaggg 1860

caagtttcca tcatctatag aaagctatat aagacaagaa ctcccccttt tttcccaaag 1920

gcattataaa aagaatgaag cctccttaga aaaaaaatta tacctcaatg tccccaacaa 1980

gattgcttaa taaattgtgt ttctccaag ctattcaatt cttttaactg ttgtagaaga 2040

caaatgttc acaatatatt tagttgtaaa ccaagtgatc aaactacata ttgtaaagcc 2100

catttttaaa atacattgta tatatgtgta tgcacagtaa aaatggaaac tatattgacc 2160

taaaaaaaaa aaaa 2174

<210> 70

<211> 188

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400

> 70

Met Asp Cys Arg Lys Met Ala Arg Phe Ser Tyr Ser Val Ile Trp Ile

1 5 10 15

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

20 25 30

His Gln Glu Phe Ala Arg Pro Ser Arg Gly Tyr Leu Ala Phe Arg Asp

35 40 45
 Asp Ser Ile Trp Pro Gln Glu Glu Pro Ala Ile Arg Pro Arg Ser Ser
 50 55 60

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

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

<210> 71

<211

> 3934

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 71

gccctcccag agctgccgga cgctcgcggg tctcggaacg catcccgcg cgggggcttc	60
ggccgtggca tgggcgccgc gggcctgctc ggggttttct tggtctctgt cgcaccgggg	120
gtcctcgga tttcttggtg ctctctccg cctatcctaa atggccgat tagttattat	180
tctaccccca ttgctgttg taccgtgata aggtacagtt gttcaggtag cttccgcctc	240
attggagaaa aaagtctatt atgcataact aaagacaaag tggatggaac ctgggataaa	300
cctgctccta aatgtgaata tttcaataaa tattcttctt gccctgagcc catagtacca	360
ggaggataca aaattagagg ctctacaccc tacagacatg gtgattctgt gacatttgcc	420

tgtaaaacca acttctccat gaacggaaac aagtctgttt ggtgtcaagc aaataatatg	480
tgggggccga cagactacc aacctgtgta agtgttttcc ctctcgagtg tccagcactt	540
cctatgatcc acaatggaca tcacacaagt gagaatgttg gctccattgc tccaggattg	600
tctgtgactt acagctgtga atctggttac ttgcttgttg gagaaaagat cattaactgt	660
ttgtcttcgg gaaaatggag tgctgtcccc cccacatgtg aagaggcacg ctgtaaactt	720
ctaggacgat ttcccaatgg gaaggtaaag gaggctccaa ttctccgggt tgggtgtaact	780
gcaaactttt tctgtgatga agggatcga ctgcaaggcc caccttctag tcggtgtgta	840
attgctggac agggagtgc ttggaccaa atgccagtat gtgaagaaat tttttgcca	900
tcacctcccc ctatttcaa tggaagacat ataggcaact cactagcaa tgtctcatat	960
ggaagcatag tcacttacac ttgtgaccg gaccagagg aaggagtga cttcatcctt	1020
attggagaga gcactctccg ttgtacagtt gatagtcaga agactgggac ctggagtggc	1080
cctgccccac gcigtgaact ttctacttct gcggttcagt gtccacatcc ccagatccta	1140
agaggccgaa tggatctgg gcagaaagat cgatatacct ataacgacac tgtgatattt	1200
gcttgcatgt ttggcttcac ctggaagggc agcaagcaaa tccgatgcaa tgcccaaggc	1260
acatgggagc catctgcacc agtctgtgaa aaggaaatgcc aggccctcc taacatcctc	1320
aatgggcaaa aggaagatag acacatggtc cgctttgacc ctggaacatc tataaaatat	1380
agctgtaaac ctggctatgt gctggtggga gaagaatcca tacagtgtac ctctgagggg	1440
gtgtggacac cccctgtacc ccaatgcaaa gtggcagcgt gtgaagctac aggaaggcaa	1500
ctcttgacaa aaccccagca ccaatttgtt agaccagatg tcaactcttc ttgtggtgaa	1560
gggtacaagt taagtgggag tgtttatcag gagtgtcaag gcacaattcc ttggtttatg	1620
gagattcgtc ttgtaaaga aatcacctgc ccaccaccc ctgttatcta caatggggca	1680
cacacggga gttccttaga agattttcca tatggaacca cggtcactta cacatgtaac	1740
cctgggccag aaagaggagt ggaattcagc ctcatggag agagcaccat ccgttgtaca	1800
agcaatgatc aagaaagagg cacctggagt ggccctgctc ccctatgtaa actttccctc	1860
cttgctgtcc agtgtcaca tgtccatatt gcaaatggat acaagatac tggcaaggaa	1920
gccccatatt tctacaatga cactgtgaca ttcaagtgtt atagtggatt tactttgaag	1980
ggcagtagtc agattcgttg caaagctgat aacacctggg atcctgaaat accagtttgt	2040
gaaaaagaaa catgccagca tgtgagacag agtcttcaag aacttccagc tggttcacgt	2100
giggagctag ttaatacgtc ctgccaagat gggtaccagt tgactggaca tgcttatcag	2160
atgtgtcaag atgtgaaaa tggaatttgg ttcaaaaaga ttccactttg taaagttatt	2220
cactgtcacc ctccaccagt gattgtcaat gggaagcaca cagggatgat ggcagaaaac	2280

ttcttatatg gaaatgaagt ctcttatgaa tgtgaccaag gattctatct cctgggagag 2340
 aaaaaattgc agtgcagaag tgattctaaa ggacatggat ctgggagcgg gccttcccca 2400
 cagtgttac gatctctcc tgtgactcgc tgcctaatac cagaagtcaa acatgggtac 2460
 aagctcaata aaacacattc tgcataattcc cacaatgaca tagtgtatgt tgactgcaat 2520

 cctggcttca tcatgaatgg tagtcgctg attaggtgtc atactgataa cacatgggtg 2580
 ccagggtgtc caacttgtat gaaaaaagcc ttcatagggt gtcacacctc gcctaagacc 2640
 cctaacggga accatactgg tggaaacata gctcgatttt ctcttgaat gtcaatcctg 2700
 tacagctgtg accaaggcta cctgctggtg ggagaggcac tccttctttg cacacatgag 2760
 ggaacctgga gccaacctgc ccctcattgt aaagaggtaa actgtagctc accagcagat 2820
 atggatggaa tccagaaagg gctggaacca aggaaaatgt atcagtatgg agctgttgta 2880
 actctggagt gtgaagatgg gtatatgctg gaaggcagtc cccagagcca gtgccaatcg 2940

 gatcaccaat ggaaccctcc cctggcgggt tgcagatccc gttcacttgc tcctgtcctt 3000
 tgttggtattg ctgcagggtt gatacttctt accttcttga ttgtcattac cttatacgtg 3060
 atatcaaac acagagaacg caattattat acagatacaa gccagaaaga agcttttcat 3120
 ttagaagcac gagaagtata ttctgttgat ccatacaacc cagccagctg atcagaagac 3180
 aaactgggtg gtgcctcatt gcttgggaatt cagcgggaata ttgattagaa agaaactgct 3240
 ctaatatcag caagtctctt tatatggcct caagatcaat gaaatgatgt cataagcgat 3300
 cacttcctat atgcacttat tctcaagaag aacatcttta tggtaaagat gggagcccag 3360

 tticactgcc atatactctt caaggacttt ctgaagcctc acttatgaga tgcctgaagc 3420
 caggccatgg ctataaacia ttacatggct ctaaaaagtt ttgccctttt taaggaaaggc 3480
 actaaaaaga gctgtcctgg tatctagacc catcttcttt ttgaaatcag cataactcaat 3540
 gttactatct gcttttgggt ataattgttt ttttaattatc taaagtatga agcattttct 3600
 ggggttatga tggccttacc ttatttagga agtatgggtt tattttgata gtagcttcct 3660
 cctctgggtg tgtaaatcat ttcatcttta cccttactgt ttgagtttct ctacattac 3720
 tgtatatact ttgcctttcc ataatcactc agtgattgca atttgacaa gtttttttaa 3780

 attatgggaa tcaagattta atcctagaga ttgggtgtac aattcaggct ttggatgttt 3840
 ctttagcagt ttgtgataa gttctagtgt ctgtgaaaat ttacttaat aatgtgtaca 3900
 ttagtcattc aataaattgt aattgtaaag aaaa 3934

<210> 72

<211> 1033

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 72

Met Gly Ala Ala Gly Leu Leu Gly Val Phe Leu Ala Leu Val Ala Pro

1 5 10 15

Gly Val Leu Gly Ile Ser Cys Gly Ser Pro Pro Pro Ile Leu Asn Gly

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ser Cys Ser Gly Thr Phe Arg Leu Ile Gly Glu Lys Ser Leu Leu

50 55 60

Cys Ile Thr Lys Asp Lys Val Asp Gly Thr Trp Asp Lys Pro Ala Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Gly Gly Tyr Lys Ile Arg Gly Ser Thr Pro Tyr Arg His Gly Asp

100 105 110

Ser Val Thr Phe Ala Cys Lys Thr Asn Phe Ser Met Asn Gly Asn Lys

115 120 125

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

130 135 140

Thr Cys Val Ser Val Phe Pro Leu Glu Cys Pro Ala Leu Pro Met Ile

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Thr Cys Glu Glu Ala Arg Cys Lys Ser Leu Gly Arg Phe Pro Asn Gly

210 215 220

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

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

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

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

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

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

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

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

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

725	730	735
Asn Phe Leu Tyr Gly Asn Glu Val Ser Tyr Glu Cys Asp Gln Gly Phe		
740	745	750
Tyr Leu Leu Gly Glu Lys Lys Leu Gln Cys Arg Ser Asp Ser Lys Gly		
755	760	765
His Gly Ser Trp Ser Gly Pro Ser Pro Gln Cys Leu Arg Ser Pro Pro		
770	775	780
Val Thr Arg Cys Pro Asn Pro Glu Val Lys His Gly Tyr Lys Leu Asn		
785	790	795
800		
Lys Thr His Ser Ala Tyr Ser His Asn Asp Ile Val Tyr Val Asp Cys		
805	810	815
Asn Pro Gly Phe Ile Met Asn Gly Ser Arg Val Ile Arg Cys His Thr		
820	825	830
Asp Asn Thr Trp Val Pro Gly Val Pro Thr Cys Met Lys Lys Ala Phe		
835	840	845
Ile Gly Cys Pro Pro Pro Pro Lys Thr Pro Asn Gly Asn His Thr Gly		
850	855	860
Gly Asn Ile Ala Arg Phe Ser Pro Gly Met Ser Ile Leu Tyr Ser Cys		
865	870	875
880		
Asp Gln Gly Tyr Leu Leu Val Gly Glu Ala Leu Leu Leu Cys Thr His		
885	890	895
Glu Gly Thr Trp Ser Gln Pro Ala Pro His Cys Lys Glu Val Asn Cys		
900	905	910
Ser Ser Pro Ala Asp Met Asp Gly Ile Gln Lys Gly Leu Glu Pro Arg		
915	920	925
Lys Met Tyr Gln Tyr Gly Ala Val Val Thr Leu Glu Cys Glu Asp Gly		
930	935	940
Tyr Met Leu Glu Gly Ser Pro Gln Ser Gln Cys Gln Ser Asp His Gln		
945	950	955
960		
Trp Asn Pro Pro Leu Ala Val Cys Arg Ser Arg Ser Leu Ala Pro Val		
965	970	975

Leu Cys Gly Ile Ala Ala Gly Leu Ile Leu Leu Thr Phe Leu Ile Val
 980 985 990

Ile Thr Leu Tyr Val Ile Ser Lys His Arg Glu Arg Asn Tyr Tyr Thr
 995 1000 1005

Asp Thr Ser Gln Lys Glu Ala Phe His Leu Glu Ala Arg Glu Val
 1010 1015 1020

Tyr Ser Val Asp Pro Tyr Asn Pro Ala Ser
 1025 1030

<210> 73

<211> 1300

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 73

ctgcagccgg tgcagttaca cgttttcttc caaggagcct cggacgttgt cacgggtttg 60
 gggtcgggga cagagcgggtg accatggcca ggctggcggt gtctcctgtg cccagccact 120

ggatggtggc gttgctgctg ctgctctcag ctgagccagt accagcagcc agatcggagg 180
 accggtaccg gaatcccaaa ggtagtgctt gttcgcggat ctggcagagc ccacgtttca 240
 tagccaggaa acggggcctc acggtgaaaa tgcaactgta catgaacagc gcctccggca 300
 atgtgagctg gctctggaag caggagatgg acgagaatcc ccagcagctg aagctggaaa 360
 agggccgcat ggaagagtc cagaacgaat ctctcgccac cctcaccatc caaggcatcc 420
 ggtttgagga caatggcatc tacttctgtc agcagaagtg caacaacacc tcggaggtct 480
 accagggtg cgccacagag ctgcgagtca tgggattcag caccttggca cagctgaagc 540

agaggaacac gctgaaggat ggtatcatca tgatccagac gctgctgac atcctcttca 600
 tcatcgtgcc tatcttctctg ctgctggaca aggatgacag caaggctggc atggaggaag 660
 atcacaccta cgagggcctg gacattgacc agacagccac ctatgaggac atagtacgc 720
 tgcggacagg ggaagtgaag tggctctgtg gtgagcacc aggccaggag tgagagccag 780
 gtgcgcccat gacctgggtg caggctccct ggcctcagt actgcttcgg agctgcctgg 840
 ctcatggccc aaccccttct ctggaccccc cagctggcct ctgaagctgg cccaccagag 900
 ctgccatttg tctccagccc ctggtcccca gctcttgcca aaggccctgg agtagaagga 960

caacagggca gcaacttga gggagtctc tggggatgga cgggaccag cttcttgggg 1020
 gtgctatgag gtgatccgtc cccacacatg ggatggggga ggcagagact ggtccagagc 1080

ccgcaaatgg actcggagcc gagggcctcc cagcagagct tgggaagggc catggaccca 1140
actgggcccc agaagagcca caggaacatc attcctctcc cgcaaccact cccaccccag 1200
ggaggccctg gcctccagtg ccttcccccg tggaataaac ggtgtgtcct gagaaaccac 1260
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1300

<210> 74

<211> 229

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400

> 74

Met Ala Arg Leu Ala Leu Ser Pro Val Pro Ser His Trp Met Val Ala

1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Leu Ser Ala Glu Pro Val Pro Ala Ala Arg Ser Glu

20 25 30

Asp Arg Tyr Arg Asn Pro Lys Gly Ser Ala Cys Ser Arg Ile Trp Gln

35 40 45

Ser Pro Arg Phe Ile Ala Arg Lys Arg Gly Phe Thr Val Lys Met His

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Met Asp Glu Asn Pro Gln Gln Leu Lys Leu Glu Lys Gly Arg Met

85 90 95

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

100 105 110

Arg Phe Glu Asp Asn Gly Ile Tyr Phe Cys Gln Gln Lys Cys Asn Asn

115 120 125

Thr Ser Glu Val Tyr Gln Gly Cys Gly Thr Glu Leu Arg Val Met Gly

130 135 140

Phe Ser Thr Leu Ala Gln Leu Lys Gln Arg Asn Thr Leu Lys Asp Gly

145 150 155 160

Ile Ile Met Ile Gln Thr Leu Leu Ile Ile Leu Phe Ile Ile Val Pro

165 170 175

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

180	185	190	
Asp His Thr Tyr Glu Gly Leu Asp Ile Asp Gln Thr Ala Thr Tyr Glu			
195	200	205	
Asp Ile Val Thr Leu Arg Thr Gly Glu Val Lys Trp Ser Val Gly Glu			
210	215	220	
His Pro Gly Gln Glu			
225			
<210> 75			
<211> 2592			
<212> DNA			
<213> Homo sapiens			
<400> 75			
agagtctcca gttggtgacc aagagtacat ctcttttcaa atagctggat taggtcctca	60		
tgctgctgtg gtcattgctg gtcattcttg atgcagtcac tgaacaggca gattcgctga	120		
cccttgtggc gccctcttct gtcttcgaag gagacagcat cgttctgaaa tgccaggagg	180		
aacagaactg gaaaattcag aagatggctt accataagga taacaaagag ttatctgttt	240		
tcaaaaaatt ctcagatttc cttatccaaa gtgcagtttt aagtgcaggt ggtaactatt	300		
tctgtagtac caaaggacaa ctcttttctt gggataaaac ttcaaatata gtaaagataa	360		
aagtccaaga gctctttcaa cgtcctgtgc tgactgccag ctcttccag cccatcgaag	420		
ggggtccagt gagcctgaaa tgtgagaccc ggctctctcc acagaggttg gatgttcaac	480		
tccagttctg ctcttccaga gaaaaccagg tcttggggtc aggcctggagc agctctccgg	540		
agctccagat ttctgccgtg tggagtgaag acacagggtc ttactggtgc aaggcagaaa	600		
cgggtgactca caggatcaga aaacagagcc tccaatccca gattcacgtg cagagaatcc	660		
ccatctctaa tgtaagcttg gagatccggg cccccggggg acaggtgact gaaggacaaa	720		
aactgacctt gctctgtca gtggctgggg gtacaggaaa tgtcacattc tcctggtaca	780		
gagaggccac aggaaccagt atgggaaaga aaaccagcg ttcctgtca gcagagctgg	840		
agatcccagc tgtgaaagag agtgatgccg gcaaatatta ctgtagagct gacaacggcc	900		
atgtgcctat ccagagcaag gtgggtgaata tccctgtgag aattccagtg tctcgcctg	960		
tcctcaccct caggtctcct ggggcccagg ctgcagtggg ggacctgctg gagcttcaact	1020		
gtgaggccct gagagctct ccccaatct tgtaccaatt ttatcatgag gatgtcaccc	1080		
ttgggaacag ctcgccccc tctggaggag gggcctcctt caacctctct ttgactgcag	1140		

aacattctgg aaactactcc tgtgaggcca acaacggcct gggggcccag tgcagtgagg 1200
 cagtgccagt ctccatctca ggacctgatg gctatagaag agacctcatg acagtggag 1260
 ttctctgggg actgttttgt gtctttggtt tctactggtgt tgctttgctg ttgtatgcct 1320
 tgttcacaa gatatcagga gaaagtcttg ccactaatga acccagaggg gcttcaggc 1380

 caaatctca agagttcacc tattcaagcc caacccaga catggaggag ctgcagccag 1440
 tgtatgtcaa tgtgggctct gtagatgtgg atgtggttta ttctcaggtc tggagcatgc 1500
 agcagccaga aagctcagca aacatcagga cacttctgga gaacaaggac tccaagtca 1560
 tctactcttc tgtgaagaaa tcataacact tggaggaatc agaagggaag atcaacagca 1620
 aggatggggc atcattaaga ctgtctataa aaccttatga aaatgcttga ggcttatcac 1680
 ctgccacagc cagaacgtgc ctgaggaggc acctcctgtc atttttgtcc tgatgatgtt 1740
 tcttctccaa tatcttcttt tacctatcaa tattcatgta actgctgcta catccagaca 1800

 ctgtgcaaat aaattatttc tgctaccttc tcttaagcaa tcagtgtgta aagatttgag 1860
 ggaagaatga ataagagata caaggtctca cttcatctca ctgtgaagtg atgagaacag 1920
 gacttgatag tgggtgatta acttatttat gtgctgtctgg atacagtttg ctaatatitt 1980
 gttgagaatt ttigcaata tgttcattgg gaatatggc ctgaaatttt cttttccact 2040
 gtgtctctgc cagaatgttt gtatcaggct gatgctggct tcatagaatg agttaggcag 2100
 gagcccttc tcttgattt ttggcatag ttccagcagg attggtacca gttattcttt 2160
 ctgcatcttg tagaattcag ctatgaatcc atctggtcta gggcttttgt gttggttggt 2220

 aagtttttta ttactaatc aacttcagcg ctgatatig gtctaggagg ggtttctgtc 2280
 tcttctctgt tcaatcttgg gagatttgtt gttccagga atttagccgt ttcctccaga 2340
 ttttcttctt tatgtgcatc gacttgagtg taaacataac ttatatgcac tgggaaacca 2400
 aaaaatctgt gtgacttgct ttattgcagc atttgtttta ttttggtagt ctggaactga 2460
 acctgcaata tcaccaaagt atgcatatag ttgcaaaaat gtgatttttg acatagtaaa 2520
 tatgagtatt tgcaataaac tatgatatta cttttgtaag tatatagaat aaaatgtaaa 2580
 taatctataa aa 2592

<210> 76

<211> 508

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 76

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

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

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

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

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

 245 250 255

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

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

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

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

500 505

<210> 77

<211> 4530

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 77

aattctcagag ctctctgacc ggtctgacgag ctcgagggtc gacgagctcg agggcgcgcg 60

cccgcccccc acccctcgca gcaccccgcg ccccgcgccc tcccagccgg gtccagccgg 120

agccatgggg ccggagccgc agtgagcacc atggagctgg cggccttgtg ccgctggggg 180

ctcctcctcg ccctcttgcc ccccgagacc gcgagcacc aagtgtgcac cggcacagac 240

atgaagctgc ggctccctgc cagtcccgag acccacctgg acatgctccg ccacctctac 300

cagggtgccc aggtggtgca gggaaacctg gaactcacct acctgcccac caatgccagc 360

ctgtccttcc tgcaggatat ccaggagggtg cagggtctacg tgctcatcgc tcacaaccaa 420

gtgaggcagg tcccactgca gaggctgcgg attgtgcgag gcacccagct ctttgaggac 480

aactatgccc tggccgtgct agacaatgga gacccgtga acaataccac ccctgtcaca 540

ggggcctccc caggaggcct gcgggagctg cagcttcgaa gcctcacaga gatcttgaag 600

ggagggtct tcatccagcg gaacccccag ctctgctacc aggacacgat tttgtggaag 660

gacatcttcc acaagaacaa ccagctggct ctcacactga tagacaccaa ccgctctcgg 720

gcctgccacc cctgttctcc gatgtgtaag ggctcccgct gctggggaga gatttctgag 780

gattgtcaga gcctgacgcg cactgtctgt gccggtggct gtgcccgtg caaggggcca 840

ctgccactg actgctgcca tgagcagtgt gctgccggct gcacggggcc caagcactct 900

gactgcctgg cctgcctcca cttcaaccac agtggcatct gtgagctgca ctgccagcc 960

ctggtcacct acaacacaga cacgtttgag tccatgcccc atcccagagg ccggtataca 1020

ttcggcgcca gctgtgtgac tgctgtccc tacaactacc tttctacgga cgtgggatcc 1080

tgcacctcg tctgccccct gcacaaccaa gaggtgacag cagaggatgg aacacagcgg 1140

tgtgagaagt gcagcaagcc ctgtgcccga gtgtgctatg gtctgggcat ggagcacttg 1200

cgagaggatga gggcagttac cagtccaat atccaggagt ttgctggctg caagaagatc 1260

tttgggagcc tggcatttct gccggagagc ttgatgggg acccagcctc caaacctgcc 1320

ccgctccagc cagagcagct ccaagtgttt gagactctgg aagagatcac aggttaccta 1380

tacatctcag catggccgga cagcctgcct gacctcagcg tcttccagaa cctgcaagta 1440

atccggggac gaattctgca caatggcgcc tactcgctga ccctgcaagg gctgggcatc 1500

agctggctgg ggctgcgctc actgaggga ctgggcagtg gactggcct catccacat 1560

aacacccacc tctgcttcgt gcacacggtg ccctgggacc agctctttcg gaacccgcac 1620

 caagctctgc tccacactgc caaccggcca gaggacgagt gtgtgggcga gggcctggcc 1680
 tgccaccagc tgtgcgcccg agggcactgc tggggtccag ggcccacca gtgtgtcaac 1740
 tgcagccagt tccttcgggg ccaggagtgc gtggaggaat gccgagtact gcaggggctc 1800
 cccagggagt atgtgaatgc caggcactgt ttgccgtgcc accctgagtgc tcagccccag 1860
 aatggctcag tgacctgttt tggaccggag gctgaccagt gtgtggcctg tgccccactat 1920
 aaggaccctc cttctgcgt ggcccgtgc ccagcgggtg tgaaacctga cctctcctac 1980
 atgcccatct ggaagtttcc agatgaggag ggcgcagtcc agccttgccc catcaactgc 2040

 acccactcct gtgtggacct ggatgacaag ggctgccccg ccgagcagag agccagccct 2100
 ctgacgtcca tcgtctctgc ggtggttggc attctgctgg tcgtggtctt gggggtggtc 2160
 ttgggatcc tcatcaagcg acggcagcag aagatccgga agtacacgat gcggagactg 2220
 ctgcaggaaa cggagctggt ggagccgctg acacctagcg gagcgatgcc caaccaggcg 2280
 cagatgcgga tcctgaaaga gacggagctg aggaagtgga aggtgcttgg atctggcgt 2340
 ttggcacag tctacaagg catctggatc cctgatgggg agaattgtgaa aattccagtg 2400
 gccatcaaag tgttgaggga aaacacatcc cccaaagcca acaaagaaat cttagacgaa 2460

 gcatactga tggtctggtg gggctccca tatgtctccc gccttctggg catctgcctg 2520
 acatccacgg tgcagctggt gacacagctt atgccctatg gctgcctctt agaccatgtc 2580
 cgggaaaacc gcggacgctt gggctcccag gacctgtga actggtgtat gcagattgcc 2640
 aaggggatga gctacctgga ggatgtgcgg ctgctacaca gggacttggc cgctcggaa 2700
 gtgctggtca agagtccca ccatgtcaaa attacagact tcgggctggc tcggctgctg 2760
 gacattgacg agacagagta ccatgcagat gggggcaagg tgcccatcaa gtggatggcg 2820
 ctggagtcca ttctccgccc gcggttcacc caccagagtg atgtgtggag ttatggtgtg 2880

 actgtgtggg agctgatgac ttttggggcc aaaccttacg atgggatccc agcccgggag 2940
 atccctgacc tgcctgaaaa gggggagcgg ctgcccagc ccccatctg caccattgat 3000
 gtctacatga tcatggtcaa atgttgatg attgactctg aatgtcggcc aagattccgg 3060
 gagttggtgt ctgaattctc ccgcatggcc agggaccccc agcgctttgt ggtcatccag 3120
 aatgaggact tggggccagc cagtcccttg gacagcacct tctaccgtc actgctggag 3180
 gacgatgaca tgggggacct ggtggatgct gaggagtatc tggtaacca gcagggttc 3240
 ttctgtccag accctgcccc gggcgtggg ggcagtgtcc accacaggca ccgcagctca 3300

tctaccagga gtggcgggtgg ggacctgaca ctagggtctgg agccctctga agaggaggcc 3360
cccaggtctc cactggcacc ctccgaaggg gctggctccg atgtatttga tggtagacctg 3420
ggaatggggg cagccaaggg gctgcaaagc ctccccacac atgaccccag ccctctacag 3480
cggtagactg aggaccccac agtacccttg ccctctgaga ctgatggcta cgttgccccc 3540
ctgacctgca gccccagcc tgaatatgtg aaccagccag atgttcggcc ccagcccct 3600
tcgccccgag agggccctct gcctgctgcc cgacctgctg gtgccactct ggaaagggcc 3660
aagactctct ccccaggga gaatgggggtc gtcaaagacg tttttgcctt tgggggtgcc 3720

gtggagaacc ccgagtactt gacaccccag ggaggagctg cccctcagcc ccaccctct 3780
cctgccttca gcccagcctt cgacaacctc tattactggg accaggacc accagagcgg 3840
ggggctccac ccagcacctt caaagggaca cctacggcag agaaccaga gtacctgggt 3900
ctggagctgc cagtgtgaac cagaaggcca agtccgcaga agccctgatg tgtctcagg 3960
gagcaggga ggctgactt ctgctggcat caagaggtgg gagggccctc cgaccacttc 4020
caggggaacc tgccatgcca ggaacctgtc ctaagggaacc ttccttctg cttgagttcc 4080
cagatggctg gaaggggtcc agcctcgttg gaagaggaac agcactgggg agtctttgtg 4140

gattctgagg ccctgcccac tgagactcta ggggtccagt gatgccacag ccagcttgg 4200
ccctttcctt ccagatcctg ggtactgaaa gccttaggga agctggcctg agaggggaag 4260
cggccctaag ggagtgtcta agaacaaaag cgaccattc agagactgtc cctgaaacct 4320
agtactgccc ccatgagga aggaacagca atggtgtcag tatccaggct ttgtacagag 4380
tgcttttctg tttagtttt actttttttg ttttgtttt ttaaagacga aataaagacc 4440
caggggagaa tgggtgttgt atggggaggc aagtgtgggg ggtccttctc cacaccact 4500
ttgtccattt gcaaatatat tttggaaaac 4530

<210> 78

<211> 1255

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 78

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

Leu Tyr Gln Gly Cys Gln Val Val Gln Gly Asn Leu Glu Leu Thr Tyr

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Ala Leu Ala Val Leu Asp Asn Gly Asp Pro Leu Asn Asn Thr Thr Pro

115

120

125

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

130

135

140

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

145

150

155

160

Leu Cys Tyr Gln Asp Thr Ile Leu Trp Lys Asp Ile Phe His Lys Asn

165

170

175

Asn Gln Leu Ala Leu Thr Leu Ile Asp Thr Asn Arg Ser Arg Ala Cys

180

185

190

His Pro Cys Ser Pro Met Cys Lys Gly Ser Arg Cys Trp Gly Glu Ser

195

200

205

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

210

215

220

Ala Arg Cys Lys Gly Pro Leu Pro Thr Asp Cys Cys His Glu Gln Cys

225

230

235

240

Ala Ala Gly Cys Thr Gly Pro Lys His Ser Asp Cys Leu Ala Cys Leu

245

250

255

His Phe Asn His Ser Gly Ile Cys Glu Leu His Cys Pro Ala Leu Val

260

265

270

Thr Tyr Asn Thr Asp Thr Phe Glu Ser Met Pro Asn Pro Glu Gly Arg

275

280

285

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

290 295 300
 Ser Thr Asp Val Gly Ser Cys Thr Leu Val Cys Pro Leu His Asn Gln

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

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

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

 500 505 510
 Gln Leu Cys Ala Arg Gly His Cys Trp Gly Pro Gly Pro Thr Gln Cys
 515 520 525
 Val Asn Cys Ser Gln Phe Leu Arg Gly Gln Glu Cys Val Glu Glu Cys
 530 535 540

Arg Val Leu Gln Gly Leu Pro Arg Glu Tyr Val Asn Ala Arg His Cys
 545 550 555 560
 Leu Pro Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Gln Asn Gly Ser Val Thr Cys

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

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

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

 755 760 765
 Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Gly Val Gly Ser Pro Tyr Val Ser Arg
 770 775 780
 Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser Thr Val Gln Leu Val Thr Gln Leu

785 790 795 800
 Met Pro Tyr Gly Cys Leu Leu Asp His Val Arg Glu Asn Arg Gly Arg
 805 810 815
 Leu Gly Ser Gln Asp Leu Leu Asn Trp Cys Met Gln Ile Ala Lys Gly

 820 825 830
 Met Ser Tyr Leu Glu Asp Val Arg Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala
 835 840 845
 Arg Asn Val Leu Val Lys Ser Pro Asn His Val Lys Ile Thr Asp Phe
 850 855 860
 Gly Leu Ala Arg Leu Leu Asp Ile Asp Glu Thr Glu Tyr His Ala Asp
 865 870 875 880
 Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu Arg

 885 890 895
 Arg Arg Phe Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val
 900 905 910
 Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala
 915 920 925
 Arg Glu Ile Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro
 930 935 940
 Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met

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

 1010 1015 1020
 Leu Val Pro Gln Gln Gly Phe Phe Cys Pro Asp Pro Ala Pro Gly
 1025 1030 1035

Ala Gly Gly Met Val His His Arg His Arg Ser Ser Ser Thr Arg		
1040	1045	1050
Ser Gly Gly Gly Asp Leu Thr Leu Gly Leu Glu Pro Ser Glu Glu		
1055	1060	1065
Glu Ala Pro Arg Ser Pro Leu Ala Pro Ser Glu Gly Ala Gly Ser		
1070	1075	1080
Asp Val Phe Asp Gly Asp Leu Gly Met Gly Ala Ala Lys Gly Leu		
1085	1090	1095
Gln Ser Leu Pro Thr His Asp Pro Ser Pro Leu Gln Arg Tyr Ser		
1100	1105	1110
Glu Asp Pro Thr Val Pro Leu Pro Ser Glu Thr Asp Gly Tyr Val		
1115	1120	1125
Ala Pro Leu Thr Cys Ser Pro Gln Pro Glu Tyr Val Asn Gln Pro		
1130	1135	1140
Asp Val Arg Pro Gln Pro Pro Ser Pro Arg Glu Gly Pro Leu Pro		
1145	1150	1155
Ala Ala Arg Pro Ala Gly Ala Thr Leu Glu Arg Ala Lys Thr Leu		
1160	1165	1170
Ser Pro Gly Lys Asn Gly Val Val Lys Asp Val Phe Ala Phe Gly		
1175	1180	1185
Gly Ala Val Glu Asn Pro Glu Tyr Leu Thr Pro Gln Gly Gly Ala		
1190	1195	1200
Ala Pro Gln Pro His Pro Pro Pro Ala Phe Ser Pro Ala Phe Asp		
1205	1210	1215
Asn Leu Tyr Tyr Trp Asp Gln Asp Pro Pro Glu Arg Gly Ala Pro		
1220	1225	1230
Pro Ser Thr Phe Lys Gly Thr Pro Thr Ala Glu Asn Pro Glu Tyr		
1235	1240	1245
Leu Gly Leu Asp Val Pro Val		
1250	1255	

<210> 79

<211> 2533

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 79

```

ggagctcaag ctctctaca aagaggtgga cagagaagac agcagagacc atgggacccc      60
cctcagcccc tcctgcaga ttgcatgtcc cctggaagga ggtcctgtc acagcctcac      120
ttctaacctt ctggaacca cccaccactg ccaagctcac tatigaatcc acgccattca      180
atgtcgcaga gggaaggag gttctttctac tcgccacaaa cctgccccag aatcgtattg      240
gttacagctg gtacaaaggc gaaagagtgg atggcaacag tctaattgta ggatatgtaa      300
taggaactca acaagctacc ccagggcccg catacagtgg tcgagagaca atatacccca      360

atgcacccct gctgatccag aacgtcacc agaatgacac aggattctat accctacaag      420
tcataaagtc agatcttggt aatgaagaag caaccggaca gttccatgta taccgggagc      480
tgccaagcc ctccatctcc agcaacaact ccaaccccg ggaggacaag gatgctgtgg      540
ccttcacctg tgaacctgag gttcagaaca caacctacct gtggtgggta aatggtcaga      600
gcctcccggt cagtcaccag ctgcagctgt ccaatggcaa catgaccctc actctactca      660
gcgtcaaaag gaacgatgca ggatcctatg aatgtgaaat acagaacca gcgagtcca      720
accgcagtga ccagtcacc ctgaatgtcc tctatggccc agatgtcccc accatttccc      780

cctcaaaggc caattaccgt ccaggggaaa atctgaacct ctctgccac gcagcctcta      840
accacctgc acagtactct tggtttatca atgggacgtt ccagcaatcc acacaagagc      900
tctttatccc caacatcact gtgaataata gcggatccta tatgtgcaa gcccataact      960
cagccactgg cctcaatagg accacagtca cgatgatcac agtctctgga agtgctcctg      1020
tcctctcagc tgtggccacc gtcggcatca cgattggagt gctggccagg gtggctctga      1080
tatagcagcc ctggtgtatt ttgatattt caggaagact ggagattgg accagaccct      1140
gaattcttct agtctctcca atcccattt atcccatgga accactaaaa acaaggtctg      1200

ctctgtcctt gaagccctat atgctggaga tggacaacte aatgaaaatt taaaggga      1260
accctcaggc ctgaggtgtg tgccactcag agacttcacc taactagaga cagtcaaact      1320
gcaaaccatg gtgagaaatt gacgacttca cactatggac agcttttccc aagatgtcaa      1380
aacaagactc ctcatcatga taaggctctt accccctttt aatttgtcct tgcttatgcc      1440
tgctcttttc gcttggcagg atgatgctgt cattagtatt tcacaagaag tagcttcaga      1500
gggtaactta acagagtgtc agatctatct tgtcaatccc aacgttttac ataaaataag      1560
agatccttta gtgcaccag tgactgacat tagcagcatc tttaacacag ccgtgtgttc      1620

```

aaatgtacag tggtcctttt cagagttgga cttctagact cacctgttct cactccctgt 1680
 ttttaattcaa cccagccatg caatgccaaa taatagaatt gtcctacc agctgaacag 1740
 ggaggagtct gtgcagtttc tgacacttgt tgttgaacat ggctaaatac aatgggtatc 1800
 gctgagacta agttgtagaa attaacaaat gtgctgcttg gttaaaatgg ctacactcat 1860
 ctgactcatt ctttattcta ttttagttgg tttgtatctt gcctaagggt cgtagtccaa 1920
 ctcttgggtat taccctccta atagtcatac tagtagtcat actccctggt gtagtgtatt 1980
 ctctaaaagc tttaaagtgc tgcattgcagc cagccatcaa atagtgaatg gtctctcttt 2040

ggctggaatt acaaaactca gagaaatgtg tcatcaggag aacatcataa cccatgaagg 2100
 ataaaagccc caaatgggtg taactgataa tagcactaat gctttaagat ttggtcacac 2160
 tctcacctag gtgagcgcat tgagccagtgt gtgctaaatg ctacatactc caactgaaat 2220
 gtttaaggaag aagatagatc caattaaaaa aaattaaaac caatttaaaa aaaaaaaga 2280
 acacaggaga ttccagtcta cttgagtttag cataatacag aagtcacctc tactttaact 2340
 tttacaaaaa agtaacctga actaatctga tgtaaccaa tgtatttatt tctgtggttc 2400
 tgtttccttg ttccaatttg acaaaacca ctgttcttgt attgtattgc ccagggggag 2460

ctatcactgt actgtagag tgggtctgct ttaattcata aatcacaaat aaaagccaat 2520
 tagctctata act 2533

<210> 80

<211> 344

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 80

Met Gly Pro Pro Ser Ala Pro Pro Cys Arg Leu His Val Pro Trp Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Lys Glu Val Leu Leu Leu Ala His Asn Leu Pro Gln Asn Arg Ile Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95
 Gly Arg Glu Thr Ile Tyr Pro Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn Val

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

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

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

 290 295 300
 Ala Thr Gly Leu Asn Arg Thr Thr Val Thr Met Ile Thr Val Ser Gly
 305 310 315 320
 Ser Ala Pro Val Leu Ser Ala Val Ala Thr Val Gly Ile Thr Ile Gly
 325 330 335

Val Leu Ala Arg Val Ala Leu Ile

340

<210> 81

<211> 1583

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 81

gtgcctctcc tggcaggcag agtggctcct cacagcctga agctcatcct tctgcacggg 60

ccagccaggc cagcacagag gcaccagggc agcagtgcac acaggteccc ggggacccca 120

ccatgtggag cggatggagg ctgtggcccc ttgtggccgt ctgcactgca gacttctttc 180

gggacgaggc agagaggatc atgagggaact cccctgtcat tgatgggcac aatgacctcc 240

cctggcagct gctggatatg ttcaacaacc ggctgcagga cgagagggcc aacctgacca 300

ccttggccgg cacacacacc aacatcccca agctgagggc cggctttgtg ggaggccagt 360

tctgttcctg gtacacgcc tgcacaccc agaacaaga cgccgtgcgg aggacgtgg 420

agcagatgga cgtgggtccac cgcatgtgcc ggatgtaccc ggagaccttc ctgtatgtca 480

ccagcagtgc aggcattcgg caggccttcc gggaaggga ggtggccagc ctgatcggcg 540

tggaggggcg cactccatt gacagcagtt tgggcgtcct gcgggcactc tatcagctgg 600

gcatgcggta cctgacctc acccacagct gcaacacgcc ctgggctgac aactggctgg 660

tggacacggg agacagcgag cccagagcc aagcctgtc accctttggg cagcgtgtgg 720

tgaaggagct gaaccgtctg ggggtcctca tcgacttggc tcacgtgtct gtggccacca 780

tgaaggccac cctgcagctg tccagagccc cggtcattt cagccactcc tcggcctaca 840

gcgtgtgcgc aagccggcgc aacgtgcctg acgacgtcct gaggtgtgtg aaacagacag 900

acagcctggt gatggtgaac ttctacaaca attacatttc ctgcaccaac aaggccaacc 960

tgtcccaagt ggccgacct ctggatcaca tcaaggaggt ggcaggagcc agagccgtgg 1020

gttttggagg ggactttgat ggtgttccaa gggtcctga ggggctggag gacgtctcca 1080

agtatccaga cctgatcgt gagctgtca ggaggaactg gacggaggcg gaggtcaagg 1140

gcgactggc tgacaacctg ctgagggtct tcgaggctgt ggaacaggcc agcaacctca 1200

cacaggctcc cgaggaggag cccatccgc tggaccagct ggggtgctcc tgcaggacct 1260

attacggcta ctctctggg gcttcagcc tccatcgcca ctgggggctc ctgctggcct 1320

ccctcgctcc cctggctctc tgtctgtctc tctgtgaaa cctgggagac cagagteccc 1380

tttagggttc ccgagctcc gggaagacc gcccatcca ggactccaga tgccaggagc 1440

cctgctgccc acatgcaagg accagcatct cctgagagga cgcctgggct tacctggggg 1500
gcaggatgcc tggggacagt tcaggacaca cacacagtag gcccgaata aaagcaacac 1560
cccttcaaaa aaaaaaaaaa aaa 1583

<210> 82

<211> 411

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 82

Met Trp Ser Gly Trp Trp Leu Trp Pro Leu Val Ala Val Cys Thr Ala

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

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

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

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

195 200 205

Leu Ile Asp Leu Ala His Val Ser Val Ala Thr Met Lys Ala Thr Leu

210 215 220

Gln Leu Ser Arg Ala Pro Val Ile Phe Ser His Ser Ser Ala Tyr Ser

225 230 235 240

Val Cys Ala Ser Arg Arg Asn Val Pro Asp Asp Val Leu Arg Leu Val

245 250 255

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

260 265 270

Ser Cys Thr Asn Lys Ala Asn Leu Ser Gln Val Ala Asp His Leu Asp

275 280 285

His Ile Lys Glu Val Ala Gly Ala Arg Ala Val Gly Phe Gly Gly Asp

290 295 300

Phe Asp Gly Val Pro Arg Val Pro Glu Gly Leu Glu Asp Val Ser Lys

305 310 315 320

Tyr Pro Asp Leu Ile Ala Glu Leu Leu Arg Arg Asn Trp Thr Glu Ala

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Pro Leu Asp Gln Leu Gly Gly Ser Cys Arg Thr His Tyr Gly Tyr Ser

370 375 380

Ser Gly Ala Ser Ser Leu His Arg His Trp Gly Leu Leu Leu Ala Ser

385 390 395 400

Leu Ala Pro Leu Val Leu Cys Leu Ser Leu Leu

405 410

<210> 83

<211> 3485

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 83

tccagctggg tagccggggg agcgcgcgtg ggggctccgc gaggctcgc cccttggttt	60
ctggggaagc ctgggggacg cggctgtggc ggaggcgccc tgggactcag gtcgcctgga	120
gcgtggcagc cagagcccca ggcgcggagc tgaggccgcg cggccgcgct tggccccagc	180
gggcgtggga ctgagcagtc tgctgcccc cgacatgtga ccagccccg ccgccccatgc	240
gggctccccg ccgccccgcc ctgcggccgc tgccgctgcc gccgctgctg ctgttgctcc	300
tggcgcgccc ttggggacgg gcagttccct gtgtctctgg tggttgcct aaacctgcaa	360
acatcacctt ctatccatc aacatgaaga atgtcctaca atggactcca ccagagggtc	420
ttcaaggagt taaagtact taaactgtgc agtatttcat atatgggcaa aagaaatggc	480
tgaataaatc agaatgcaga aatatcaata gaacctactg tgatctttct gctgaaactt	540
ctgactacga acaccagtat tatgccaaag ttaaggccat ttggggaaca aagtgttcca	600
aatgggctga aagtggacgg ttctatcctt ttttagaac acaaattggc ccaccagagg	660
tggcactgac tacagatgag aagtcattt ctgttgctct gacagctcca gagaagtgga	720
agagaaatcc agaagacctt cctgtttcca tgcaacaaat atactccaat ctgaagtata	780
acgtgtctgt gttgaatact aaatcaaaca gaacgtggtc ccagtgtgtg accaaccaca	840
cgtgtgtgt cacttggtg gagccgaaca ctctttactg cgtacacgtg gagtcttctg	900
tcccagggcc cctcgccgt gctcagcctt ctgagaagca gtgtgccagg actttgaaag	960
atcaatcatc agagtccaag gctaaaatca tcttctggta tgtttgccc atatctatta	1020
ccgtgtttct ttttctgtg atgggctatt ccatctaccg atatatccac gttggcaaag	1080
agaaacaccc agcaaatttg attttgattt atggaaatga atttgacaaa agattctttg	1140
tgctgtctga aaaaatcgtg attaaactta tcacctcaa tatctcgat gattctaaaa	1200
tttctcatca ggatatgagt ttactgggaa aaagcagtga tgtatccagc cttaatgatc	1260
ctcagccag cggaacctg agggccctc aggaggaaga ggaggtgaaa catttagggt	1320
atgcttcgca ttgatggaa atttttgtg actctgaaga aaacacggaa ggtacttctt	1380
tcaccagca agagtccctc agcagaaca tcccccgga taaaacagtc attgaatatg	1440
aatatgatgt cagaaccact gacatttgtg cggggcctga agagcaggag ctgatttgc	1500
aggaggaggt gtccacaca ggaacattat tggagtcgca ggcagcgttg gcagtcttg	1560
gcccgaaac gttacagtac tcatacacc ctcagctcca agacttagac cccctggcgc	1620
aggagcacac agactcggag gagggcccg aggaagagcc atcgacgacc ctggtcgact	1680
gggatccca aactggcagg ctgtgtattc ctctgtgtc cagcttcgac caggattcag	1740

agggctgcga gccttctgag ggggatgggc tcggagagga gggctcttcta tctagactct 1800
 atgaggagcc ggctccagac aggccaccag gagaaaatga aacctatctc atgcaattca 1860
 tggaggaatg ggggttatat gtgcagatgg aaaactgatg ccaacacttc cttttgcctt 1920

 ttgtttcctg tgcaacaag tgagtcaccc ctttgatccc agccataaag tacctgggat 1980
 gaaagaagtt ttttccagtt tgtcagtgtc tgtgagaatt acttatttct tttctctatt 2040
 ctcatagcac gtgtgtgatt ggttcattgca ttaggtctc ttaacaatga tggtaggcct 2100
 ctggagtcca ggggctggcc ggttgttcta tgcagagaaa gcagtcata aatgtttgcc 2160
 agactgggtg cagaatttat tcaggtgggt gtactctggc ctcttgggtc attattttca 2220
 aacaagcaca ctgttacaat tattttctgg gtacttcca tatgcacata gcactgtaaa 2280
 aaatatattc caaagatcac tcatttata aataccactt tttcagaatt gggtttattg 2340

 cgagcaggag gagatactta aaacatgcac atataccagg ttggtggtaa gttggtcaca 2400
 tgtgaaaacc tcaactattt aatcatcatg attcatattt tgagtgaata catcaggcac 2460
 agaccttcat gatatcacac actcttggct actttaagag gccatcttta atactttatg 2520
 agtagttctg gagtgtaaac ataaacgagt attcttttgt agtcagaaaa gtgtcctctc 2580
 aataatttag taggggctta ttgtctctca aaactaacct aaaagaaaat gacacatttt 2640
 ataatagaat attacattta tttctggaag tgtgttttca aaaagatatt tacatagtct 2700
 gtaaactaga aagtgttagg taaagctcta ggttactgtg ttactattat aatattaaac 2760

 attcgaatag gcagtcgttc aaagactctt tggaatatct atgaatgaat atcctctatt 2820
 cttataatat taaaacccat aagtaaatat aggacataca agagaaatga gttaaatgac 2880
 tatgtaaggg agagtttatt aaaatttgat gaaatttact gtaggaacta aactatgcca 2940
 taaaacaata gctttctagt tcatttccag taactgttcc catctcttt accacttggt 3000
 aagaaaatta aattcttcag tcacgtgct ttaaaatggg acaaaatcta ttaagttgaa 3060
 ccataataa ttgtggatat ttggctgttt ttaatctgac aagcagtaac ttcatatggt 3120
 ttgccttaat atatatttgt ttagtcatg aactcataat ccattgatgc tctttcatga 3180

 gaagagatat gacccatatt tccttattga tattattggt acaggcagac aaccctggta 3240
 ggagagatgg attctgggt catgaccttt cgtgattatc cgcaaatgca aacagtttca 3300
 gatctaattg ttaatttag ggagtaatta tattaatcag agtgttctgt tattctcaat 3360
 ctttatagaa acgattctgc tggttttgaa gaacagatgt attacactaa ctgtaaaagt 3420
 agttcaagag tgagaaagaa taaattgtta ttaagagcaa aagaaaaata aagtattga 3480
 tgata 3485

<210> 84

<211> 553

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400

> 84

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

1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Pro Trp Gly Arg Ala Val Pro Cys

20 25 30

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

35 40 45

Asn Met Lys Asn Val Leu Gln Trp Thr Pro Pro Glu Gly Leu Gln Gly

50 55 60

Val Lys Val Thr Tyr Thr Val Gln Tyr Phe Ile Tyr Gly Gln Lys Lys

65 70 75 80

Trp Leu Asn Lys Ser Glu Cys Arg Asn Ile Asn Arg Thr Tyr Cys Asp

85 90 95

Leu Ser Ala Glu Thr Ser Asp Tyr Glu His Gln Tyr Tyr Ala Lys Val

100 105 110

Lys Ala Ile Trp Gly Thr Lys Cys Ser Lys Trp Ala Glu Ser Gly Arg

115 120 125

Phe Tyr Pro Phe Leu Glu Thr Gln Ile Gly Pro Pro Glu Val Ala Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Lys Arg Asn Pro Glu Asp Leu Pro Val Ser Met Gln Gln Ile Tyr

165 170 175

Ser Asn Leu Lys Tyr Asn Val Ser Val Leu Asn Thr Lys Ser Asn Arg

180 185 190

Thr Trp Ser Gln Cys Val Thr Asn His Thr Leu Val Leu Thr Trp Leu

195 200 205

Glu Pro Asn Thr Leu Tyr Cys Val His Val Glu Ser Phe Val Pro Gly

210	215	220	
Pro Pro Arg Arg Ala Gln Pro Ser Glu Lys Gln Cys Ala Arg Thr Leu			
225	230	235	240
Lys Asp Gln Ser Ser Glu Phe Lys Ala Lys Ile Ile Phe Trp Tyr Val			
	245	250	255
Leu Pro Ile Ser Ile Thr Val Phe Leu Phe Ser Val Met Gly Tyr Ser			
	260	265	270
Ile Tyr Arg Tyr Ile His Val Gly Lys Glu Lys His Pro Ala Asn Leu			
	275	280	285
Ile Leu Ile Tyr Gly Asn Glu Phe Asp Lys Arg Phe Phe Val Pro Ala			
	290	295	300
Glu Lys Ile Val Ile Asn Phe Ile Thr Leu Asn Ile Ser Asp Asp Ser			
305	310	315	320
Lys Ile Ser His Gln Asp Met Ser Leu Leu Gly Lys Ser Ser Asp Val			
	325	330	335
Ser Ser Leu Asn Asp Pro Gln Pro Ser Gly Asn Leu Arg Pro Pro Gln			
	340	345	350
Glu Glu Glu Glu Val Lys His Leu Gly Tyr Ala Ser His Leu Met Glu			
	355	360	365
Ile Phe Cys Asp Ser Glu Glu Asn Thr Glu Gly Thr Ser Phe Thr Gln			
370	375	380	
Gln Glu Ser Leu Ser Arg Thr Ile Pro Pro Asp Lys Thr Val Ile Glu			
385	390	395	400
Tyr Glu Tyr Asp Val Arg Thr Thr Asp Ile Cys Ala Gly Pro Glu Glu			
	405	410	415
Gln Glu Leu Ser Leu Gln Glu Glu Val Ser Thr Gln Gly Thr Leu Leu			
	420	425	430
Glu Ser Gln Ala Ala Leu Ala Val Leu Gly Pro Gln Thr Leu Gln Tyr			
	435	440	445
Ser Tyr Thr Pro Gln Leu Gln Asp Leu Asp Pro Leu Ala Gln Glu His			
450	455	460	

Thr Asp Ser Glu Glu Gly Pro Glu Glu Glu Pro Ser Thr Thr Leu Val
 465 470 475 480
 Asp Trp Asp Pro Gln Thr Gly Arg Leu Cys Ile Pro Ser Leu Ser Ser
 485 490 495
 Phe Asp Gln Asp Ser Glu Gly Cys Glu Pro Ser Glu Gly Asp Gly Leu
 500 505 510

Gly Glu Glu Gly Leu Leu Ser Arg Leu Tyr Glu Glu Pro Ala Pro Asp
 515 520 525
 Arg Pro Pro Gly Glu Asn Glu Thr Tyr Leu Met Gln Phe Met Glu Glu
 530 535 540
 Trp Gly Leu Tyr Val Gln Met Glu Asn

545 550

<210> 85

<211> 2558

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 85

tgtggcactg cctgcgtacc caacccagc cctgggtagc ctgcagcatg gccagctgt 60
 tcctgcccct gctggcagcc ctggctctgg ccaggtctcc tgcagcttta gcagatgttc 120

tggaaggaga cagctcagag gaccgcgctt ttcgcgtgcg catcgcgggc gacgcgccac 180
 tgcagggcgt gctcggcggc gccctacca tccttgcca cgtccactac ctgcggccac 240
 cgccgagccg ccgggctgtg ctgggctctc cgcgggtcaa gtggactttc ctgtcccggg 300
 gccgggagggc agaggtgctg gtggcgcggg gagtgcgct caaggtgaac gaggcctacc 360
 ggttccgct ggcactgctt gcgtaccag cgtcgctcac cgactctcc ctggcgtga 420
 gcgagctgcg cccaacgac tcaggtatct atcgctgtga ggtccagcac ggcatcgatg 480
 acagcagcga cgctgtggag gtcaaggtca aagggtcgt ctttctctac cgagagggt 540

ctgcccgcta tgctttctcc ttttctgggg ccagggaggc ctgtccccgc attggagccc 600
 acatgccac cccggagcag ctctatgccg cctacctgg gggtatgag caatgtgatg 660
 ctggctggct gtcggatcag accgtgaggt atcccatcca gacccacga gaggcctgtt 720
 acggagacat ggatggcttc cccgggtcc ggaactatgg tgtgtggac ccggatgacc 780
 tctatgatgt gtactgttat gctgaagacc taaatggaga attgttctg ggtgaccctc 840
 cagagaagct gacattggag gaagcacggg cgtactgcca ggagcgggt gcagagattg 900

ccaccacggg ccaactgtat gcagcctggg atggtggcct ggaccactgc agcccagggt 960

ggctagctga tggcagtgtg cgctaccca tgcacacacc cagccagcgc tgtggtgggg 1020

gcttgcttgg tgtcaagact ctcttcctct tccccaacca gactggcttc cccaataagc 1080

acagccgctt caacgtctac tgcttccgag actcggccca gccttctgcc atccctgagg 1140

cctccaaccc agcctccaac ccagcctctg atggactaga ggctatcgtc acagtgcacg 1200

agacctgga ggaactgcag ctgcctcagg aagccacaga gagtgaatcc cgtggggcca 1260

tctactccat ccccatcatg gaggacggag gagggtggaag ctccactcca gaagaccag 1320

cagaggcccc taggacgctc ctagaatttg aaacacaatc catggtaccg cccacggggt 1380

tctcagaaga ggaaggtaag gcattggagg aagaagagaa atatgaagat gaagaagaga 1440

aagaggagga agaagaagag gaggaggtgg aggatgaggc tctgtgggca tggcccagcg 1500

agctcagcag cccgggccct gaggcctctc tccccactga gccagcagcc caggaggagt 1560

cactctccca ggcgccagca agggcagtc tgcagcctgg tgcatcacca ctctctgatg 1620

gagagtcaga agcttccagg cctccaaggg tccatggacc acctactgag actctgcca 1680

ctcccaggga gaggaacctc gcatcccat caccctccac tctggttgag gcaagagagg 1740

tgggggaggc aactggtggt cctgagctat ctgggggtccc tcgaggagag agcgaggaga 1800

caggaagctc cgagggtgcc ctttcctgc ttccagccac acggggccct gagggtagca 1860

gggagctgga ggccccctct gaagataatt ctggaagaac tgcccagca gggacctcag 1920

tgcaggccca gccagtgtg cccactgaca gcgccagccg aggtggagtg gccgtggtcc 1980

ccgcatcagg taattctgcc caaggctcaa ctgccctctc tatcctaact cttttcttcc 2040

ccctgcagct ctgggtcacc tgacctgtag tcttttaacc caccatcatc ccaaactctc 2100

ctgtcctttg ctttcattct cttaccacc tctacatag ggtctccaat ctcgatatc 2160

cacctgtggt gtatctcagc tctccgctc ttaccctgt gatcccagcc ccgcccactga 2220

ccatctgtga ccttcctctg ccattgggcc ctccacctgt ggctcacatc tcgccagccc 2280

cacagagcat cctcaggcct ctccaagggt cctcatcacc tattgcagcc ttcagggtc 2340

ggcctatctt ccaactactc cttcatccgc ctgtgtgccg tcccccttag ctgcctccta 2400

ttgatctcag ggaagcctgg gagtcccttc tcaccctca acctccggag tccaggagaa 2460

cccgtaccc cacagagcct taagcaacta cttctgtgaa gtatcttttg actgtttcat 2520

ggaaaacaag ccttggaat aaatctctat taaaccgc 2558

<210> 86

<211> 671

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400

> 86

Met Ala Gln Leu Phe Leu Pro Leu Leu Ala Ala Leu Val Leu Ala Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Leu Gly Gly Ala Leu Thr Ile Pro Cys His Val His Tyr Leu Arg Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Leu Ser Arg Gly Arg Glu Ala Glu Val Leu Val Ala Arg Gly Val

85 90 95

Arg Val Lys Val Asn Glu Ala Tyr Arg Phe Arg Val Ala Leu Pro Ala

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Tyr Arg Glu Gly Ser Ala Arg Tyr Ala Phe Ser Phe Ser Gly Ala Gln

165 170 175

Glu Ala Cys Ala Arg Ile Gly Ala His Ile Ala Thr Pro Glu Gln Leu

180 185 190

Tyr Ala Ala Tyr Leu Gly Gly Tyr Glu Gln Cys Asp Ala Gly Trp Leu

195 200 205

Ser Asp Gln Thr Val Arg Tyr Pro Ile Gln Thr Pro Arg Glu Ala Cys

210 215 220

Tyr Gly Asp Met Asp Gly Phe Pro Gly Val Arg Asn Tyr Gly Val Val

225 230 235 240
 Asp Pro Asp Asp Leu Tyr Asp Val Tyr Cys Tyr Ala Glu Asp Leu Asn
 245 250 255

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

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

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

 Glu Gly Lys Ala Leu Glu Glu Glu Glu Lys Tyr Glu Asp Glu Glu Glu
 450 455 460
 Lys Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Val Glu Asp Glu Ala Leu Trp
 465 470 475 480

Ala Trp Pro Ser Glu Leu Ser Ser Pro Gly Pro Glu Ala Ser Leu Pro

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

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

545 550 555 560

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

565 570 575

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

580 585 590

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

595 600 605

Ala Pro Ser Glu Asp Asn Ser Gly Arg Thr Ala Pro Ala Gly Thr Ser

610 615 620

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

625 630 635 640

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

645 650 655

Leu Ser Ile Leu Leu Leu Phe Phe Pro Leu Gln Leu Trp Val Thr

660 665 670

<210> 87

<211> 4869

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 87

cattctgctg gctgcgcggt ggcgggcggt gtgtgtgcgc cgcgccttgc cgccccccct 60

ggccccccga gcccggggcg cgcgctcccg cccggggcgt ccggggccccg cggcgccgcg 120

gcccagggcc ccgggaagcg cagccatggc tctgcggagg ctgggggccc cgctgctgct 180

gctgccgctg ctgccgccg tggagaagac gctaattggac tccactacag cgactgctga 240

gctgggctgg atggtgcac ctccatcagg gtgggaagag gtgagtggct acgatgagaa 300

catgaacacg atccgcacgt accaggtgtg caacgtgttt gagtcaagcc agaacaactg 360

gctacggacc aagtttatcc ggccgccgtg cgcccaccgc atccacgtgg agatgaagtt 420

ttcggtgctg gactgcagca gcatccccag cgtgcctggc tcttgaagg agaccttcaa 480

cctctattac tatgaggctg actttgactc ggccaccaag accttccca actggatgga 540

gaatccatgg gtgaagggtg ataccattgc agccgacgag agcttctccc aggtggacct 600

gggtggccgc gtcatgaaaa tcaacaccga ggtgcggagc ttcggacctg tgtcccgcag 660

cggctttctac ctggccttcc aggactatgg cggtgcatg tccctcatcg ccgtgcgtgt 720

cttctaccgc aagtgcctcc gcatcatcca gaatggcgcc atcttccagg aaacctgtc 780

gggggctgag agcacatcgc tgggtggctgc ccggggcagc tgcatcgcca atgcggaaga 840

ggtggatgta cccatcaagc tctactgtaa cggggacggc gagtggctgg tgcccatcgg 900

gcgtgcatg tgcaagcagc gcttcgagc cgttgagaat ggacacctt gccgaggttg 960

tccatctggg actttcaagg ccaaccaagg ggatgaggcc tgtaccact gtcccatcaa 1020

cagccggacc acttctgaag gggccaccaa ctgtgtctgc cgcaatggt actacagagc 1080

agacctggac cccctggaca tgccctgcac aaccatcccc tccgcgcccc aggtgtgat 1140

ttccagtgtc aatgagacct cctcatgtc ggagtggacc cctccccgcg actccggagg 1200

ccgagaggac ctgctctaca acatcatctg caagagctgt ggctcgggcc ggggtgcctg 1260

caccgcgtgc ggggacaatg tacagtacgc accacgccag ctaggcctga ccgagccacg 1320

catttacatc agtgacctgc tggccacac ccagtacac ttcgagatcc aggtgtgaa 1380

cgcggttact gaccagagcc ctttctgcc tcagttcgcc tctgtgaaca tcaccacaa 1440

ccaggcagct ccatcggcag tgtccatcat gcatcaggtg agccgcaccg tggacagcat 1500

tacctgtgc tgggccagc cggaccagcc caatggcgtg atcctggact atgagctgca 1560

gtactatgag aaggagctca gtgagtacaa cgccacagcc ataaaaagcc ccaccaacac 1620

ggtcacctg cagggcctca aagccggcgc catctatgtc ttccaggtgc gggcacgcac 1680

cgtggcaggc tacgggcgtc acagcgcaa gatgtacttc cagaccatga cagaagccga 1740

gtaccagaca agcatccagg agaagttgcc actcatcatc ggctcctcgg ccgtggcct 1800

ggtcttctc attgctgtgg ttgtcatcgc catcgtgtgt aacagaagac gggggtttga 1860

gcggtgctgac tcggagtaca cggacaagct gcaacactac accagtggcc acatgacccc 1920
 aggcataag atctacatcg atcctttcac ctacaggac cccaacagg cagtgcggga 1980
 gtttgccaag gaaattgaca tctcctgtgt caaaattgag caggtgatcg gagcaggga 2040
 gtttgcgag gtctgcagtg gccacctgaa gctgccaggc aagagagaga tctttgtggc 2100
 catcaagacg ctcaagtcgg gctacacgga gaagcagcgc cgggacttcc tgagcgaagc 2160
 ctccatcatg ggccagttcg accatcccaa cgtcatccac ctggagggtg tcgtgaccaa 2220
 gagcacacct gtgatgatca tcaccagatt catggagaat ggctccctgg actcctttct 2280

ccggcaaaac gatgggcagt tcacagtcac ccagctgggtg ggcatgcttc ggggcatcgc 2340
 agctggcatg aagtacctgg cagacatgaa ctatgttcac cgtgacctgg ctgcccga 2400
 catcctcgtc aacagcaacc tggctcga ggtgtcggac tttgggtctc cacgctttct 2460
 agaggacgat acctcagacc ccacctacac cagtgccttg ggcgaaaga tccccatccg 2520
 ctggacagcc ccgaagcca tccagtaccg gaagttcacc tcggccagtg atgtgtggag 2580
 ctacggcatt gtcatgtggg aggtgatgtc ctatggggag cggccctact gggacatgac 2640
 caaccaggat gtaatcaatg ccattgagca ggactatcgg ctgccaccgc ccatggactg 2700

cccagcgcgc ctgcaccaac tcattctgga ctgttggcag aaggaccgca accaccggcc 2760
 caagttcggc caaattgtca acacgctaga caagatgatc cgcaatcca acagcctcaa 2820
 agccatggcg cccctctcct ctggcatcaa cctgccgttg ctggaccgca cgatccccga 2880
 ctacaccagc tttaacacgg tggacagtg gctggaggcc atcaagatgg ggcagtacaa 2940
 ggagagcttc gccaatgccg gcttcacctc ctttgacgtc gtgtctcaga tgatgatgga 3000
 ggacattctc cgggttgggg tcactttggc tggccaccag aaaaaatcc tgaacagtat 3060
 ccaggtgatg cgggcgcaga tgaaccagat tcagtctgtg gaggtttgac attcacctgc 3120

ctcggtcac ctcttctcc aagccccgc cctctgccc cagtgccgg cctctctggt 3180
 gctctatcca ctgcagggcc agccactgc caggaggcca cgggccacgg gaagaacaa 3240
 gcggtgccag ccacgagacg tcaccaagaa aacatgcaac tcaaacgacg gaaaaaaaa 3300
 gggaatggga aaaaagaaaa cagatcctgg gagggggcgg gaaatacaag gaatatttt 3360
 taaagaggat tctcataagg aaagcaatga ctgttcttg cggggataaa aaaggccttg 3420
 ggagattcat gcgatgtgtc caatcgga caaaagcagt ttctctcaa ctccctctgg 3480
 gaaggtgacc tggccagagc caagaacac tttcagaaaa acaaatgtga aggggagaga 3540

caggggccgc cttggctcc tgtccctgct gctcctctag gcctcactca acaaccaagc 3600
 gcctggagga cgggacagat ggacagacag ccacctgag aacctcttg ggaatatcta 3660
 ttcctgccac cactgggcaa acagaagaat tttctgtct ttggagagta ttttagaaac 3720

tccaatgaaa gacactgttt ctccgttgg ctcacagggc tgaaaggggc tttgtcctc 3780
ctgggtcagg gagaacgcgg ggaccccaga aaggtcagcc ttcctgagga tgggcaaccc 3840
ccaggtctgc agctccaggt acatatcacg cgcacagcct ggagcctgg ccctcctggt 3900
gcccactccc gccagccct gcctcgagga ctgatactgc agtgactgcc gtcagctccg 3960

actgccgctg agaagggttg atcctgcac tgggtttgtt tacagcaatt cctggactcg 4020
ggggtatattt ggtcacaggg tggttttgtt ttagggggtt tgtttgttgg gttgtttttt 4080
gttttttgggt tttttttaat gacaatgaag tgacactttg acatttccta ctttttgagg 4140
acttgatcct tctccaggaa gaaggtgctt tctgcttact gacttaggca atacaccaag 4200
ggcgagattt tatatgcaca tttctggatt tttttatagc gttttcattg acactcttcc 4260
ctctccac ctgccaccag gcctcacaa agccactgc catggggcca tctgggcat 4320
tcagagactg gagtgagatt tgggtgtgga gggggaggcg ccaaggtgga ggagcttccc 4380

actccaggac tgttgatgaa agggacagat tgaggaggaa gtgggctctg aggctgcagg 4440
gctggaagtc cttgccact tcccactctc ctgcccgaat ctatctagta cttcccaggc 4500
aaataggccc ctttgaggct cctgagtgcc ctcagatggt caaaaccag ttttcctct 4560
gggagcctaa accaggctgc atcgagggcc aggaccgga tcattcactg tgataccctg 4620
ccctccagag ggtgcgtca gagacacggg caagcatgcc tcttccttc cctggagaga 4680
aagtgtgtga tttctctccc acctccttc cccaccaga ctttgcctgg gcctaaaggt 4740
cttggccatg gggacgcct cagtctagg atctggccac agactcctc ctgtgaacca 4800

acacagacac ccaagcagag caatcagtta gtgaattgaa tggaaataaa cgctttagtt 4860
ataatatga 4869

<210> 88

<211> 987

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 88

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Gly Trp Met Val His Pro Pro Ser Gly Trp Glu Glu Val Ser Gly

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

290	295	300	
Cys Arg Asn Gly Tyr Tyr Arg Ala Asp Leu Asp Pro Leu Asp Met Pro			
305	310	315	320
Cys Thr Thr Ile Pro Ser Ala Pro Gln Ala Val Ile Ser Ser Val Asn			
	325	330	335
Glu Thr Ser Leu Met Leu Glu Trp Thr Pro Pro Arg Asp Ser Gly Gly			
	340	345	350
Arg Glu Asp Leu Val Tyr Asn Ile Ile Cys Lys Ser Cys Gly Ser Gly			
	355	360	365
Arg Gly Ala Cys Thr Arg Cys Gly Asp Asn Val Gln Tyr Ala Pro Arg			
370	375	380	
Gln Leu Gly Leu Thr Glu Pro Arg Ile Tyr Ile Ser Asp Leu Leu Ala			
385	390	395	400
His Thr Gln Tyr Thr Phe Glu Ile Gln Ala Val Asn Gly Val Thr Asp			
	405	410	415
Gln Ser Pro Phe Ser Pro Gln Phe Ala Ser Val Asn Ile Thr Thr Asn			
	420	425	430
Gln Ala Ala Pro Ser Ala Val Ser Ile Met His Gln Val Ser Arg Thr			
435	440	445	
Val Asp Ser Ile Thr Leu Ser Trp Ser Gln Pro Asp Gln Pro Asn Gly			
450	455	460	
Val Ile Leu Asp Tyr Glu Leu Gln Tyr Tyr Glu Lys Glu Leu Ser Glu			
465	470	475	480
Tyr Asn Ala Thr Ala Ile Lys Ser Pro Thr Asn Thr Val Thr Val Gln			
	485	490	495
Gly Leu Lys Ala Gly Ala Ile Tyr Val Phe Gln Val Arg Ala Arg Thr			
	500	505	510
Val Ala Gly Tyr Gly Arg Tyr Ser Gly Lys Met Tyr Phe Gln Thr Met			
515	520	525	
Thr Glu Ala Glu Tyr Gln Thr Ser Ile Gln Glu Lys Leu Pro Leu Ile			
530	535	540	

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

545 550 555 560

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

565 570 575

Glu Tyr Thr Asp Lys Leu Gln His Tyr Thr Ser Gly His Met Thr Pro

580 585 590

Gly Met Lys Ile Tyr Ile Asp Pro Phe Thr Tyr Glu Asp Pro Asn Glu

595 600 605

Ala Val Arg Glu Phe Ala Lys Glu Ile Asp Ile Ser Cys Val Lys Ile

610 615 620

Glu Gln Val Ile Gly Ala Gly Glu Phe Gly Glu Val Cys Ser Gly His

625 630 635 640

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

645 650 655

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

660 665 670

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

675 680 685

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

690 695 700

Asn Gly Ser Leu Asp Ser Phe Leu Arg Gln Asn Asp Gly Gln Phe Thr

705 710 715 720

Val Ile Gln Leu Val Gly Met Leu Arg Gly Ile Ala Ala Gly Met Lys

725 730 735

Tyr Leu Ala Asp Met Asn Tyr Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn

740 745 750

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

755 760 765

Ser Arg Phe Leu Glu Asp Asp Thr Ser Asp Pro Thr Tyr Thr Ser Ala

770 775 780

Leu Gly Gly Lys Ile Pro Ile Arg Trp Thr Ala Pro Glu Ala Ile Gln

785 790 795 800
Tyr Arg Lys Phe Thr Ser Ala Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Val

805 810 815
Met Trp Glu Val Met Ser Tyr Gly Glu Arg Pro Tyr Trp Asp Met Thr

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

835 840 845
Pro Met Asp Cys Pro Ser Ala Leu His Gln Leu Met Leu Asp Cys Trp

850 855 860
Gln Lys Asp Arg Asn His Arg Pro Lys Phe Gly Gln Ile Val Asn Thr

865 870 875 880
Leu Asp Lys Met Ile Arg Asn Pro Asn Ser Leu Lys Ala Met Ala Pro

885 890 895
Leu Ser Ser Gly Ile Asn Leu Pro Leu Leu Asp Arg Thr Ile Pro Asp

900 905 910
Tyr Thr Ser Phe Asn Thr Val Asp Glu Trp Leu Glu Ala Ile Lys Met

915 920 925
Gly Gln Tyr Lys Glu Ser Phe Ala Asn Ala Gly Phe Thr Ser Phe Asp

930 935 940
Val Val Ser Gln Met Met Met Glu Asp Ile Leu Arg Val Gly Val Thr

945 950 955 960
Leu Ala Gly His Gln Lys Lys Ile Leu Asn Ser Ile Gln Val Met Arg

965 970 975
Ala Gln Met Asn Gln Ile Gln Ser Val Glu Val

980 985

<210> 89

<211> 1658

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 89

ggaaggcagc ggcagctcca ctcagccagt acccagatac gctgggaacc ttccccagcc 60

atggcttccc tggggcagat cctcttctgg agcataatta gcatcatcat tattctggct 120
 ggagcaattg cactcatcat tggctttggt atttcaggga gacactccat cacagtcact 180
 actgtcgcct cagctgggaa cattggggag gatggaatcc tgagctgcac ttttgaacct 240
 gacatcaaac ttctgatat cgtgatacaa tggctgaagg aaggtgtttt aggcttggtc 300
 catgagttca aagaaggcaa agatgagctg tcggagcagg atgaaatgtt cagaggccgg 360
 acagcagtgt ttctgatca agtgatagtt ggcaatgcct ctttgcggct gaaaaacgtg 420
 caactcacag atgctggcac ctacaaatgt tatatcatca cttctaaagg caagggaat 480

gctaaccttg agtataaaac tggagccttc agcatgccgg aagtgaatgt ggactataat 540
 gccagctcag agaccttgcg gtgtgaggct ccccgatggt tccccagcc cacagtggtc 600
 tgggcatccc aagttgacca gggagccaac ttctcggaag tctccaatac cagctttgag 660
 ctgaactctg agaatgtgac catgaagggt gtgtctgtgc tctacaatgt tacgatcaac 720
 aacacatact ccgtatgat tgaatatgac attgccaaag caacagggga tatcaaagt 780
 acagaatcgg agatcaaaag gcggagtcac ctacagctgc taaactcaa ggcttctctg 840
 tgtgtctctt ctttctttgc catcagctgg gcacttctgc ctctcagccc ttacctgatg 900

ctaaaaaat gtgccttggc cacaaaaaag catgcaaagt cattgttaca acagggatct 960
 acagaactat ttcaccacca gatatgacct agttttatat ttctgggagg aaatgaattc 1020
 atatctagaa gtctggagtg agcaaaacaag agcaagaaac aaaaagaagc caaaagcaga 1080
 aggctccaat atgaacaaga taaatctatc ttcaaagaca tattagaagt tgggaaaata 1140
 attcatgtga actagacaag tgtgttaaga gtgataagta aaatgcacgt ggagacaagt 1200
 gcatccccag atctcaggga cctccccctg cctgtcacct ggggagtgag aggacaggat 1260
 agtgcagtgt ctttgtctct gaatttttag ttatatgtgc tgtaatgttg ctctgaggaa 1320

gccccggaa agtctatccc aacatateca catcttatat tccacaaatt aagctgtagt 1380
 atgtacccta agacgtgct aattgactgc cacttcgcaa ctgagggcg gctgcatttt 1440
 agtaatgggt caaatgattc actttttatg atgtctccaa aggtgccttg gcttctcttc 1500
 ccaactgaca aatgccaaag ttgagaaaaa tgatcataat tttagcataa acagagcagt 1560
 cggggacacc gattttataa ataaactgag caccttcttt ttaacaaaa aaaaaaaaaa 1620
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1658

<210> 90

<211> 946

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400

> 90

tgacagccca ccagtgacca tgaaggctgt gctgcttgcc ctgttgatgg caggcttggc 60
 cctgcagcca ggcactgccc tgctgtgcta ctctgcaaa gcccagggtga gcaacgagga 120
 ctgcctgcag gtggagaact gcacccagct gggggagcag tgctggaccg cgcgcatccg 180
 cgcagttggc ctctgaccg tcatcagcaa aggctgcagc ttgaactgcg tggatgactc 240
 acaggactac tacgtgggca agaagaacat cacgtgctgt gacaccgact tgtgcaacgc 300
 cagcggggcc catgccctgc agccggctgc cgccatcctt gcgctgctcc ctgcactcgg 360
 cctgctgctc tggggaccgg gccagctata ggctctgggg ggccccgctg cagcccacac 420

tgggtgtggt gccccaggcc tctgtgccac tcctcacaga cctggcccag tgggagcctg 480
 tcctggttcc tgaggcacat cctaacgcaa gtctgaccat gtatgtttgc acccctgtcc 540
 cccacctga cctcccatg gccctctcca ggactccac ccggcagatc agctctagtg 600
 acacagatcc gcctgcagat ggccccctca accctctctg ctgctgtttc catggcccag 660
 cattctccac ccttaacct gtgtcaggc acctcttccc ccaggaagcc ttccctgccc 720
 accccatcta tgacttgagc caggctctgt cgtggtgtc cccgcaccc agcaggggac 780
 aggcaactcag gagggcccag taaaggctga gatgaagtgg actgagtaga actggaggac 840

aagagtcgac gtgagttcct gggagtctcc agagatgggg cctggaggcc tggaggaagg 900
 ggccaggcct cacattcgtg gggctccctg aatggcagcc tgagca 946

<210> 91

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 91

Met Lys Ala Val Leu Leu Ala Leu Leu Met Ala Gly Leu Ala Leu Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Asp Cys Leu Gln Val Glu Asn Cys Thr Gln Leu Gly Glu Gln Cys

35 40 45

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

50 55 60

Gly Cys Ser Leu Asn Cys Val Asp Asp Ser Gln Asp Tyr Tyr Val Gly

65 70 75 80

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

100 105 110
 Leu Gly Leu Leu Leu Trp Gly Pro Gly Gln Leu
 115 120

<210> 92
 <211> 1852
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 92

ctgggctgag gcgaggcag gggagttgca gcgcgcgagg ctccgtgagt gtgtctcctg	60
cgcgctgaga ggcgggggga ggcggaggac caggaggagg aggaggagga ggaggagggg	120
gagaatgccc ggagccgccg ccgctgccgc cgccgccgcc gccgcgatgc tcccggctca	180
ggaggctgcc aagctgtacc acaccaacta tgtgcggaac tcgcgggcca tcggcgtgct	240
gtgggccatc ttcaccatct gctttgccat cgtcaacgtg gtgtgcttca tccagcccta	300
ctggataggc gacggcgtgg acaccccgca agccggctat ttcgggctct tccactactg	360
catcggaac ggcttctccc gggagctgac ctgcaggggc agcttcacgg acttctccac	420
gctgccctcg ggcgcttca aagccgctc cttctttatc ggctctcca tgatgctcat	480
cattgcctgc atcatttgtt ttacctcttt cttcttctgc aacacggcca ctgtgtacaa	540
gatatgtgcc tggatgcagc tcacctccgc tgcctgcctt gtgcttggct gtatgatttt	600
ccctgatggc tgggactcag atgaagtaaa acggatgtgt ggagaaaaga cagacaagta	660
cactcttggg gcttgctcag tccgctgggc atacatcctg gctattattg gaattttgga	720
tgccctgate ctctcatttc tagcatttgt gcttgtaat cgacaagaca gcttgatggc	780
agaggaactg aaggcagaaa acaaagttct gctaagccaa tattctctag aatgagcaca	840
aaacaaatcg aataacagct aaacaaatcg aataacagct aaacgaatcg aataacagct	900
tttgtacatc aacatcaaga aggaatacgc ctgagagaga tcagagtata tagatgaata	960
tgaacaagaa tggaacattc acttgtcaac gcactttcta aatctagatc agcagagatg	1020
ggagtgattt tctggaaaga gatgtgatca tggattaaac accagctcat tggaaactca	1080
ttggatgaga tcagaaaacg ttcatgaaaa atcatattca ggaaataagg aagaggaata	1140
taaatgctct agagttaaca tgtaaaatat atacgtactg aggtttgtaa actgtccttt	1200

ttaaatacaa ctgaaaacaa aaagctttaa cttttcaaca gaatttttaa aaaggcagtt 1260
agtttctaat tattcctatc tcaatagcca agaggctgat caagcgtcat ttattgagga 1320
agcatcttag aaaatgcctc tgaatgtttt cataggagcc gtgaccttg gttcttcac 1380
tctaccattc atttacttca ctgtgtaatt agttacaacc actcagttat taagagacgt 1440
aacgcttcaa actttttacc aagtctgtgt tctgtttaat ctgtccatac aagttattac 1500

tgagaaagtg tttatgccat atactattac tccatcaagc tgtatattac aggaagtaca 1560
tctttacatc ataggttccc aagcaacata gatttccta tctttcagga aacagcatca 1620
aggaactctg aaaaatatag aaaaagttca ttttcacctt ggaagctcac gtgtaatatt 1680
ataggtact atcaaataaa cacttttttt ctaattctcc ctagtatatg cataggaatt 1740
taataactt tataaataag tatctaaaat gtctctact ttttctat ttctttgcca 1800
tacatgttat cagaaatcca tgtcttctat ttcccttact gatgggcact ca 1852

<210> 93

<211> 236

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400

> 93

Met Pro Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Met Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ile Val Asn Val Val Cys Phe Ile Gln Pro Tyr Trp Ile Gly Asp Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Gly Asn Gly Phe Ser Arg Glu Leu Thr Cys Arg Gly Ser Phe Thr Asp

85 90 95

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

100 105 110

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

115				120				125							
Phe	Phe	Phe	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Val	Tyr	Lys	Ile	Cys	Ala	Trp	Met
130				135				140							
Gln	Leu	Thr	Ser	Ala	Ala	Cys	Leu	Val	Leu	Gly	Cys	Met	Ile	Phe	Pro
145				150				155				160			
Asp	Gly	Trp	Asp	Ser	Asp	Glu	Val	Lys	Arg	Met	Cys	Gly	Glu	Lys	Thr
165				170				175							
Asp	Lys	Tyr	Thr	Leu	Gly	Ala	Cys	Ser	Val	Arg	Trp	Ala	Tyr	Ile	Leu
180				185				190							
Ala	Ile	Ile	Gly	Ile	Leu	Asp	Ala	Leu	Ile	Leu	Ser	Phe	Leu	Ala	Phe
195				200				205							
Val	Leu	Gly	Asn	Arg	Gln	Asp	Ser	Leu	Met	Ala	Glu	Glu	Leu	Lys	Ala
210				215				220							
Glu	Asn	Lys	Val	Leu	Leu	Ser	Gln	Tyr	Ser	Leu	Glu				
225				230				235							
<210> 94															
<211> 1052															
<212> DNA															
<213> Homo sapiens															
<400> 94															
tgccaagccc tgccatgtag tgcacgcagg acatcaacaa acacagataa caggaaatga 60															
tccattccct gtggtcactt attctaaagg cccaacctt caaagttcaa gtagtgatat 120															
ggatgactcc acagaaaggg agcagtcacg cttacttct tgccttaaga aaagagaaga 180															
aatgaaactg aaggagtgtg tttccatcct ccacggaag gaaagcccct ctgtccgac 240															
ctccaaagac ggaaagctgc tggctgcaac cttgtctgtg gcaactgctgt cttgtctgct 300															
cacggtgggtg tctttctacc aggtggccgc cctgcaaggg gacctggcca gcctccgggc 360															
agagctgcag ggccaccacg cggagaagct gccagcagga gcaggagccc ccaaggccgg 420															
cctggaggaa gctccagctg tcaccgcggg actgaaaatc tttgaaccac cagctccagg 480															
agaaggcaac tccagtcaga acagcagaaa taagcgtgcc gttcagggtc cagaagaaac 540															
agtcactcaa gactgcttgc aactgattgc agacagtga acaccaacta tacaaaaagg 600															
atcttacaca ttgtttccat ggcttctcag ctttaaaagg ggaagtgccc tagaagaaaa 660															

agagaataaa atattggta aagaaactgg ttactttttt atatatggta aggttttata 720
tactgataag acctacgcca tgggacatct aattcagagg aagaaggtcc atgtctttgg 780
ggatgaattg agtctggga ctttgtttcg atgtattcaa aatatgcctg aaacactacc 840
caataattcc tgctattcag ctggcattgc aaaactggaa gaaggagatg aactccaact 900

tgcaatacca agagaaaatg cacaaatatc actggatgga gatgtcacat tttttggtgc 960
attgaaactg ctgtgacctt cttacacat gtcgttagct atttctctcc ctttctctgt 1020
acctctaaga agaaagaatc taactgaaaa ta 1052

<210> 95

<211> 285

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 95

Met Asp Asp Ser Thr Glu Arg Glu Gln Ser Arg Leu Thr Ser Cys Leu

1 5 10 15

Lys Lys Arg Glu Glu Met Lys Leu Lys Glu Cys Val Ser Ile Leu Pro

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Thr Leu Leu Leu Ala Leu Leu Ser Cys Cys Leu Thr Val Val

50 55 60

Ser Phe Tyr Gln Val Ala Ala Leu Gln Gly Asp Leu Ala Ser Leu Arg

65 70 75 80

Ala Glu Leu Gln Gly His His Ala Glu Lys Leu Pro Ala Gly Ala Gly

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Phe Phe Ile Tyr Gly Gln Val Leu Tyr Thr Asp Lys Thr Tyr Ala Met

195 200 205

Gly His Leu Ile Gln Arg Lys Lys Val His Val Phe Gly Asp Glu Leu

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

<210> 96

<211> 2544

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 96

agatgctgcc agggtcctg aagagggaag acacgcggaa acaggtaaaa atcattttgc 60

ttttattttg cattcaacaa gcaagttatt acggaacagc agttatgggc caggcataacc 120

tcccagagct gggaacacag tggggacctc cctggetetc tcttaccggt gttacaacag 180

gttgtagaca gaccttgtc ttgagcatcc tccttgccag gcctgctgag tcttctgaga 240

gtagggtagg ttattggatg cccaggaggg aagaaggagc cagggaggtc agccccaagg 300

ttctgcaagg ccctcaacag gcctggactg aggaggtctg gacagcatgg ccctgtcctg 360

agcctctgtg cataataact gctgtcccta acctccacc caccctcagc ctccaattc 420

ccgggcctgg ggcctactc ctgtgtcca gagactcctg gagctccttg aggcagcaca 480

cagtcctgct ctggaggcgc ccattctcca ctcatgctgg gatgctccag cccgtcccag 540

agcaggttgt ggctggaggg tgctggcaga ggagggacaa tggcccggct cctggaggca 600
 agtgttggct gcaggaacg gagtctagtc ctgccacag cccttggtac cccttaggta 660
 accttaaggg gatttcaaag aactctggct ctgcaaccct gctaagtttt ttatggaaca 720
 tgtaaaatag atcccatggc caaagaagta tggacaatgt attatactat actctaattc 780
 ccatgtctag agattaatgg ttagataga gtttactgaa aggtttttaa agtcctgcaa 840

 taaagaatct tacttaagcc aggtgagggt gctcacgcct gtcactcag cactttggga 900
 ggccaaggcg ggaggatcac ttgaggtcag gagttcgaga ccagcctggc cagcatggcg 960
 aaacctgtc tctactagaa atacagaaaa attagctggg tgtggtggtg ggcacctgta 1020
 atcccagcta ctccggaggc tgaggcagga ggatcacttg aactggggag gtagaggta 1080
 cagcgagcca agatcgcgcc actgcactcc agcctgggtg acagaggga actccatctc 1140
 aaaaaacaa caacacaaca acaacaacaa taacaacaaa aaaacaaagc aggactggag 1200
 agaggtggaa tgaagtggca aggggttcct gaggggtgat ttgggacagg acatctaaag 1260

 ccaggtgtac gctcacgtcc tcagtcctcc aggtcctgc acgggtctg ttcttttgca 1320
 gaaaggcctt ttccacctca taccagctc cctccagaaa ttcaagagtc ccaggaagtc 1380
 actctgacct gcttgcagaa tttctcctgc tatgggtatc cgatccaatt gcagtggctc 1440
 ctagaggggg ttccaatgag gcaggtgct gtcacctga cctccttgac catcaagtct 1500
 gtcttaccgc ggagcgagct caagtctcc ccacagtga gtcacatgg gaagattgtg 1560
 acctgccagc ttcaggatgc agatgggaag ttctctcca atgacacggt gcagtgaac 1620
 gtgaagcgtg agtcctcccg gcatgcctgt gggaaggga aggtctgtgt cacctctcc 1680

 ccagccccgc agggggcatg caccagggc agggggaagc ctgcacagac ggcggcatcc 1740
 tccagccctg gtcacgccg cttgtcagcc ctggtgttc gggaaaaaga ttgtcttag 1800
 cctaacagaa taaatggtc caccctcaag ccatgacatg aattggggat tatctggtta 1860
 ggtctttttg ttccctctt ggtggggatt ttttcgcat cattatcttg tgcctattc 1920
 attcaataaa tacgtatcat gaacctacta ggtaccaggc cctattacgg ctgccaatgg 1980
 ggggcatggg gcggtggga gggtcagca gtgagcaaaa ctcttgcccc acgcgagacc 2040
 agcgtctcag tgaagagac agacaacaaa tggattacca aagaataca gagcatgagc 2100

 caagacatta gaatctggaa caaagcaatg ttaacaaaga aataacaaac actattgtag 2160
 gtagtgatat gtgtgttagg aaaaaataa ggccgagaga ggggagtgat ggagagagac 2220
 ctctctaaga aggtgagcac ttagccggg tgcggtggct cacgcctgta atcctagcac 2280
 ttgggaaggc cgaggcggg ggatcacaag gtcaggagat cgagaccatc ctggctaaca 2340
 tggtgaaacc ccatctctag taaaaataa aaaaattagc caggcatgat ggcaggcgcc 2400

tgtagtccca gctacttggg aggccaaggc aggagaatga catgaacca ggaggcggag 2460
cttgcagtga gctgagatcg caccactgca ctccaacctg ggtgacgagt gagactccat 2520

ctcaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa 2544

<210> 97

<211> 240

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 97

Met Leu Pro Gly Ser Leu Lys Arg Glu Asp Thr Arg Lys Gln Val Lys

1 5 10 15

Ile Ile Leu Leu Leu Phe Cys Ile Gln Gln Ala Ser Tyr Tyr Gly Thr

20 25 30

Ala Val Met Gly Gln Ala Tyr Leu Pro Glu Leu Gly Thr Gln Trp Gly

35 40 45

Pro Pro Trp Leu Ser Leu Thr Gly Val Thr Thr Gly Cys Arg Gln Thr

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Val Gly Tyr Trp Met Pro Arg Arg Glu Glu Gly Ala Arg Glu Val

85 90 95

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

100 105 110

Trp Thr Ala Trp Pro Cys Pro Glu Pro Leu Cys Ile Ile Thr Ala Val

115 120 125

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

130 135 140

Leu Leu Leu Cys Ser Arg Asp Ser Trp Ser Ser Leu Arg Gln His Thr

145 150 155 160

Val Leu Leu Trp Arg Arg Pro Ser Pro Thr His Ala Gly Met Leu Gln

165 170 175

Pro Val Pro Glu Gln Val Val Ala Gly Gly Cys Trp Gln Arg Arg Asp

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

<210> 98

<211> 2116

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 98

acgcggaaac aggccttgac ccagacacga caccatgcat ctccctcgcc cctggctcct	60
gctcctgggt ctagaatact tggctttctc tgactcaagt aaatgggttt ttgagcaccc	120
tgaaaccctc tacgcctggg agggggcctg cgtctggatc ccctgcacct acagagccct	180
agatggtgac ctggaaagct tcacacctgt ccacaatcct gagtataaca agaacacctc	240
gaagtttgat gggacaagac tctatgaaag cacaaggat gggaagggtc ctcttgagca	300
gaaaagggtg caattcctgg gagacaagaa taagaactgc aactgagta tccaccgggt	360
gcacctcaat gacagtggtc agctggggct gaggatggag tccaagactg agaaatggat	420
ggaacgaata cactcaatg tctctgaaag gccttttcca cctcatatcc agctccctcc	480
agaaattcaa gattcccagg aagtcactct gacctgcttg ctgaatttct cctgctatgg	540
glatccgac caattgcagt ggctcctaga gggggttcca atgaggcagg ctgctgtcac	600
ctcgacctcc ttgaccatca agtctgtctt caccgggagc gagtcaagt tctcccaca	660
gtggagtcac catgggaaga ttgtgacctg ccagcttcag gatgcagatg ggaagttcct	720
ctccaatgac acggtgcagc tgaacgtgaa gcatcctccc aagaaggatga ccacagtgat	780
tcaaaacccc atgccgattc gagaaggaga cacagtgacc ctttctgta actacaattc	840
cagtaacccc agtgttaccc ggtatgaatg gaaaccccat ggcgctggg aggagccatc	900
gcttgggggtg ctgaagatcc aaaacgttgg ctgggacaac acaaccatcg cctgcgcagc	960
ttgtaatagt tgggtgctgt gggcctcccc tgcgccttg aatgtccagt atgcccccg	1020
agacgtgagg gtccgaaaa tcaagccctt ttccgagatt cactctggaa actcggtcag	1080
cctccaatgt gactttctaa gcagccaccc caaagaagtc cagttcttct gggagaaaaa	1140

tggcaggctt ctggggaag aaagccagct gaattttgac tccatctccc cagaagatgc 1200

tgggagttac agctgctggg tgaacaactc cataggacag acagcgtcca aggcctggac 1260

acttgaagtg ctgtatgcac ccaggaggct gcggtgtgcc atgagcccg gggaccaagt 1320

gatggagggg aagagtcaa ccctgacctg tgagagcgac gccaaccctc ccgtctccca 1380

ctacacctgg ttgactgga ataaccaaag cctcccctac cacagccaga agctgagatt 1440

ggagccggtg aaggtccagc actcgggtgc ctactggtgc caggggacca acagtgtggg 1500

caagggccgt tcgcctctca gcacctcac cgtctactat agcccgaga ccatcggcag 1560

gcgagtggct gtgggactcg ggtcctgcct cgccatcctc atcctggcaa tctgtgggct 1620

caagctccag cgacgttggg agaggacaca gagccagcag gggcttcagg agaattccag 1680

cggccagagc ttctttgtga ggaataaaaa ggttagaagg gccccctct ctgaaggccc 1740

ccactccctg ggatgctaca atccaatgat ggaagatggc attagctaca ccacctgcg 1800

ctttcccgag atgaacatac cacgaactgg agatgcagag tcctcagaga tgcagagacc 1860

tccccggac tgcgatgaca cggtcactta ttcagcattg cacaagcgcc aagtgggcac 1920

tatgagaacg tcattccaga ttttcagaa gatgagggga ttcattactc agagctgac 1980

cagtttgggg tcggggagcg gcctcaggca caagaaatg tggactatgt gatcctcaa 2040

cattgacact ggatgggctg cagcagaggc actgggggca gcgggggcca ggaagtccc 2100

cgagttttcc ccagac 2116

<210> 99

<211> 647

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 99

Met His Leu Leu Gly Pro Trp Leu Leu Leu Leu Val Leu Glu Tyr Leu

1 5 10 15

Ala Phe Ser Asp Ser Ser Lys Trp Val Phe Glu His Pro Glu Thr Leu

20 25 30

Tyr Ala Trp Glu Gly Ala Cys Val Trp Ile Pro Cys Thr Tyr Arg Ala

35 40 45

Leu Asp Gly Asp Leu Glu Ser Phe Ile Leu Phe His Asn Pro Glu Tyr

50 55 60

Asn Lys Asn Thr Ser Lys Phe Asp Gly Thr Arg Leu Tyr Glu Ser Thr

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

Ala Leu Asn Val Gln Tyr Ala Pro Arg Asp Val Arg Val Arg Lys Ile
325 330 335

Lys Pro Leu Ser Glu Ile His Ser Gly Asn Ser Val Ser Leu Gln Cys
340 345 350

Asp Phe Ser Ser Ser His Pro Lys Glu Val Gln Phe Phe Trp Glu Lys
355 360 365

Asn Gly Arg Leu Leu Gly Lys Glu Ser Gln Leu Asn Phe Asp Ser Ile
370 375 380

Ser Pro Glu Asp Ala Gly Ser Tyr Ser Cys Trp Val Asn Asn Ser Ile
385 390 395 400

Gly Gln Thr Ala Ser Lys Ala Trp Thr Leu Glu Val Leu Tyr Ala Pro
405 410 415

Arg Arg Leu Arg Val Ser Met Ser Pro Gly Asp Gln Val Met Glu Gly
420 425 430

Lys Ser Ala Thr Leu Thr Cys Glu Ser Asp Ala Asn Pro Pro Val Ser
435 440 445

His Tyr Thr Trp Phe Asp Trp Asn Asn Gln Ser Leu Pro Tyr His Ser
450 455 460

Gln Lys Leu Arg Leu Glu Pro Val Lys Val Gln His Ser Gly Ala Tyr
465 470 475 480

Trp Cys Gln Gly Thr Asn Ser Val Gly Lys Gly Arg Ser Pro Leu Ser
485 490 495

Thr Leu Thr Val Tyr Tyr Ser Pro Glu Thr Ile Gly Arg Arg Val Ala
500 505 510

Val Gly Leu Gly Ser Cys Leu Ala Ile Leu Ile Leu Ala Ile Cys Gly
515 520 525

Leu Lys Leu Gln Arg Arg Trp Lys Arg Thr Gln Ser Gln Gln Gly Leu
530 535 540

Gln Glu Asn Ser Ser Gly Gln Ser Phe Phe Val Arg Asn Lys Lys Val
545 550 555 560

Arg Arg Ala Pro Leu Ser Glu Gly Pro His Ser Leu Gly Cys Tyr Asn

565	570	575	
Pro Met Met Glu Asp Gly Ile Ser Tyr Thr Thr Leu Arg Phe Pro Glu			
580	585	590	
Met Asn Ile Pro Arg Thr Gly Asp Ala Glu Ser Ser Glu Met Gln Arg			
595	600	605	
Pro Pro Pro Asp Cys Asp Asp Thr Val Thr Tyr Ser Ala Leu His Lys			
610	615	620	
Arg Gln Val Gly Thr Met Arg Thr Ser Phe Gln Ile Phe Gln Lys Met			
625	630	635	640
Arg Gly Phe Ile Thr Gln Ser			
645			
<210> 100			
<211> 1258			
<212> DNA			
<213> Homo sapiens			
<400> 100			
tccactcaca gctgaagca taccggcag gggtgtccc caggcccaac aagcaaagg	60		
cccagtagcg agggccactg gagcccatct ccggggggct gggcaggaag taggggtggg	120		
tttgggtag ggaatctgta ccctgggact gctgcaactc aaactaacca acccactggg	180		
agaagatgcc tgggggtcca ggagtcctcc aagctctgcc tgccaccatc ttcctcctct	240		
tcctgtgtgc tgtgtctac ctgggccctg ggtgccaggc cctgtggatg cacaaggacc	300		
cagcatcatt gatggtgagc ctgggggaag acgcccactt ccaatgcccg cacaatagca	360		
gcaacaacgc caacgtcacc tgggtggcgcg tctccatgg caactacacg tggccccctg	420		
agttcttggg cccgggcgag gacccaatg gtacgtgat catccagaat gtgaacaaga	480		
gccatggggg catatacgtg tgccgggtcc aggagggcaa cgagtcatac cagcagtcct	540		
gcggcaccta cctccgcgtg cgccagccgc ccccaggcc cttcctggac atgggggagg	600		
gcaccaagaa ccgaatcac acagccgagg ggatcactc cctgttctgc gcggtggtgc	660		
ctgggacgct gctgtgttc aggaacgat ggcagaacga gaagctcggg ttggatgccg	720		
gggatgaata tgaagatgaa aacctttatg aaggcctgaa cctggacgac tgctccatgt	780		
atgaggacat ctccggggc ctccaggga cctaccagga tgtgggcagc ctcaacatag	840		
gagatgtcca gctggagaag ccgtgacacc cctactcctg ccaggctgcc cccgcctgct	900		
gtgcaccag ctccagtgc tcagtcact tcctgggac attctcttt cagcccttct	960		

gggggcttcc ttagtcatat tccccagtg gggggtggga gggtaacctc actcttctcc 1020

aggccaggcc tccttggact cccttggggg tgcctcactc ttcttccctc taaactgccc 1080

cacctcctaa cctaattccc ccgccccgt gcctttccca ggctccctc accccagcgg 1140

glaatgagcc cttaatcgct gcctctaggg gagctgattg tagcagctc gttagtgtca 1200

ccccctctc cctgactgt cagggccact tagtgataat aaattcttcc caactgca 1258

<210> 101

<211> 226

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 101

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

1 5 10 15

Leu Leu Phe Leu Leu Ser Ala Val Tyr Leu Gly Pro Gly Cys Gln Ala

20 25 30

Leu Trp Met His Lys Val Pro Ala Ser Leu Met Val Ser Leu Gly Glu

35 40 45

Asp Ala His Phe Gln Cys Pro His Asn Ser Ser Asn Asn Ala Asn Val

50 55 60

Thr Trp Trp Arg Val Leu His Gly Asn Tyr Thr Trp Pro Pro Glu Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

Asn Lys Ser His Gly Gly Ile Tyr Val Cys Arg Val Gln Glu Gly Asn

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Ile Thr Ala Glu Gly Ile Ile Leu Leu Phe Cys Ala Val Val Pro Gly

145 150 155 160

Thr Leu Leu Leu Phe Arg Lys Arg Trp Gln Asn Glu Lys Leu Gly Leu

165 170 175
 Asp Ala Gly Asp Glu Tyr Glu Asp Glu Asn Leu Tyr Glu Gly Leu Asn
 180 185 190
 Leu Asp Asp Cys Ser Met Tyr Glu Asp Ile Ser Arg Gly Leu Gln Gly
 195 200 205
 Thr Tyr Gln Asp Val Gly Ser Leu Asn Ile Gly Asp Val Gln Leu Glu

210 215 220
 Lys Pro

225

<210> 102

<211> 2919

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 102

aaaaaaaaa agt gat gagt tgt gaggcag gtcgcggccc tactgcctca ggagacgatg 60
 cgcagctcat ttgcttaaat ttgcagctga cggctgccac ctctctagag gcacctggcg 120
 gggagcctct caacataaga cagt gaccag tctggtgact cacagccggc acagccatga 180
 actaccgct aacgctggaa atggacctcg agaacctgga ggacctgttc tgggaactgg 240
 acagattgga caactataac gacacctccc tgggtgaaaa tcatctctgc cctgccacag 300

 agggggccct catggcctcc ttcaaggccg tgttcgtgcc cgtggcctac agcctcatct 360
 tcctcctggg cgtgatcggc aacgtcctgg tgcgtgatgat cctggagcgg caccggcaga 420
 cagcagttc cagggagacc ttctgttcc acctggccgt ggccgacctc ctgctggtct 480
 tcatcttgcc ctttgccgtg gccgagggtct ctgtgggtg ggtcctgggg accttctct 540
 gcaaaactgt gattgcctg cacaagtca acttctactg cagcagcctg ctctggcct 600
 gcatcgccgt ggaccgtac ctggccattg tccagccgt ccatgcctac cgccaccgcc 660
 gcctctctc catccacatc acctgtggga ccatctggct ggtgggcttc ctcttgct 720

 tgccagagat tctcttcgcc aaagtcagcc aaggccatca caacaactcc ctgccacgtt 780
 gcaccttctc ccaagagaac caagcagaaa cgcattgcctg gttcacctcc cgattctct 840
 accatgtggc gggattcctg ctgcccatgc tggatgagg ctggtgtac gtgggggtag 900
 tgcacaggtt gcgccaggcc cagcggcgcc ctacagcgca gaaggcagtc aggggtggcca 960
 tcctggtgac aagcatcttc ttctctgct ggtcaccta ccacatcgtc atcttctgg 1020
 acacctggc gaggtgaag gccgtggaca atacctgcaa gctgaatggc tctctccccg 1080

tggccatcac catgtgtgag ttccctgggcc tggcccactg ctgcctcaac cccatgctct 1140

acactttcgc cggcgtgaag ttccgcagtg acctgtcgcg gtcctgacg aagctgggct 1200

gtaccggccc tgcctccctg tgccagctct tccctagctg gcgcaggagc agtctctctg 1260

agtacagaaa tgccacctct ctcaccacgt tctaggtccc agtgtcccct tttattgctg 1320

cttttccctg gggcaggcag tgatgctgga tgctccttcc aacaggagct gggatcctaa 1380

gggctcaccg tgctaagag tgctctagga gtatcctcat ttggggtagc tagaggaacc 1440

aacccccatt tctagaacat ccctgccagc tcttctgccg gccctggggc taggctggag 1500

cccaggggagc ggaaagcagc tcaaaggcac agtgaaggct gtccttacc atctgcaccc 1560

ccctgggctg agagaacctc acgcacctcc catcctaata atccaatgct caagaaacaa 1620

cttctacttc tgcctttgcc aacggagagc gcctgcccct cccagaacac actccatcag 1680

cttaggggct gctgacctcc acagcttccc ctctctcttc ctgcccacct gtcaaacaaa 1740

gccagaagct gagcaccagg ggatgagtgg aggttaaggc tgaggaaagg ccagctggca 1800

gcagagtgtg gccttcggac aactcagtcc ctaaaaacac agacattctg ccaggccccc 1860

aagctgcag tcatcttgac caagcaggaa gctcagactg gttgagttca ggtagctgcc 1920

cctggctctg accgaaacag cgctgggtcc accccatgtc accggatcct gggtggtctg 1980

caggcagggc tgactctagg tgcctttgga ggccagccag tgacctgagg aagcgtgaag 2040

gccgagaagc aagaaagaaa cccgacagag ggaagaaaag agctttcttc ccgaacccca 2100

aggagggaga tggatcaatc aaaccggcg gtcccctccg ccaggcgaga tggggtggg 2160

tggagaactc ctagggtggc tgggtccagg ggatgggagg ttgtgggcat tgatggggaa 2220

ggaggctggc ttgtcccctc ctactccct tccataagc tatagaccg aggaaactca 2280

gagtcggaac ggagaaaggt ggactggaag gggcccgtgg gagtcatctc aaccatccc 2340

tccgtggcat caccttaggc aggggaagtgt aagaaacaca ctgaggcagg gaagtccca 2400

ggccccagga agccgtgccc tgccccctg aggatgtcac tcagatggaa ccgcaggaag 2460

ctgtccgtg cttgtttgt cactgggggt gtgggaggcc cgtccggcag ttctgggtgc 2520

tccctaccac ctccccagcc ttgatcagg tggggagtca gggaccctg cccttgtccc 2580

actcaagcca agcagccaag ctcttggga gggccactg gggaaataac agctgtggct 2640

cacgtgagag tgtcttcacg cgaggacaac gaggaagccc taagacgtcc ctttttctc 2700

tgagtatctc ctgcaagct gggtaatcga tgggggagtc tgaagcagat gcaaagaggc 2760

aagaggctgg attttgaatt ttctttttaa taaaaaggca cctataaac aggtcaatac 2820

agtacaggca gcacagagac ccccggaaca agcctaaaaa ttgtttcaaa ataaaaacca 2880

agaagatgtc ttcacatatt gtaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2919

<210> 103

<211> 372

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 103

Met Asn Tyr Pro Leu Thr Leu Glu Met Asp Leu Glu Asn Leu Glu Asp

1 5 10 15

Leu Phe Trp Glu Leu Asp Arg Leu Asp Asn Tyr Asn Asp Thr Ser Leu

20 25 30

Val Glu Asn His Leu Cys Pro Ala Thr Glu Gly Pro Leu Met Ala Ser

35 40 45

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

50 55 60

Gly Val Ile Gly Asn Val Leu Val Leu Val Ile Leu Glu Arg His Arg

65 70 75 80

Gln Thr Arg Ser Ser Thr Glu Thr Phe Leu Phe His Leu Ala Val Ala

85 90 95

Asp Leu Leu Leu Val Phe Ile Leu Pro Phe Ala Val Ala Glu Gly Ser

100 105 110

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

115 120 125

His Lys Val Asn Phe Tyr Cys Ser Ser Leu Leu Leu Ala Cys Ile Ala

130 135 140

Val Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Val His Ala Tyr Arg His

145 150 155 160

Arg Arg Leu Leu Ser Ile His Ile Thr Cys Gly Thr Ile Trp Leu Val

165 170 175

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

180 185 190

Gly His His Asn Asn Ser Leu Pro Arg Cys Thr Phe Ser Gln Glu Asn

195 200 205
Gln Ala Glu Thr His Ala Trp Phe Thr Ser Arg Phe Leu Tyr His Val

210 215 220
Ala Gly Phe Leu Leu Pro Met Leu Val Met Gly Trp Cys Tyr Val Gly

225 230 235 240
Val Val His Arg Leu Arg Gln Ala Gln Arg Arg Pro Gln Arg Gln Lys

245 250 255
Ala Val Arg Val Ala Ile Leu Val Thr Ser Ile Phe Phe Leu Cys Trp

260 265 270
Ser Pro Tyr His Ile Val Ile Phe Leu Asp Thr Leu Ala Arg Leu Lys

275 280 285
Ala Val Asp Asn Thr Cys Lys Leu Asn Gly Ser Leu Pro Val Ala Ile

290 295 300
Thr Met Cys Glu Phe Leu Gly Leu Ala His Cys Cys Leu Asn Pro Met

305 310 315 320
Leu Tyr Thr Phe Ala Gly Val Lys Phe Arg Ser Asp Leu Ser Arg Leu

325 330 335
Leu Thr Lys Leu Gly Cys Thr Gly Pro Ala Ser Leu Cys Gln Leu Phe

340 345 350
Pro Ser Trp Arg Arg Ser Ser Leu Ser Glu Ser Glu Asn Ala Thr Ser

355 360 365
Leu Thr Thr Phe

370

<210> 104

<211> 1388

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 104

gatttatact cttaatgggt actttctgac tgaattttat gagctcattc tgaagaggct 60
gacgatttta ctatctcatt tttttccttt ctccagaatg ggttctgggt gggtccctg 120
gggtgggtgct ctgctagtga atctgacccg actggattcc tccatgactc aaggcacaga 180
ctctccagaa gattttgtga ttcaggcaaa ggctgactgt tacttcacca acgggacaga 240

aaaggtgcag ttgttggtca gattcatctt taacttggag gagtatgtac gtttcgacag 300

tgatgtgggg atgtttgtgg cattgaccaa gctggggcag ccagatgctg agcagtggaa 360

cagccggctg gatctcttgg agaggagcag acaggccgtg gatggggtct gtagacacaa 420

ctacaggctg ggcgcacctt tcactgtggg gagaaaagtg caaccagagg tgacagtgtg 480

cccagagagg accccactcc tgcaccagca taatctgctg cactgctctg tgacaggctt 540

ctatccaggg gatatcaaga tcaagtgggt cctgaatggg caggaggaga gagctggggt 600

catgtccact ggccctatca ggaatggaga ctggaccttt cagactgtgg tgatgctaga 660

aatgactcct gaacttggac atgtctacac ctgccttctg gatcactcca gcctgctgag 720

ccctgtttct gtggagtggg gagctcagtc tgaatatctt tggagaaaga tgctgagtgg 780

cattgcagcc ttctacttg ggctaactct cttcttggtg ggaatcgtca tccagctaag 840

ggctcagaaa ggatatgtga ggacgcagat gtctggtaat gaggtctcaa gagctgttct 900

gctccctcag tcatgctaag gtcctcactg aagcttctct ctctggagcc tgaagtagtg 960

atgagtagtc tgggccctgg gtgaggtaaa ggacattcat gaggtcaatg ttctgggaat 1020

aactctcttc cctgatcttt ggaggagccc gaactgattc tggagctctg tgttctgaga 1080

tcatgcatct cccaccatc tgccttctc cttctacgt gtacatcatt aatccccatt 1140

gccaagggca ttgtccagaa actccctga gacettactc cttccagccc caaatcattt 1200

acttttctgt ggiccagccc tactcctata agtcatgac tccaaagctt tctgtcttcc 1260

aactgcagtc tccagactt tcagaagaca aatgtcagg tagtactgt ttccttttca 1320

ctgtttttta aaacctttta ttgtcaaata aaatggagat acaaaaaatg taaaaaaaaa 1380

aaaaaaaa 1388

<210> 105

<211> 273

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 105

Met Gly Ser Gly Trp Val Pro Trp Val Val Ala Leu Leu Val Asn Leu

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

Lys Val Gln Phe Val Val Arg Phe Ile Phe Asn Leu Glu Glu Tyr Val
 50 55 60
 Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Met Phe Val Ala Leu Thr Lys Leu Gly

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

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

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

 260 265 270
 Cys

<210> 106

<211> 2341

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 106

tccgcgatcg ctgctttcag ctgggcaaca gcacagggcg gtcttgcgca tccggggggc	60
tgcgtcccca gaccggtggc tggggagtag gttgcagggg tgtcactgtg tcaggggagg	120
aggaggagga ggaggaagaa gaggtagcgg caaggtcgcg gtctgaggtt ccggtgctcg	180
ccgcccccca gctcccagcc gaggttttct caaccgcgtc aataaaaggc cgcgccgacc	240
cgcccccgcg ccccgagcc ctgccggaca cccgggctg cagctgagcg ggcgcagacg	300
ggccgaggcg ggcgccgggc gcgcagggac cgagggaccg agtgctcccc atgagcgcac	360
gtgggccggg cggctccgaa gcccggctga gagcgcgcca tggggcaggc gggctgcaag	420
gggctctgcc tgtcgctgtt cgactacaag accgagaagt atgtcatcgc caagaacaag	480
aaggtgggcc tgcgtaccg gctgctgcag gcctccatcc tggcgtacct ggtcgtatgg	540
gtgttctga taaagaaggg ttaccaagac gtcgacacct ccttcagag tgctgtcatc	600
accaaagtca agggcgtggc cttaccaac acctcggatc ttgggcagcg gatctgggat	660
gtcgccgact acgtcattcc agcccaggga gagaacgtct ttttgtggt caccaacctg	720
attgtgacct ccaaccagcg gcagaacgtc tgtgtgaga atgaaggcat tcctgatggc	780
gcgtgtctca aggacagcga ctgccacgtt ggggaagcgg ttacagctgg aaacggagtg	840
aagaccggcc gctgcctcg gagagagaac ttggccaggg gcacctgtga gatctttgcc	900
tgggtcccg tggagacaag ctccaggccg gaggagccat tcctgaagga ggccgaagac	960
ttcaccattt tcataaagaa ccacatccgt ttcccaaatt tcaacttctc caaaagcaat	1020
gtgatggacg tcaaggacag atctttctg aaatcatgcc actttggccc caagaaccac	1080
tactgcccc tcttccgact gggctccgtg atccgctggg ccgggagcga cttccaggat	1140
atagccctgg aggttggcgt gataggaatt aatattgaat ggaactgtga tcttgataaa	1200
gtgcctctg agtgccacce tcaactattt ttagccgtc tggacaataa actttcaaag	1260
tctgtctcct ccgggtacaa cttcagattt gccagatatt accgagacgc agccgggggtg	1320
gagttccgca cctgatgaa agcctacggg atccgctttg acgtgatggt gaacggcaag	1380
gggtctttct tctgcgacct ggtactcatc tacctcatca aaaagagaga gttttaccgt	1440
gacaagaagt acgaggaagt gaggggccta gaagacagtt ccaggaggc cgaggacgag	1500
gcatcggggc tggggctatc tgagcagctc acatctgggc cagggtgct ggggatgccg	1560
gagcagcagg agctgcagga gccacccgag gcgaagcgtg gaagcagcag tcagaagggg	1620

aacggatctg tgtgccaca gctcctggag cccacagga gcacgtgaat tgcctctgct 1680
 tacgttcagg cctgtccta aaccagccg tctagcacc agtgatcca tgcctttggg 1740
 aatcccagga tgcctccaa cgggaaattt gtacattggg tgctatcaat gccacatcac 1800
 agggaccagc catcacagag caaagtgacc tccacgtctg atgctggggt catcaggacg 1860
 gacccatcat ggctgtcttt ttgccccacc cctgccgtc agttcttctt tctccgtgg 1920
 ctggcttccc gcactagga acgggttgta aatggggaac atgacttctt tccggagtcc 1980

 ttgagcacct cagctaagga ccgcagtgcc ctgtagagtt cctagattac ctcactggga 2040
 atagcattgt gcgtgtccgg aaaagggtc catttggttc cagccactc cctctgcaa 2100
 gtgccgagc ttccctcaga gcatactctc cagtggatcc aagtactctc tctcctaaag 2160
 acaccacctt cctgccagct gtttccctt aggccagtac acagaattaa agtgggggag 2220
 atggcagacg ctttctggga cctgcccaag atatgtattc tctgacactc ttatttggtc 2280
 ataaaacaat aaatggtgtc aatttcaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2340
 a 2341

<210> 107

<211> 422

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 107

Met Gly Gln Ala Gly Cys Lys Gly Leu Cys Leu Ser Leu Phe Asp Tyr

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Arg Leu Leu Gln Ala Ser Ile Leu Ala Tyr Leu Val Val Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Glu Asn Val Phe Phe Val Val Thr Asn Leu Ile Val Thr Pro Asn

100 105 110

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

115 120 125

Cys Ser Lys Asp Ser Asp Cys His Ala Gly Glu Ala Val Thr Ala Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Lys Asn His Ile Arg Phe Pro Lys Phe Asn Phe Ser Lys Ser Asn Val

195 200 205

Met Asp Val Lys Asp Arg Ser Phe Leu Lys Ser Cys His Phe Gly Pro

210 215 220

Lys Asn His Tyr Cys Pro Ile Phe Arg Leu Gly Ser Val Ile Arg Trp

225 230 235 240

Ala Gly Ser Asp Phe Gln Asp Ile Ala Leu Glu Gly Gly Val Ile Gly

245 250 255

Ile Asn Ile Glu Trp Asn Cys Asp Leu Asp Lys Ala Ala Ser Glu Cys

260 265 270

His Pro His Tyr Ser Phe Ser Arg Leu Asp Asn Lys Leu Ser Lys Ser

275 280 285

Val Ser Ser Gly Tyr Asn Phe Arg Phe Ala Arg Tyr Tyr Arg Asp Ala

290 295 300

Ala Gly Val Glu Phe Arg Thr Leu Met Lys Ala Tyr Gly Ile Arg Phe

305 310 315 320

Asp Val Met Val Asn Gly Lys Gly Ala Phe Phe Cys Asp Leu Val Leu

325 330 335

Ile Tyr Leu Ile Lys Lys Arg Glu Phe Tyr Arg Asp Lys Lys Tyr Glu

340 345 350

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

355	360	365	
Ser Gly Leu Gly Leu Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Pro Gly Leu Leu			
370	375	380	
Gly Met Pro Glu Gln Gln Glu Leu Gln Glu Pro Pro Glu Ala Lys Arg			
385	390	395	400
Gly Ser Ser Ser Gln Lys Gly Asn Gly Ser Val Cys Pro Gln Leu Leu			
405	410	415	
Glu Pro His Arg Ser Thr			
420			
<210> 108			
<211> 1548			
<212> DNA			
<213> Homo sapiens			
<400> 108			
aattgctaag ccgtgcagtc acagagggaa cacagagcct agttgtaaac ggacagagac	60		
gagaggggca agggaggaca gtggatgaca gggaagacga gtgggggcag agctgctcag	120		
gaccatggct gaggccatca cctatgcaga tctgaggttt gtgaaggctc ccctgaagaa	180		
gagcatctcc agccggttag gacaggaccc aggggctgat gatgatgggg aaatcaccta	240		
cgagaatgtt caagtgcccg cagtccctagg ggtgccctca agcttggtctt cttctgtact	300		
aggggacaaa gcagcggta agtcggagca gccaactgcg tcctggagag ccgtgacgtc	360		
accagctgtc gggcggattc tccctgccg cacaacctgc ctgcgatacc tctgtctcgg	420		
cctgtctctc acctgcctgc tgttaggagt gaccgccatc tgcctgggag tgcgtatct	480		
gcagggtgtct cagcagctcc agcagacgaa cagggttctg gaagtcacta acagcagcct	540		
gaggcagcag ctccgcctca agataacgca gctgggacag agtcagagg atctgcaggg	600		
gtccaggaga gagctggcgc agagtcagga agcactacag gtggaacaga gggctcatca	660		
ggcggccgaa gggcagctac aggcctgcc a ggcagacaga cagaagacga aggagacctt	720		
gcaaagtgag gagcaacaga ggagggcctt ggagcagaag ctgagcaaca tggagaacag	780		
actgaagccc ttcttcacat gcggtcagc agacacctgc tgtccgtcgg gatggataat	840		
gcatcagaaa agctgctttt acatctcact tacttcaaaa aattggcagg agagccaaaa	900		
acaatgtgaa actctgtctt ccaagctggc cacattcagt gaaatttatc cacaatcaca	960		
ctcttactac ttcttaaatt cactgttgcc aaatggtggt tcagggaatt catattggac	1020		

tggcctcagc tctaacaagg attggaagtt gactgatgat acacaacgca ctaggactta 1080
 tgctcaaagc tcaaaatgta acaaggtaca taaaacttgg tcatggtgga cactggagtc 1140
 agagtcatgt agaagttctc ttccctacat ctgtgagatg acagctttca ggtttccaga 1200
 ttaggacagt cctttgcact gaggtagacac tcatgccaac aagaacctgt gcccctcctt 1260
 cctaactga ggcttgggtt tcttcagacc atctccttca ttctgggcag tgcccagcca 1320

ccggctgacc cacacctgac acttcagacc agtctgtctg ctgtccctc ttctgaaac 1380
 tggactgttc ctgggaaaag ggtgaagcca cctctagaag ggactttggc ctcccccaa 1440
 gaacttccca tggtagaatg gggtagggga ggagggcgca cgggctgagc ggataggggc 1500
 ggcccggagc cagccaggca gttttattga aatcttttta aataattg 1548

<210> 109

<211> 359

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 109

Met Ala Glu Ala Ile Thr Tyr Ala Asp Leu Arg Phe Val Lys Ala Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Val Lys Ser Glu Gln Pro Thr Ala Ser Trp Arg Ala Val Thr Ser Pro

65 70 75 80

Ala Val Gly Arg Ile Leu Pro Cys Arg Thr Thr Cys Leu Arg Tyr Leu

85 90 95

Leu Leu Gly Leu Leu Leu Thr Cys Leu Leu Leu Gly Val Thr Ala Ile

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Arg Arg Glu Leu Ala Gln Ser Gln Glu Ala Leu Gln Val Glu Gln Arg

165 170 175

Ala His Gln Ala Ala Glu Gly Gln Leu Gln Ala Cys Gln Ala Asp Arg

180 185 190

Gln Lys Thr Lys Glu Thr Leu Gln Ser Glu Glu Gln Gln Arg Arg Ala

195 200 205

Leu Glu Gln Lys Leu Ser Asn Met Glu Asn Arg Leu Lys Pro Phe Phe

210 215 220

Thr Cys Gly Ser Ala Asp Thr Cys Cys Pro Ser Gly Trp Ile Met His

225 230 235 240

Gln Lys Ser Cys Phe Tyr Ile Ser Leu Thr Ser Lys Asn Trp Gln Glu

245 250 255

Ser Gln Lys Gln Cys Glu Thr Leu Ser Ser Lys Leu Ala Thr Phe Ser

260 265 270

Glu Ile Tyr Pro Gln Ser His Ser Tyr Tyr Phe Leu Asn Ser Leu Leu

275 280 285

Pro Asn Gly Gly Ser Gly Asn Ser Tyr Trp Thr Gly Leu Ser Ser Asn

290 295 300

Lys Asp Trp Lys Leu Thr Asp Asp Thr Gln Arg Thr Arg Thr Tyr Ala

305 310 315 320

Gln Ser Ser Lys Cys Asn Lys Val His Lys Thr Trp Ser Trp Trp Thr

325 330 335

Leu Glu Ser Glu Ser Cys Arg Ser Ser Leu Pro Tyr Ile Cys Glu Met

340 345 350

Thr Ala Phe Arg Phe Pro Asp

355

<210> 110

<211> 2725

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 110

agaatgctga gcagtcaaca gcatttcttg ttccaagatc acccttctga gtacctctct	60
ggctgcaaaa ttgccagggc cttcacagtt tgattccatt tctcagctcc aagcattagg	120
taaaccacc aagcaatcct agcctgtgat ggcgtttgac gtcagctgct tcttttgggt	180
ggtgctgttt tctgccggt gtaaagtcac cacctcctgg gatcagatgt gcattgagaa	240
agaagccaac aaaacatata actgtgaaaa ttaggtctc agtgaaatcc ctgacctct	300
accaaacaca acagaatfff tggaaattcag ctttaatfff ttgcctacaa ttcacaatag	360
aaccttcagc agactcatga atcttacctt ttggattta actagggtgc agattaactg	420
gatacatgaa gacacttttc aaagccatca tcaattaagc acacttgtgt taactggaaa	480
tccctgata ttcatggcag aaacatcgct taatggggcc aagtactga agcatctttt	540
cttaatccaa acgggaatat ccaatctcga gtttattcca gtgcacaatc tggaaaactt	600
ggaaagcttg tatcttgga gcaaccatat ttctccatt aagtcccca aagacttccc	660
agcacggaat ctgaaagtac tggattttca gaataatgct atacactaca tctctagaga	720
agacatgagg tctctggagc aggccatcaa cctaagcctg aacttcaatg gcaataatgt	780
taaaggtatt gagcttgggg cttttgattc aacgatcttc caaagtttga actttggagg	840
aactccaaat ttgtctgtta tattcaatgg tctgcagaac tctactactc agtctctctg	900
gctgggaaca tttaggaca ttgatgacga agatattagt tcagccatgc tcaagggact	960
ctgtgaaatg tctgttgaga gcctcaacct gcaggaacac cgcttctctg acatctcatc	1020
caccacattt cagtgttca cccaactcca agaattggat ctgacagcaa ctcacttgaa	1080
agggttacc tctgggatga agggctctgaa ctgtctcaag aaattagttc tcagtgtaaa	1140
tcatttcgat caattgtgtc aaatcagtgc tgccaatttc cctccctta cacacctcta	1200
catcagaggc aacgtgaaga aattcacct tgggtttggc tgcttgaga aactaggaaa	1260
ccttcagaca cttgatttaa gccataatga catagaggct tctgactgct gcagtctgca	1320
actcaaaaac ctgtccact tgcaaacctt aaacctgagc cacaatgagc ctcttggtct	1380
ccagagtcag gcattcaaag aatgtcctca gctagaactc ctgatttgg catttaccg	1440
cttacacatt aatgtccac aaagtccctt ccaaaacctc catttcttc aggttctgaa	1500
tctacttac tgttccctg ataccagcaa tcagcatctt ctgacaggcc taccagtct	1560
ccggcatctc aacttaaaag ggaatcactt tcaagatggg actatcacga agaccaacct	1620
acttcagacc gtgggcagct tggaggttct gatattgtcc tcttgggtc tctctctat	1680
agaccagcaa gcattccaca gcttgggaaa aatgagccat gtagactta gccacaacag	1740

cctgacatgc gacagcattg attctcttag ccatcttaag ggaatctacc tcaatctggc 1800
 tgccaacagc attaacaatca tctcaccg tctctccct atcttgctcc agcagagcac 1860
 cattaattta agtcataacc cctggactg cacttgctcg aatattcatt tcttaacatg 1920
 gtacaaagaa aacctgcaca aacttgaagg ctgaggagg accacgtgtg caaacccgcc 1980

atctctaagg ggagtttaagc tatctgatgt caagctttcc tgtgggatta cagccatagg 2040
 cattttcttt ctcatagtat ttctattatt gttggctatt ctgctatttt ttgcagttaa 2100
 ataccttctc aggtggaaat accaacacat ttagtgctga aggtttccag agaaagcaaa 2160
 taagtgtgct tagcaaaatt gctctaagt aaagaactgt catctgctgg tgaccagacc 2220
 agacttttca gattgcttcc tggaactggg cagggactca ctgtgctttt ctgagcttct 2280
 tactcctgtg agtcccagag ctaaagaacc ttctaggcaa gtacaccgaa tgactcagtc 2340
 cagaggtgta gatgctgctg tgagaggcac agagcccttt ccgcatgtgg aagagtggga 2400

ggaagcagag ggagggactg ggcagggact gccggcccg gagtctcca cagggaggcc 2460
 attcccttc tactaccga catecctccc agcaccacac accccgcccc tgaaaggaga 2520
 tcatcagccc ccacaatttg tcagagctga agccagccca ctaccacccc cactacagc 2580
 attgtgcttg ggctgggtt ctcagtaatg tagccatttg agaaacttac ttggggacaa 2640
 agtctcaatc cttattttta atgaaaaaag aaaagaaaag cataataaat ttaaaagaaa 2700
 aggctgagaa atgaaaaaaaa aaaaa 2725

<210> 111

<211> 661

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400

> 111

Met Ala Phe Asp Val Ser Cys Phe Phe Trp Val Val Leu Phe Ser Ala

1 5 10 15

Gly Cys Lys Val Ile Thr Ser Trp Asp Gln Met Cys Ile Glu Lys Glu

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Leu Pro Asn Thr Thr Glu Phe Leu Glu Phe Ser Phe Asn Phe

50 55 60

Leu Pro Thr Ile His Asn Arg Thr Phe Ser Arg Leu Met Asn Leu Thr

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

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

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

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

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

565	570	575
Asn Pro Leu Asp Cys Thr Cys Ser Asn Ile His Phe Leu Thr Trp Tyr		
580	585	590
Lys Glu Asn Leu His Lys Leu Glu Gly Ser Glu Glu Thr Thr Cys Ala		
595	600	605
Asn Pro Pro Ser Leu Arg Gly Val Lys Leu Ser Asp Val Lys Leu Ser		
610	615	620
Cys Gly Ile Thr Ala Ile Gly Ile Phe Phe Leu Ile Val Phe Leu Leu		
625	630	635
		640
Leu Leu Ala Ile Leu Leu Phe Phe Ala Val Lys Tyr Leu Leu Arg Trp		
645	650	655
Lys Tyr Gln His Ile		
660		
<210> 112		
<211> 3116		
<212> DNA		
<213> Homo sapiens		
<400> 112		
aacttccgat atcaacttcc tcaaacctct gatgagctgc tgctgctcga ctctgaggtg	60	
cattcttttt ttgatgagag gcatctctag gtaccatccc tgacctggtc ctcatgctgc	120	
cgaggctggt gctgttgatc tgtgtccac tctgtgaacc tgccgagctg tttttgatag	180	
ccagccctc ccatccaca gaggggagcc cagtgacct gacgtgtaag atgcccttc	240	
tacagagttc agatgcccag ttccagttct gctttttcag agacacccgg gccttggggc	300	
caggctggag cagctccccc aagctccaga tcgctgccat gtggaagaa gacacaggt	360	
catactggtg cgaggcacag acaatggcgt ccaaagtctt gaggagcagg agatccaga	420	
taaatgtgca cagggtccct gtcgtgatg tgagcttga gactcagccc ccaggaggac	480	
aggtgatgga gggagacagg ctggctcctca tctgctcagt tgctatgggc acaggagaca	540	
tcaccttcct ttggtacaaa ggggctgtag gtttaaacct tcagtcaaag acccagcgtt	600	
cactgacagc agagtatgag attccttcag tgagggagag tgatgctgag caatattact	660	
gtgtagctga aaatggtat ggtccagcc ccagtgggct ggtgagcatc actgtcagaa	720	
tcccgtgtc tcgccaatc ctcatgctca gggtcccag ggcccaggct gcagtggagg	780	

atgtgctgga gcttactgt gaggcctga gaggtctcc tccgacctg tactggtttt	840
atcacgagga tatcacctg gggagcaggt cggccccctc tggaggagga gcctccttca	900
acctttccct gactgaagaa cattctggaa actactcctg tgaggccaac aatggcctgg	960
gggcccagcg cagtggaggc gtgacactca acttcacagt gcctactggg gccagaagca	1020
atcatcttac ctcaggagtc attgaggggc tgctcagcac ccttgggtcca gccaccgtgg	1080
ccttattatt ttgtacggc ctcaaaagaa aaataggaag acgttcagcc agggatccac	1140
tcaggagcct tcccagcct ctacccaag agttcaccta cctcaactca cctaccccag	1200
ggcagctaca gcctatatat gaaaatgtga atgttgtaag tggggatgag gtttattcac	1260
tggcgtacta taaccagccg gagcaggaat cagtagcagc agaaaccctg gggacacata	1320
tggaggacaa ggtttcctta gacatctatt ccaggctgag gaaagcaaac attacagatg	1380
tggactatga agatgctatg taaggttatg gaagattctg ctctttgaaa accatccatg	1440
acccaagcc tcaggcctga tatgttcttc agagatcctg gggcattagc tttccagtat	1500
acctcttctg gatgccattc tccatggcac tattccttca tctactgtga agtgaagttg	1560
gcgcagccct gaagaaacta ctaggagaa ctaatagaca caggagtgc agggactttg	1620
ttatcagaac cagattcctg ccggctcctt tgaaaacagg tcatattgtg ctcttctgtt	1680
tacaagagga aacaagatgg aataaaagaa attgggatct tgggttgag ggacagtga	1740
gcttagagca catgaacta aggttagtga ctctgcagga cttcacagag agagctgtgc	1800
ccatcattca gtccaagtgc tttctctgcc cagacagcac agaactccag ccccgctact	1860
tacatggatc atcgagttc cacctaaaat atgattctat ttattttgag tcaactgttac	1920
caaattagaa ctaaaacaaa gttacataaa aagttattgt gactccactt aattttagt	1980
acgtattttt gtatatatag gccaacctat accacatcca aaattatgta tctattacag	2040
cccctagaag ctttataaat acagtgtgtc ttcttttatt cacaaaattt ttgaaatcgt	2100
ggtaatatgg ttigaaacct gtatcttaat tttttttt ttaaattgag acagggtctc	2160
actctgtcac tcaatctgga atgcagtggc acaatcttgc ctactgcaa cgctgcctc	2220
tcaggctcaa gcaaacctct cacctcagcc tgctgagtag ctgggactac aggcacatgc	2280
caccaaactt ggccattttt tgtcttacgt agagacaaga tttaccgtt ttgccaggc	2340
tggtctcaaa ctctgggct caagcaatgt attgaatttt aaaataacca ggcactcact	2400
cttatgaatt aataaacatt tggaggatata taaagtaaaa agttaaagtc tttcctgtaa	2460
gttaacacaa atgttaacta ttgttaaaaa ctttacaggt agctctctag atattttct	2520
atttttgtat gtatacttat gcatacatgt aagtatataa acatttagaa gtgtacctat	2580
ctaacaaact attatgaaat actttcaaat ctgtaaatag atctattata ctattttaaa	2640

agtctctata gtagtggtt atatagataa atcataactt ttttctttt ttattgtagt 2700
aaatatgcac aacataaaat tgatcatttt aaccattttt aagtgtaaa ttcagtggca 2760

ttaagtacta tcataatata ttttaactct tctcatcact ggtggacatt aaggagactc 2820
tcaaaaaatt catattataa aaacaaagt tcaacaaatg tctttgtact agcatattat 2880
ggcactctg ctggattatc tgaaggataa atttgtaa ttagtattgc tagattatgc 2940
atattaaata ttcttgtaa atagtcttca atgtctctca ggtaaggctg tatcaattta 3000
tatcttcacc aacaacgtc tgggaaatcag ttgtgggggt gtattactta gttttcacat 3060
tgctaataaa gacatatcca agactgggta atttataaaa aaaaaaaaaa aaaaaa 3116

<210> 113

<211> 429

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400

> 113

Met Leu Pro Arg Leu Leu Leu Ile Cys Ala Pro Leu Cys Glu Pro

1 5 10 15

Ala Glu Leu Phe Leu Ile Ala Ser Pro Ser His Pro Thr Glu Gly Ser

20 25 30

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

35 40 45

Gln Phe Gln Phe Cys Phe Phe Arg Asp Thr Arg Ala Leu Gly Pro Gly

50 55 60

Trp Ser Ser Ser Pro Lys Leu Gln Ile Ala Ala Met Trp Lys Glu Asp

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ser Arg Arg Ser Gln Ile Asn Val His Arg Val Pro Val Ala Asp

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

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

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

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

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

385	390	395	400
Thr His Met Glu Asp Lys Val Ser Leu Asp Ile Tyr Ser Arg Leu Arg			
	405	410	415
Lys Ala Asn Ile Thr Asp Val Asp Tyr Glu Asp Ala Met			
	420	425	

<210> 114

<211> 2797

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 114

gtgcagtgtc ctgactgtaa gatcaagtcc aaacctgttt tggaattgag gaaacttctc 60

ttttgatctc agcccttggg ggtccaggtc ttcattgctgc tgtgggtgat attactggtc 120

ctggctcctg tcagtggaca gtttgcaagg acaccaggc ccattatctt cctccagcct 180

ccatggacca cagtcttcca aggagagaga gtgacctca cttgcaaggg atttcgcttc 240

tactcaccac agaaaacaaa atggtaacct cggtaccttg ggaaagaaat actaagagaa 300

acccagaca atactcttga ggttcaggaa tctggagagt acagatgcca ggcccagggc 360

tcccctctca gtagccctgt gcacttggat tttcttctag cttcgctgat cctgcaagct 420

ccactttctg tgtttgaagg agactctgtg gttctgaggt gccgggcaaa ggcggaagta 480

acactgaata atactattta caagaatgat aatgtcctgg cattccttaa taaaagaact 540

gacttcata ttctcatgc atgtctcaag gacaatgggt catatcgctg tactggatat 600

aaggaaagtt gttgccctgt ttcttccaat acagtcaaaa tccaagtcca agagccattt 660

acacgtccag tgctgagagc cagctccttc cagcccatca gcgggaaccc agtgacctg 720

acctgtgaga ccagctctc tctagagagg tcagatgtcc cgctccggtt ccgcttcttc 780

agagatgacc agaccctggg attaggctgg agtctctccc cgaatttcca gattactgcc 840

atgtggagta aagattcagg gttctactgg tgtaaggcag caacaatgcc tcacagcgtc 900

atatctgaca gcccagatc ctggatacag gtgcagatcc ctgcatctca tctgtcttc 960

actctcagcc ctgaaaaggc tctgaatttt gagggaacca aggtgacact tactgtgaa 1020

accaggaag attctctgcg cactttgtac aggttttata atgagggtgt cccctgagg 1080

cacaagtcag tccgctgtga aaggggagca tccatcagct tctcactgac tacagagaat 1140

tcagggaact actactgcac agctgacaat ggccttggcg ccaagcccag taaggctgtg 1200

agcctctcag tcaactgttc cggtgtctcat cctgtctca acctcagctc tctgaggac 1260

ctgatttttg agggagccaa ggtgacactt cactgtgaag cccagagagg ttcactcccc 1320

atcctgtacc agtttcatca tgaggatgct gccctggagc gtaggtcggc caactctgca 1380

ggaggagtgg ccatcagctt ctctctgact gcagagcatt cagggaacta ctactgcaca 1440

gctgacaatg gccttggccc ccagcgcagt aaggcgggtga gccctccat cactgtccct 1500

gtgtctcacc ctgtctcac cctcagctct gctgaggccc tgacttttga aggagccact 1560

gtgacacttc actgtgaagt ccagagaggt tccccacaaa tcctatacca gttttatcat 1620

gaggacatgc cctgtggag cagctcaaca cctctgtgg gaagagtgtc cttcagcttc 1680

tctctgactg aaggacattc aggggaattac tactgcacag ctgacaatgg ctttgggtccc 1740

cagcgcagtg aagtgggtgag cctttttgtc actgttccag tgtctcgccc catcctcacc 1800

ctcagggttc ccagggccca ggctgtgggtg ggggacctgc tggagcttca ctgtgaggcc 1860

ccgagaggct ctcccccaat cctgtactgg ttttatcatg aggatgtcac cctggggagc 1920

agctcagccc cctctggagg agaagcttct ttcaacctct ctctgactgc agaacattct 1980

ggaaactact catgtgaggc caacaatggc ctagtggccc agcacagtga cacaatatca 2040

ctcagtgtta tagttccagt atctcgtecc atcctcacct tcagggtcc cagggtcccag 2100

gctgtggtgg gggacctgct ggagcttcac tgtgaggccc tgagaggctc ctccccaatc 2160

ctgtactggt tttatcatga agatgtcacc ctgggtaaga tctcagcccc ctctggagga 2220

ggggcctcct tcaacctctc tctgactaca gaacattctg gaatctactc ctgtgaggca 2280

gacaatggtc tggaggccca gcgcagtgag atggtgacac tgaaagttgc aggtgagtgg 2340

gccctgcccc ccagcagcac atctgagaac tgactgtgcc tgttctccct gcagctgaaa 2400

atggagccac agagctcctc agggctgttt gcttgtgtgg catcccagca cacttctgtc 2460

ctgcagaacc tccctgtgaa agtctcgga cctttgtggt atggttccag gaatctgatg 2520

tttcccagca gtcttctga agatgatcaa agcacctcac taaaaatgca aataagactt 2580

ttttagaaca taaactatat tctgaactga aattattaca tgaaaatgaa accaaagaat 2640

tctgagcata tgtttctctg ccgtagaaaag gattaagctg tttctgtcc ggattcttct 2700

ctcattgact tctaagaagc ctctactctt gagtctcttt cattactggg gatgtaaatg 2760

ttccttacat ttccacatta aaaatcctat gttaacg 2797

<210> 115

<211> 759

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 115

Met Leu Leu Trp Val Ile Leu Leu Val Leu Ala Pro Val Ser Gly Gln
1 5 10 15
Phe Ala Arg Thr Pro Arg Pro Ile Ile Phe Leu Gln Pro Pro Trp Thr
20 25 30
Thr Val Phe Gln Gly Glu Arg Val Thr Leu Thr Cys Lys Gly Phe Arg
35 40 45
Phe Tyr Ser Pro Gln Lys Thr Lys Trp Tyr His Arg Tyr Leu Gly Lys
50 55 60
Glu Ile Leu Arg Glu Thr Pro Asp Asn Ile Leu Glu Val Gln Glu Ser
65 70 75 80
Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Ala Gln Gly Ser Pro Leu Ser Ser Pro Val
85 90 95
His Leu Asp Phe Ser Ser Ala Ser Leu Ile Leu Gln Ala Pro Leu Ser
100 105 110
Val Phe Glu Gly Asp Ser Val Val Leu Arg Cys Arg Ala Lys Ala Glu
115 120 125
Val Thr Leu Asn Asn Thr Ile Tyr Lys Asn Asp Asn Val Leu Ala Phe
130 135 140
Leu Asn Lys Arg Thr Asp Phe His Ile Pro His Ala Cys Leu Lys Asp
145 150 155 160
Asn Gly Ala Tyr Arg Cys Thr Gly Tyr Lys Glu Ser Cys Cys Pro Val
165 170 175
Ser Ser Asn Thr Val Lys Ile Gln Val Gln Glu Pro Phe Thr Arg Pro
180 185 190
Val Leu Arg Ala Ser Ser Phe Gln Pro Ile Ser Gly Asn Pro Val Thr
195 200 205
Leu Thr Cys Glu Thr Gln Leu Ser Leu Glu Arg Ser Asp Val Pro Leu
210 215 220
Arg Phe Arg Phe Phe Arg Asp Asp Gln Thr Leu Gly Leu Gly Trp Ser
225 230 235 240
Leu Ser Pro Asn Phe Gln Ile Thr Ala Met Trp Ser Lys Asp Ser Gly

245 250 255
 Phe Tyr Trp Cys Lys Ala Ala Thr Met Pro His Ser Val Ile Ser Asp
 260 265 270
 Ser Pro Arg Ser Trp Ile Gln Val Gln Ile Pro Ala Ser His Pro Val

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

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

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

 465 470 475 480
 Glu Ala Leu Thr Phe Glu Gly Ala Thr Val Thr Leu His Cys Glu Val
 485 490 495

Gln Arg Gly Ser Pro Gln Ile Leu Tyr Gln Phe Tyr His Glu Asp Met
500 505 510

Pro Leu Trp Ser Ser Ser Thr Pro Ser Val Gly Arg Val Ser Phe Ser
515 520 525

Phe Ser Leu Thr Glu Gly His Ser Gly Asn Tyr Tyr Cys Thr Ala Asp
530 535 540

Asn Gly Phe Gly Pro Gln Arg Ser Glu Val Val Ser Leu Phe Val Thr
545 550 555 560

Val Pro Val Ser Arg Pro Ile Leu Thr Leu Arg Val Pro Arg Ala Gln
565 570 575

Ala Val Val Gly Asp Leu Leu Glu Leu His Cys Glu Ala Pro Arg Gly
580 585 590

Ser Pro Pro Ile Leu Tyr Trp Phe Tyr His Glu Asp Val Thr Leu Gly
595 600 605

Ser Ser Ser Ala Pro Ser Gly Gly Glu Ala Ser Phe Asn Leu Ser Leu
610 615 620

Thr Ala Glu His Ser Gly Asn Tyr Ser Cys Glu Ala Asn Asn Gly Leu
625 630 635 640

Val Ala Gln His Ser Asp Thr Ile Ser Leu Ser Val Ile Val Pro Val
645 650 655

Ser Arg Pro Ile Leu Thr Phe Arg Ala Pro Arg Ala Gln Ala Val Val
660 665 670

Gly Asp Leu Leu Glu Leu His Cys Glu Ala Leu Arg Gly Ser Ser Pro
675 680 685

Ile Leu Tyr Trp Phe Tyr His Glu Asp Val Thr Leu Gly Lys Ile Ser
690 695 700

Ala Pro Ser Gly Gly Gly Ala Ser Phe Asn Leu Ser Leu Thr Thr Glu
705 710 715 720

His Ser Gly Ile Tyr Ser Cys Glu Ala Asp Asn Gly Leu Glu Ala Gln
725 730 735

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

740	745	750
Thr Ser Ser Thr Ser Glu Asn		
755		
<210> 116		
<211> 1814		
<212> DNA		
<213> Homo sapiens		
<400> 116		
gcagagctcg agaggcggct gccgggctgc ggggcgcctt gactctccct ccacctgcc	60	
tcctcgggct ccactcgtct gcccttggac tcccgtctcc tcctgtcctc cggttccca	120	
gagctccctc cttatggcag cagcttcccg cgtctccggc gcagcttctc agcggacgac	180	
ccctcgcctc cggggctgag ccagctccct ggatgttgct gaaactctcg agatcatgcg	240	
cgggtttggc tgctgttcc ccgccgggtg ccaactgccac cgccgccgc tctgtgccg	300	
ccgtccggcg gatgtcagt agcccgtgc ccggcccccg cgatcctgtg ttcctcgaa	360	
gccgtttgct gctgcagagt tgcacgaact agtcatggtg ctgtgggagt ccccgcgga	420	
gtgcagcagc tggacacitt gcgagggctt ttgctggctg ctgtgtctgc ccgtcatgt	480	
actcatgta gcccgcccgg tgaagctgc tgtttccct acctcctaa gtgactgcca	540	
aacgcccacc ggctggaatt gctctggtta tgatgacaga gaaaatgatc tcttctctg	600	
tgacaccaac acctgtaaat ttgatgggga atgtttaaga attggagaca ctgtgacttg	660	
cgtctgtcag ttcaagtga acaatgacta tgtgcctgtg tgtggctcca atggggagag	720	
ctaccagaat gagtgttacc tgcgacaggc tgcattgcaa cagcagagtg agatacttgt	780	
gggtgcagaa ggatcatgtg ccacagatgc aggatcagga tctggagatg gagtccatga	840	
aggctctgga gaaactagtc aaaaggagac atccacctgt gatatttgcc agtttgggtg	900	
agaatgtgac gaagatgccg aggatgtctg gtgtgtgtgt aatattgact gttctcaaac	960	
caacttcaat cccctctgcg cttctgatgg gaaatcttat gataatgcat gccaaatcaa	1020	
agaagcatcg tgcagaaac aggagaaaat tgaagtcag tctttgggtc gatgtcaaga	1080	
taacacaact acaactacta agtctgaaga tgggcattat gcaagaacag attatgcaga	1140	
gaatgctaac aaattagaag aaagtgccag agaaccaccac atacctgtc cggaacatta	1200	
caatggcttc tgcattcatg ggaagtgtga gcattctatc aatatgcagg agccatcttg	1260	
cagggtgtgat gctggttata ctggacaaca ctgtgaaaaa aaggactaca gtgttctata	1320	
cgttgttccc ggtcctgtac gatttcagta tgtcttaatc gcagctgtga ttggaacaat	1380	

tcagattgct gtcattctgtg tggtaggtcct ctgcatcaca aggaaatgcc ccagaagcaa 1440

cagaattcac agacagaagc aaaatacagg gcactacagt tcagacaata caacaagagc 1500

gtccacgagg ttaatctaaa gggagcatgt ttcacagtgg ctggactacc gagagcttgg 1560

actacacaat acagtattat agacaaaaga ataagacaag agatctacac atgttgcctt 1620

gcatttgtgg taatctacac caatgaaaac atgtactaca gctatatttg attatgtatg 1680

gatataattg aaatagtata cattgtcttg atgttttttc tgtaatgtaa ataaactatt 1740

tatatcacac aatatagttt tttctttccc atgtatttgt tatatataat aaatactcag 1800

tgatgagaaa aaaa 1814

<210> 117

<211> 374

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 117

Met Val Leu Trp Glu Ser Pro Arg Gln Cys Ser Ser Trp Thr Leu Cys

1 5 10 15

Glu Gly Phe Cys Trp Leu Leu Leu Pro Val Met Leu Leu Ile Val

20 25 30

Ala Arg Pro Val Lys Leu Ala Ala Phe Pro Thr Ser Leu Ser Asp Cys

35 40 45

Gln Thr Pro Thr Gly Trp Asn Cys Ser Gly Tyr Asp Asp Arg Glu Asn

50 55 60

Asp Leu Phe Leu Cys Asp Thr Asn Thr Cys Lys Phe Asp Gly Glu Cys

65 70 75 80

Leu Arg Ile Gly Asp Thr Val Thr Cys Val Cys Gln Phe Lys Cys Asn

85 90 95

Asn Asp Tyr Val Pro Val Cys Gly Ser Asn Gly Glu Ser Tyr Gln Asn

100 105 110

Glu Cys Tyr Leu Arg Gln Ala Ala Cys Lys Gln Gln Ser Glu Ile Leu

115 120 125

Val Val Ser Glu Gly Ser Cys Ala Thr Asp Ala Gly Ser Gly Ser Gly

130 135 140

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

<210> 118

<211> 2653

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 118

ctcaaaagg gcccggatttc cttctcctgg aggcagatgt tgcctctctc tctcgctcgg	60
attggttcag tgcactctag aaacactgct gtggtggaga aactggaccc caggtctgga	120
gcgaattcca gcctgcagg gctgataagcg aggcattagt gagattgaga gagactttac	180
cccgccgtgg tgggtggagg gcgcgcagta gagcagcagc acaggcgagg gtcccgagg	240
gccggtctctg ctgcgcgca gatgtggaat ctctctcagc aaaccgactc ggctgtggcc	300
accgcgcgcc gccgcgctg gctgtgcgct ggggcgctgg tgcggcgagg tggcttcttt	360
ctctcggtct tctctctcgg gtggtttata aaatcctcca atgaagctac taacattact	420
ccaaagcata atatgaaagc atttttggat gaattgaaag ctgagaacat caagaagttc	480
ttatataatt ttacacagat accacattta gcaggaacag aacaaaactt tcagcttgca	540
aagcaaatc aatcccagtg gaaagaattt ggcttgatt ctgttgagct agcacattat	600
gatgtcctgt tgcctaccc aaataagact catcccaact acatctcaat aattaatgaa	660
gatggaaatg agattttcaa cacatcatta ttggaaccac ctctccagg atatgaaat	720
gtttcggata ttgtaccac tttcagtgct ttctctctc aaggaatgcc agaggcgat	780
ctagtgtatg ttaactatgc acgaactgaa gacttcttta aattggaacg ggacatgaaa	840
atcaattgct ctgggaaaat tgtaattgcc agatatggga aagttttcag aggaaataag	900
gttaaaaatg ccagctggc aggggccaaa ggagtcattc tctactccga ccctgctgac	960
tactttgctc ctggggtgaa gtccatcca gatggttga atcttctgg aggtggtgct	1020
cagcgtggaa atatcctaaa tctgaatggt gcaggagacc ctctcacacc aggttaccca	1080
gcaaatgaat atgcttatag gcgtggaatt gcagaggctg ttggtcttcc aagtattcct	1140
gttcatcaa ttggatacta tgatgcacag aagctcctag aaaaaatggg tggctcagca	1200
ccaccagata gcagctggag aggaagtctc aaagtgcctt acaatgttgg acctggcttt	1260
actggaaact ttctacaca aaaagtcaag atgcacatcc actctacaa tgaagtgaca	1320
agaatttaca atgtgatagg tactctcaga ggagcagtgg aaccagacag atatgtcatt	1380
ctgggaggct accgggactc atgggtgttt ggtggtattg accctcagag tggagcagct	1440
gttggtcatg aaattgtgag gagctttgga aactgaaa aggaagggtg gagacctaga	1500
agaacaattt tgtttgcaag ctgggatgca gaagaatttg gtcttcttgg ttctactgag	1560
tgggcagagg agaattcaag actccttcaa gagcgtggcg tggcttatat taatgctgac	1620

tcactctatag aaggaaacta cactctgaga gttgattgta caccgctgat gtacagcttg 1680
 gtacacaacc taacaaaaga gctgaaaagc cctgatgaag gctttgaagg caaatctctt 1740
 tatgaaagt ggactaaaaa aagtccttcc ccagagtcca gtggcatgcc caggataagc 1800
 aaattgggat ctggaaatga ttttgaggig ttcttccaac gacttgaat tgcttcaggc 1860
 agagcacggt atactaaaaa ttgggaaaca aacaaattca gcggctatcc actgtatcac 1920
 agtgtctatg aaacatatga gttggtggaa aagttttatg atccaatgtt taaatatcac 1980
 ctactgtgg ccaggttcg aggagggatg gtgtttgagc tagccaattc catagtgtc 2040

ccttttgatt gtcgagatta tgctgtagt ttaagaaagt atgctgacaa aatctacagt 2100
 atttctatga aacatccaca ggaaatgaag acatacagtg tatcatttga ttcacttttt 2160
 tctgcagtaa agaattttac agaaattgct tccaagtcca gtgagagact ccaggacttt 2220
 gacaaaagca acccaatagt attaagaatg atgaatgac aactcatgtt tctggaaaga 2280
 gcattttattg atccattagg gttaccagac aggccttttt ataggcatgt catctatgct 2340
 ccaagcagcc acaacaagta tgcaggggag tcattcccag gaatttatga tgctctgttt 2400
 gatattgaaa gcaaagtgga cccttccaag gcctggggag aagtgaagag acagatttat 2460

gttcgagcct tcacagtcca ggcagctgca gagactttga gtgaagtagc ctaagaggat 2520
 tcttttagaga atccgtattg aatttggtgt gtatgtcact cagaaagaat cgtaatgggt 2580
 atattgataa attttaaaat tggatatatt gaaataaagt tgaatattat atataaaaaa 2640
 aaaaaaaaaaaa aaa 2653

<210> 119

<211> 750

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 119

Met Trp Asn Leu Leu His Glu Thr Asp Ser Ala Val Ala Thr Ala Arg

1 5 10 15

Arg Pro Arg Trp Leu Cys Ala Gly Ala Leu Val Leu Ala Gly Gly Phe

20 25 30

Phe Leu Leu Gly Phe Leu Phe Gly Trp Phe Ile Lys Ser Ser Asn Glu

35 40 45

Ala Thr Asn Ile Thr Pro Lys His Asn Met Lys Ala Phe Leu Asp Glu

50 55 60

Leu Lys Ala Glu Asn Ile Lys Lys Phe Leu Tyr Asn Phe Thr Gln Ile

65 70 75 80
 Pro His Leu Ala Gly Thr Glu Gln Asn Phe Gln Leu Ala Lys Gln Ile

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

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

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

 275 280 285
 Leu Pro Ser Ile Pro Val His Pro Ile Gly Tyr Tyr Asp Ala Gln Lys
 290 295 300
 Leu Leu Glu Lys Met Gly Gly Ser Ala Pro Pro Asp Ser Ser Trp Arg
 305 310 315 320

Gly Ser Leu Lys Val Pro Tyr Asn Val Gly Pro Gly Phe Thr Gly Asn
325 330 335
Phe Ser Thr Gln Lys Val Lys Met His Ile His Ser Thr Asn Glu Val
340 345 350
Thr Arg Ile Tyr Asn Val Ile Gly Thr Leu Arg Gly Ala Val Glu Pro
355 360 365
Asp Arg Tyr Val Ile Leu Gly Gly His Arg Asp Ser Trp Val Phe Gly
370 375 380
Gly Ile Asp Pro Gln Ser Gly Ala Ala Val Val His Glu Ile Val Arg
385 390 395 400
Ser Phe Gly Thr Leu Lys Lys Glu Gly Trp Arg Pro Arg Arg Thr Ile
405 410 415
Leu Phe Ala Ser Trp Asp Ala Glu Glu Phe Gly Leu Leu Gly Ser Thr
420 425 430
Glu Trp Ala Glu Glu Asn Ser Arg Leu Leu Gln Glu Arg Gly Val Ala
435 440 445
Tyr Ile Asn Ala Asp Ser Ser Ile Glu Gly Asn Tyr Thr Leu Arg Val
450 455 460
Asp Cys Thr Pro Leu Met Tyr Ser Leu Val His Asn Leu Thr Lys Glu
465 470 475 480
Leu Lys Ser Pro Asp Glu Gly Phe Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Glu Ser
485 490 495
Trp Thr Lys Lys Ser Pro Ser Pro Glu Phe Ser Gly Met Pro Arg Ile
500 505 510
Ser Lys Leu Gly Ser Gly Asn Asp Phe Glu Val Phe Phe Gln Arg Leu
515 520 525
Gly Ile Ala Ser Gly Arg Ala Arg Tyr Thr Lys Asn Trp Glu Thr Asn
530 535 540
Lys Phe Ser Gly Tyr Pro Leu Tyr His Ser Val Tyr Glu Thr Tyr Glu
545 550 555 560
Leu Val Glu Lys Phe Tyr Asp Pro Met Phe Lys Tyr His Leu Thr Val

565 570 575
Ala Gln Val Arg Gly Gly Met Val Phe Glu Leu Ala Asn Ser Ile Val
580 585 590
Leu Pro Phe Asp Cys Arg Asp Tyr Ala Val Val Leu Arg Lys Tyr Ala

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

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

725 730 735
Phe Thr Val Gln Ala Ala Ala Glu Thr Leu Ser Glu Val Ala
740 745 750

<210> 120

<211> 2996

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 120

cgcagccacc catgcgcgcg cgctcgcaag accaccagcg cccagagccc cagtctgagg 60
cttggcgccg ggggtctgcg ggcgagggga gctctctacg tgcgaggggc tagcgggagc 120
cggcacaaga gggtcgagga gccaggaacc ccaaactcc ggcgccaggc gctagccaag 180

ctgctgcgcg ccccgccgcc cagctggctc ggggacagcc gctgggtgtc ggagaccgga 240

gctagcggat tgcagcgga aagcaaagat gtcacactgg atccttggcc tccagggtcc 300

attaaggtga gaataagatc tctgggctgg ctggaactag cctaagactg aaaagcagcc 360

atggacatgg cggatgagcc actcaatgga agccacacat ggctatccat tccatttgac 420

ctcaatggct ctgttggtgc aaccaacacc tcaaaccaga cagagccgta ctatgacctg 480

acaagcaatg cagtcctcac attcatctat tttgtgtct gcatcattgg gttgtgtggc 540

aacacacttg tcatTTatgt catcctccgc tatgccaaga tgaagaccat caccaacatt 600

tacatcctca acctggccat cgcagatgag ctcttcatgc tgggtctgcc tttcttggct 660

atgcaggtag ctctgggtcca ctggcccttt ggcaaggcca tttgccgggt ggtcatgact 720

gtggatggca tcaatcagtt caccagcatc tttgcctga cagtcagtag catcgaccga 780

tacctggctg tgggtccacc catcaagtgc gccaagtgga ggagaccgac gacggccaag 840

atgatcacca tggctgtgtg gggagtctct ctgctgggtc tcttggccat catgatatat 900

gctgggctcc ggagcaacca gtgggggaga agcagctgca ccatcaactg gccaggtgaa 960

tctggggctt ggtacacagg gttcatcacc tacatttca ttttgggggt cctgggtacc 1020

ctcaccatca tctgtctttg ctacctgttc attatcatca aggtgaagtc ctctggaatc 1080

cgagtgggct cctctaagag gaagaagtct gagaagaagg tcacccgaat ggtgtccatc 1140

gtggtggctg tcttcatctt ctgctggctt cctttctaca tattcaacgt tcttccgtc 1200

tccatggcca tcagcccccac cccagccctt aaaggcatgt ttgactttgt ggtgggtcctc 1260

acctatgcta acagctgtgc caacctatc ctatatgcct tcttgtctga caacttcaag 1320

aagagcttc agaatgtcct ctgcttgggtc aaggtagcgc gcacagatga tggggagcgg 1380

agtgacagta agcaggacaa atcccggctg aatgagacca cggagacca gaggaccctc 1440

ctcaatggag acctccaaac cagtatctga actgcttggg ggggtgggaaa gaaccaagcc 1500

atgctctgtc tactggcaat gggctcccta cccacactgg cttcctgcct cccaccctc 1560

acacctggct tctagaatag aggtatgtc agcatgagtc caattcagag aacgggtgtt 1620

gagtcagctt gtctgattga atgataatgt gctaaattga ttacctcccc cttaaagcga 1680

acactgaaat gcaggtagac aattcaaagt ctggagaaga gggatcatgc ctggatatga 1740

tctttagaaa caacaaaaat agaaaaaat aagtatctgt gtgtttgtgt attgaaaact 1800

caatatgtaa tcttgtgttt ttatatgtat acttgatat tccattttat tctctgtata 1860

ggcattacct acgttctgt gtttacatac acaagtagca aattcgagta tgcatagtgt 1920

agatggacat ttgccacaac acactgcccc cagaaatgga cttaccgtga agccaataaa 1980
gttcaagctt cagggatctc tcttgacagg gccttgccaa ggcccaggag ggacttgggc 2040
agtatgttca tgttggtcata tgtttttgta aaaaattgtg aaagtaagat atgtttgtat 2100
tgtttttctt aaagaggaac ctctgataag cttcaagcct cacaacacctt ctacgtctgc 2160
cccttgggga tttgcttcat taatttcagg caagttaggt caatgtaaga agggaaaggg 2220
agaagatatt tgaagaacca gaatgtaaat tcatgtgttt ccacttctca gatatagtca 2280
gagaattatt catttgccca aaaggactta agtggttgtg gtcacccatc attgtattta 2340

tcaagacaaa gccaaacttg ttataagatt gcattttttt cttttcaaat tgcttttagtt 2400
tttcttaggg agctatgagg gggaaaaatc actaacatga aaggcaaaaa atggactatg 2460
attcctgtgg ggaacaatt tcattctctc catcgtgaaa ataagtgaat aagagtgaag 2520
caaaattaca cttttatgag aaaccataaa attgttttta tttttcaggc cagacatagc 2580
ttcctaataa aagaaaatgg aaatgtaatt cgacgactcc tcaaagggga ctttagagga 2640
cttcatacaa agctgggcat taagaaaacc acaatgcatg gccgggcgtg gtggcttaca 2700
cctgtaatcc cagcacttgg ggaggccgag gtgggtggat caccgaggt caggagttag 2760

agaccagcct ggccaacatg gtgaaacccc atcactacta aaaatatgta aattagtcgg 2820
gcgtgggtgc acgtgcctgt aatcctagct gctcgggagg ctgaggcagg agaatacatt 2880
gaacttggga ggtggaggtt gcagtaagct gagattgtgc cactgcactc tagcctgagc 2940
aacaagagca aaactcagtc tcaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa 2996

<210> 121

<211> 369

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 121

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Phe Val Val Cys Ile Ile Gly Leu Cys Gly Asn Thr Leu Val

50 55 60

Ile Tyr Val Ile Leu Arg Tyr Ala Lys Met Lys Thr Ile Thr Asn Ile

65 70 75 80
 Tyr Ile Leu Asn Leu Ala Ile Ala Asp Glu Leu Phe Met Leu Gly Leu

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

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

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

 275 280 285
 Ala Leu Lys Gly Met Phe Asp Phe Val Val Val Leu Thr Tyr Ala Asn
 290 295 300
 Ser Cys Ala Asn Pro Ile Leu Tyr Ala Phe Leu Ser Asp Asn Phe Lys
 305 310 315 320

Lys Ser Phe Gln Asn Val Leu Cys Leu Val Lys Val Ser Gly Thr Asp

325

330

335

Asp Gly Glu Arg Ser Asp Ser Lys Gln Asp Lys Ser Arg Leu Asn Glu

340

345

350

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

355

360

365

Ile

<210> 122

<211> 1245

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 122

cgctctccct tcttctcttg cagagcctga cgcaccccag ggctgccgcc atggagcccc 60

tgttccagc ctccagccc agctggaacg cctcctcccc gggggctgcc tctggaggcg 120

gtgacaacag gacgctggtg gggccggcgc cctcggcagg ggcccgggcg gtgctggtgc 180

ccgtgctgta cctgctggtg tgtgcggccg ggctgggagg gaacacgctg gtcattctacg 240

tgggtgctgc cttcgccaag atgaagaccg tcaccaacat ctacattctc aacctggcag 300

tggccgacgt cctgtacatg ctggggctgc ctttcttgge cagcagaac gccgcgtcct 360

tctggccctt cggccccgtc ctgtgccgcc tggatcatgac gctggacggc gtcaaccagt 420

tcaccagtgt cttctgcctg acagtcata gctggaccg ctacctggca gtggtgcacc 480

cgtgagctc ggcccgtgg cggcccccgc gtgtggccaa gctggcgagc gccgcggcct 540

gggtcctgtc tctgtgcatg tcgtgccgc tcttggtgtt cgcggacgtg caggagggcg 600

gtacctgcaa cgccagctgg ccggagcccc tggggctgtg gggcgccgtc ttcattctct 660

acacggccgt gctgggcttc ttcgcgcgc tcttggtcat ctgcctgtgc tacctgtca 720

tcgtggtgaa ggtgaggcg gcgggcgtgc gcgtgggctg cgtgcggcgg cgctcggagc 780

ggaaggtgac gcgcattggt ttggtggtgg tcttggtgtt tgcgggatgt tggctgcct 840

tcttcaccgt caacatcgtc aacctggccg tggcgctgcc ccaggagccc gcctccgccg 900

gcctctactt cttcgtggtc atcctctcct acgccaacag ctgtgccaac cccgtcctct 960

acggcttctt cttgacaac ttccgccaga gcttcagaa ggttctgtgc ctccgaagg 1020

gctctggtgc caaggacgt gacgccacgg agccgcgtcc agacaggatc cggcagcagc 1080

aggaggccac gccgcccgcg caccgcgcgcg cagccaacgg gcttatgcag accagcaagc 1140
 tgtgagagtg caggcggggg gtgggcggcc ccgtgtcacc cccaggagcg gaggttgac 1200
 tgcggtgacc cccacccatg acctgccagt caggatgctc cccgg 1245

<210> 123

<211> 364

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 123

Met Glu Pro Leu Phe Pro Ala Ser Thr Pro Ser Trp Asn Ala Ser Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Leu Val Cys Ala Ala Gly Leu Gly Gly Asn Thr Leu Val Ile Tyr Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Asn Leu Ala Val Ala Asp Val Leu Tyr Met Leu Gly Leu Pro Phe Leu

85 90 95

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

100 105 110

Arg Leu Val Met Thr Leu Asp Gly Val Asn Gln Phe Thr Ser Val Phe

115 120 125

Cys Leu Thr Val Met Ser Val Asp Arg Tyr Leu Ala Val Val His Pro

130 135 140

Leu Ser Ser Ala Arg Trp Arg Arg Pro Arg Val Ala Lys Leu Ala Ser

145 150 155 160

Ala Ala Ala Trp Val Leu Ser Leu Cys Met Ser Leu Pro Leu Leu Val

165 170 175

Phe Ala Asp Val Gln Glu Gly Gly Thr Cys Asn Ala Ser Trp Pro Glu

180 185 190

Pro Val Gly Leu Trp Gly Ala Val Phe Ile Ile Tyr Thr Ala Val Leu

195 200 205

Gly Phe Phe Ala Pro Leu Leu Val Ile Cys Leu Cys Tyr Leu Leu Ile

210 215 220

Val Val Lys Val Arg Ala Ala Gly Val Arg Val Gly Cys Val Arg Arg

225 230 235 240

Arg Ser Glu Arg Lys Val Thr Arg Met Val Leu Val Val Val Leu Val

245 250 255

Phe Ala Gly Cys Trp Leu Pro Phe Phe Thr Val Asn Ile Val Asn Leu

260 265 270

Ala Val Ala Leu Pro Gln Glu Pro Ala Ser Ala Gly Leu Tyr Phe Phe

275 280 285

Val Val Ile Leu Ser Tyr Ala Asn Ser Cys Ala Asn Pro Val Leu Tyr

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Pro Asp Arg Ile Arg Gln Gln Gln Glu Ala Thr Pro Pro Ala His Arg

340 345 350

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

355 360

<210> 124

<211> 5717

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 124

ggctaccgct cccggttgg cgtcccgcgc gcacttcggc gatggctttt cgcgcgcggc 60

gacggctgcg cctcggtccc cgcggcctcc cgcttcttct ctcgggactc ctgctacctc 120

tgtgccgcgc cttaaccta gacgtggaca gtcttgccga gtactctggc cccgagggaa 180

gttacttcgg cttagccgtg gatttcttcg tgcccagcgc gtcttcccg atgtttcttc 240

tcgtgggagc tcccaaagca aacaccaccc agcctgggat tgtggaagga gggcagggtcc	300
tcaaattgta ctggtcttct acccgccggt gccagccaat tgaatttgat gcaacaggca	360
atagagatta tgccaaggat gatccattgg aatttaagtc ccatcagtgg ttggagcat	420
ctgtgaggtc gaaacaggat aaaattttgg cctgtgcccc attgtacat tggagaactg	480
agatgaaaca ggagcgagag cctgttgga catgcttct tcaagatgga acaaagactg	540
ttgagtatgc tccatgtaga tcacaagata ttgatgctga tggacaggga ttttgtcaag	600
gaggattcag cattgatttt actaaagctg acagagtact tcttggtggt cctggtagct	660
tttattggca aggtcagctt atttcggatc aagtggcaga aatcgtatct aaatacgacc	720
ccaatgttta cagcatcaag tataataacc aattagcaac tcggactgca caagctatct	780
ttgatgacag ctatttgggt tattctgtgg ctgtcggaga tttcaatggt gatggcatag	840
atgactttgt ttcaggagt ccaagagcag caaggacttt gggaatggtt tatatttatg	900
atgggaagaa catgtcctcc ttatacaatt ttactggcga gcagatggct gcatatttcg	960
gattttctgt agctgccact gacattaatg gagatgatta tgcagatgtg tttattggag	1020
cacctctctt catggatcgt ggctctgatg gcaaaactcca agaggtaggg caggctctcag	1080
tgtctctaca gagagcttca ggagacttcc agacgacaaa gctgaatgga tttgaggtct	1140
ttgcacggtt tggcagtgcc atagctcctt tgggagatct ggaccaggat ggtttcaatg	1200
atattgcaat tgctgtcca tatgggggtg aagataaaaa aggaattggt tatatcttca	1260
atggaagatc aacaggcttg aacgcagtcc catctcaaat ccttgaaggg cagtgggctg	1320
ctcgaagcat gccaccaagc tttggctatt caatgaaagg agccacagat atagacaaaa	1380
atggatatcc agacttaatt gtaggagctt ttggtgtaga tcgagctatc ttatacaggg	1440
ccagaccagt tatcactgta aatgctggtc ttgaagtga ccctagcatt ttaaatcaag	1500
acaataaaac ctgctcactg cctggaacag ctctcaaagt ttctgtttt aatgttaggt	1560
tctgcttaaa ggcagatggc aaaggagtac ttcccaggaa acttaatttc cagggtggaac	1620
ttcttttga taaactcaag caaaaggag caattcgacg agcactgttt ctctacagca	1680
ggcccccaag tcactccaag aacatgacta tttcaagggg gggactgatg cagtgtgagg	1740
aattgatagc gtatctgcgg gatgaatctg aatttagaga caaactcact ccaattacta	1800
tttttatgga atatcggttg gattatagaa cagctgctga tacaacaggc ttgcaacca	1860
ttcttaacca gttcacgct gctaacattt gtcgacaggc tcacattcta cttgactgtg	1920
gigaagacaa tgtctgtaaa cccaagctgg aagtttctgt agatagtgat caaaagaaga	1980
tctatattgg ggatgacaac cctctgacat tgattgttaa ggctcagaat caaggagaag	2040
gtgcctacga agctgagctc atcgtttcca ttccactgca ggctgatttc atcggggttg	2100

tccgaaacaa tgaagcctta gcaagacttt cctgtgcatt taagacagaa aaccaaactc 2160
gccaggtggt atgtgacctt ggaaacccaa tgaaggctgg aactcaactc ttagctggtc 2220
ttcgtttcag tgtgcaccag cagtcagaga tggatacttc tgtgaaattt gacttacaaa 2280
tccaaagctc aaatctatit gacaaagtaa gcccagttgt atctcacaaa gttgatcttg 2340

ctgttttagc tgcagttgag ataagaggag tctcgagtcc tgatcatatc tttcttcga 2400
ttccaaactg ggagcacaag gagaacctg agactgaaga agatgttggg ccagttgttc 2460
agcacatcta tgagctgaga aacaatggtc caagttcatt cagcaaggca atgctccatc 2520
ttcagtgccc ttacaaatat aataataaca ctctgttgta tacccttcat tatgatattg 2580
atggaccaat gaactgcaat tcagatatgg agatcaaccc ttgagaattt aagatctcat 2640
ctttgcaaac aactgaaaag aatgacacgg ttgccgggca aggtgagcgg gaccatctca 2700
tcactaagcg ggatcttgcc ctcaagtgaag gagatatcca cactttgggt tgtggagttg 2760

ctcagtgctt gaagattgtc tgccaagttg ggagattaga cagaggaaag agtgcaatct 2820
tgtacgtaaa gtcattactg tggactgaga cttttatgaa taaagaaaat cagaatcatt 2880
cctattctct gaagtegtct gcttcattta atgtcataga gtttccttat aagaatcttc 2940
caattgagga tatcaccaac tccacattgg ttaccactaa tgtcacctgg ggcatcagc 3000
cagcgcccat gccgtgtcct gtgtgggtga tcatttttagc agttctagca ggattgttgc 3060
tactggctgt ttgtgtattt gtaatgtaca ggatgggctt ttttaaacgg gtccggccac 3120
ctcaagaaga acaagaaaagg gagcagcttc aacctcatga aaatgggtgaa ggaaactcag 3180

aaacttaact gcagttttta agttatgcta catcttgacc cactagaatt agcaacttta 3240
ttatagattt aaactttctt catgaggagt aaaaatccaa ggctttactg ctgatagtgc 3300
taattggcat taaccacaaa atgagaatta tatttgtaaa ccttctcctt ataaataagt 3360
tcagacatac atttaataac ataggggtgac ttgtgttttt aggtatttaa ataataaaat 3420
ttcaagggat agtttttatt caatgtatat aagacaggta gtgcctgatt tactacttta 3480
tataaaatag tacctccttc agttactgtt tctgatttaa tgtacggaac tttatttgtt 3540
gttgttgttg ttgttgttgt tgttgtttta aagcagtcga aatttgacc ttagcaatca 3600

tgtcttttgt ataggtactt aatgtaata catattacac tacagtttac ttttcagaat 3660
actaaagact ttataactgc atgaacttgg atttttttta tcactcatat ggtagaattt 3720
tataaacaca tacatgatac catccaaatt ctgtctttta ataacaaagg tacaatattt 3780
tgttttagta tgaaaatctg gtagatccta ttacattctt gtttatatta aatccacaat 3840
attttattac atttttaact tgtataaatt ttaggtcaaa tccttcaagc caacctatac 3900
taaaaattag ttccataatc acaaatggct cttttgtgta attgtttaat ttcacctgaa 3960

tatcataatg cttaaagcca tatggagttg gaaattatit ccaaagcata tttattccat 4020

tgtttttagtc tggtatttta cagtataaaa aaagcatitit attaaaatac tgtgtagttc 4080

tttgagatag ttgcttatgc atatagtaag tattacattc ttagagtaga gcagagttit 4140

tagtttagtat taatttatit tctccattc atgtactitit ccttatatit ccaaaactgt 4200

tactgagaat gggtaagat cagttagaaa tctttacagt tgacaggaac ctggaccctt 4260

tacccaact ttatgagtaa tgcttggaat aaaaaactct taaggcaact cactgattta 4320

cttctagcaa tagcatgatg ttacaggaat attacctctg tttaaagcaag gtaatgtgta 4380

aaatcagtct cggctgtcag aataacttct aaaaggtatt tttataagca gttcaagtta 4440

ctgaaaacct tttaaactt tctgaagtgc gttagtataa attacttttc taggattatt 4500

aataaaagcc acatagggtg caagttgtag ttttatatgg ctctgtagag tggagaacct 4560

tctagaggaa tatatgatit attcacagt cctcaaggcc tgggatgat gatcagttat 4620

acctatitit gtgcaattac atcatgttgc acattagaaa tggagagttt aatagctctt 4680

taactgctgt cctcattagg taatgataaa ttttccctt aaataattga ctattttgct 4740

gtgttttaaa aatgattgaa atttatcttg ccatactca taatttcag cacaagtga 4800

ctgagctaatt cttagaata tttcgtaaa ataggagcac atttagttga ggtatacaag 4860

gtaggactct agacaaaacc ttctatttta gctttagtga atttcaaag taatgggtct 4920

tggagtatag atttttatta gtagcttgaa agagcttaat catatgcagt aagtattitit 4980

attaccaata aatttaaaa ttttaagaa aaatattitit atcctagggc caagtgttgc 5040

ctgccacaa tcagtaagtt agtctataac aaattttacc ctaacagttt taccacctag 5100

caacagtcatt ttctgaaaat atgttggaata gaaagtcact ctttggcaaa agtgttagaa 5160

tttgcttttg tgccatctat tcttttatg gcatctatct tgaaagtaat cttgtattgg 5220

agattgaaag atgctgtaat ttagaaatta acatgatatc ttaaattacc tttatgaaat 5280

atagttttgt ataatagcat agattttcct tcaaaaaatg aacatttata tatctacaaa 5340

aatatggaga agagcaattt gaaagcctac tttctgaaga aaatgggtggg attttttitit 5400

atcatgatta aatatcaaaa aattgcccta tgaaaactit aaatctctaa aacatttgaa 5460

atactacat atttgtgatt tattgagaat aaaaatccat tttgaaatgt aaaattitit 5520

tgatctgatt cagttttaag aaaacatgaa tgaactagaa gatattaaaa acatttgaca 5580

ttggtaagaa atattgatac tgatattgat ttttatatag gtatttatit cagaattgat 5640

attttgagaa aaatacatgt gagtcatitit ttctgtttct cttttctctt aacgattatc 5700

actgtaattc tgaatct

5717

<210> 125

<211> 1048

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 125

Met Ala Phe Pro Pro Arg Arg Arg Leu Arg Leu Gly Pro Arg Gly Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Phe Gly Phe Ala Val Asp Phe Phe Val Pro Ser Ala Ser Ser Arg Met

50 55 60

Phe Leu Leu Val Gly Ala Pro Lys Ala Asn Thr Thr Gln Pro Gly Ile

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Gln Pro Ile Glu Phe Asp Ala Thr Gly Asn Arg Asp Tyr Ala Lys

100 105 110

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

115 120 125

Arg Ser Lys Gln Asp Lys Ile Leu Ala Cys Ala Pro Leu Tyr His Trp

130 135 140

Arg Thr Glu Met Lys Gln Glu Arg Glu Pro Val Gly Thr Cys Phe Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

Ile Asp Ala Asp Gly Gln Gly Phe Cys Gln Gly Gly Phe Ser Ile Asp

180 185 190

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

195 200 205

Trp Gln Gly Gln Leu Ile Ser Asp Gln Val Ala Glu Ile Val Ser Lys
210 215 220

Tyr Asp Pro Asn Val Tyr Ser Ile Lys Tyr Asn Asn Gln Leu Ala Thr
225 230 235 240

Arg Thr Ala Gln Ala Ile Phe Asp Asp Ser Tyr Leu Gly Tyr Ser Val
245 250 255

Ala Val Gly Asp Phe Asn Gly Asp Gly Ile Asp Asp Phe Val Ser Gly
260 265 270

Val Pro Arg Ala Ala Arg Thr Leu Gly Met Val Tyr Ile Tyr Asp Gly
275 280 285

Lys Asn Met Ser Ser Leu Tyr Asn Phe Thr Gly Glu Gln Met Ala Ala
290 295 300

Tyr Phe Gly Phe Ser Val Ala Ala Thr Asp Ile Asn Gly Asp Asp Tyr
305 310 315 320

Ala Asp Val Phe Ile Gly Ala Pro Leu Phe Met Asp Arg Gly Ser Asp
325 330 335

Gly Lys Leu Gln Glu Val Gly Gln Val Ser Val Ser Leu Gln Arg Ala
340 345 350

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

Arg Phe Gly Ser Ala Ile Ala Pro Leu Gly Asp Leu Asp Gln Asp Gly
370 375 380

Phe Asn Asp Ile Ala Ile Ala Ala Pro Tyr Gly Gly Glu Asp Lys Lys
385 390 395 400

Gly Ile Val Tyr Ile Phe Asn Gly Arg Ser Thr Gly Leu Asn Ala Val
405 410 415

Pro Ser Gln Ile Leu Glu Gly Gln Trp Ala Ala Arg Ser Met Pro Pro
420 425 430

Ser Phe Gly Tyr Ser Met Lys Gly Ala Thr Asp Ile Asp Lys Asn Gly
435 440 445

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

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

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

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

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

 Asn Asn Glu Ala Leu Ala Arg Leu Ser Cys Ala Phe Lys Thr Glu Asn
 690 695 700

Gln Thr Arg Gln Val Val Cys Asp Leu Gly Asn Pro Met Lys Ala Gly
705 710 715 720

Thr Gln Leu Leu Ala Gly Leu Arg Phe Ser Val His Gln Gln Ser Glu
725 730 735

Met Asp Thr Ser Val Lys Phe Asp Leu Gln Ile Gln Ser Ser Asn Leu
740 745 750

Phe Asp Lys Val Ser Pro Val Val Ser His Lys Val Asp Leu Ala Val
755 760 765

Leu Ala Ala Val Glu Ile Arg Gly Val Ser Ser Pro Asp His Ile Phe
770 775 780

Leu Pro Ile Pro Asn Trp Glu His Lys Glu Asn Pro Glu Thr Glu Glu
785 790 795 800

Asp Val Gly Pro Val Val Gln His Ile Tyr Glu Leu Arg Asn Asn Gly
805 810 815

Pro Ser Ser Phe Ser Lys Ala Met Leu His Leu Gln Trp Pro Tyr Lys
820 825 830

Tyr Asn Asn Asn Thr Leu Leu Tyr Ile Leu His Tyr Asp Ile Asp Gly
835 840 845

Pro Met Asn Cys Thr Ser Asp Met Glu Ile Asn Pro Leu Arg Ile Lys
850 855 860

Ile Ser Ser Leu Gln Thr Thr Glu Lys Asn Asp Thr Val Ala Gly Gln
865 870 875 880

Gly Glu Arg Asp His Leu Ile Thr Lys Arg Asp Leu Ala Leu Ser Glu
885 890 895

Gly Asp Ile His Thr Leu Gly Cys Gly Val Ala Gln Cys Leu Lys Ile
900 905 910

Val Cys Gln Val Gly Arg Leu Asp Arg Gly Lys Ser Ala Ile Leu Tyr
915 920 925

Val Lys Ser Leu Leu Trp Thr Glu Thr Phe Met Asn Lys Glu Asn Gln
930 935 940

Asn His Ser Tyr Ser Leu Lys Ser Ser Ala Ser Phe Asn Val Ile Glu

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

Ala Val Leu Val Phe Val Met Tyr Arg Met Gly Phe Phe Lys Arg
 1010 1015 1020
Val Arg Pro Pro Gln Glu Glu Gln Glu Arg Glu Gln Leu Gln Pro
 1025 1030 1035
His Glu Asn Gly Glu Gly Asn Ser Glu Thr
 1040 1045

<210> 126

<211> 2397

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 126

gcaagaactg aaacgaatgg ggattgaact gctttgcctg ttttttctat ttctaggaag 60
gaatgatcac gtacaagggtg gctgtgccct gggagggtgca gaaacctgtg aagactgcct 120

gcttattgga cctcagtgtg cctgggtgtgc tcaggagaat ttactcatc catctggagt 180
tggcgaaagg tgtgataccc cagcaaacct tttagctaaa ggatgtcaat taaacttcat 240
cgaaaacctt gtctcccaag tagaaatact taaaaataag cctctcagt taggcagaca 300
gaaaaatagt tctgacattg ttcagattgc gcctcaaagc ttgatcctta agttgagacc 360
aggtggtgcg cagactctgc aggtgcatgt ccgccagact gaggactacc cgggtgattt 420
gtattacctc atggacctct ccgcctccat ggatgacgac ctcaacacaa taaaggagct 480
gggctcccgg ctttccaaag agatgtctaa attaaccagc aactttagac tgggcttcgg 540

atcttttgtg gaaaaacctg tatccctttt cgtgaaaaca acaccagaag aaattgccaa 600
cccttgacgt agtattccat acttctgttt acctacattt ggattcaagc acattttgcc 660
attgacaaat gatgctgaaa gattcaatga aattgtgaag aatcagaaaa tttctgctaa 720
tattgacaca cccgaagggtg gatttgatgc aattatgcaa gctgctgtgt gtaaggaaaa 780
aattggctgg cggaatgact cctccacct cctggtcttt gtgagtgtg ctgattctca 840

ttttggaatg gacagcaaac tagcaggcat cgtcattcct aatgacgggc tctgtcactt 900
 ggacagcaag aatgaatact ccatgtcaac tgtcttggaa tatccaacaa ttggacaact 960

 cattgataaa ctggtacaaa acaacgtgtt attgatcttc gctgtaacce aagaacaagt 1020
 tcatttataat gagaattacg caaaacttat tcttggagct acagtaggtc tacttcagaa 1080
 ggactccgga aacattctcc agctgatcat ctgagcttat gaagaactgc ggtctgaggt 1140
 ggaactggaa gtattaggag acaactgaagg actcaacttg tcatttacag ccatctgtaa 1200
 caacggtacc ctctccaac accaaaagaa atgctctcac atgaaagtgg gagacacagc 1260
 ttccttcagc gtgactgtga atatcccaca ctgcgagaga agaagcaggc acattatcat 1320
 aaagcctgtg gggctggggg atgccctgga attacttgtc agcccagaat gcaactgcga 1380

 ctgtcagaaa gaagtgaag tgaacagctc caaatgtcac cacgggaacg gctctttcca 1440
 gtgtggggtg tgtgcctgcc accctggcca catggggcct cgctgtgagt gtggcgagga 1500
 catgtcgagc acagattcct gcaaggaggc cccagatcat cctcctgca gcggaagggg 1560
 tgactgctac tgtgggcagt gtatctgcca ctgtctccc tatggaaaca tttatgggcc 1620
 ttattgccag tgtgacaatt tctctgcgt gagacacaaa gggtgctct gcggaggtaa 1680
 cggcgactgt gactgtggtg aatgtgtgtg caggagcggc tggactggcg agtactgcaa 1740
 ctgcaccacc agcacggact cctgcgtctc tgaagatgga gtgctctgca gcgggcgcgg 1800

 ggactgtgtt tgggcaagt gtgtttgcac aaacctgga gcctcaggac caacctgtga 1860
 acgatgtcct acctgtgtg acccctgtaa ctctaaacgg agctgcattg agtgccacct 1920
 gtcagcagct ggccaagccc gagaagaatg tgtggacaag tgcaactag ctggtcgcac 1980
 catcagtga gaagaagatt tctcaaagga tggttctgtt tctgctctc tgcaaggaga 2040
 aaatgaatgt cttattacat tcttaataac tacagataat gaggggaaaa ccatcattca 2100
 cagcatcaat gaaaaagatt gtccgaagcc tccaaacatt cccatgatca tgttaggggt 2160
 ttccttggtt attcttctca tcgggttgtt cctactgtgc atctggaagc tactggtgtc 2220

 atttcatgat cgtaaagaag ttgccaaatt tgaagcagaa cgatcaaaag ccaagtggca 2280
 aacgggaacc aatccactct acagaggatc cacaagtact tttaaaaatg taacttataa 2340
 acacagggaa aaacaaaagg tagaccttc cacagattgc tagaactact ttatgca 2397

 <210> 127
 <211> 788
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 127

Met Gly Ile Glu Leu Leu Cys Leu Phe Phe Leu Phe Leu Gly Arg Asn
1 5 10 15
Asp His Val Gln Gly Gly Cys Ala Leu Gly Gly Ala Glu Thr Cys Glu
20 25 30
Asp Cys Leu Leu Ile Gly Pro Gln Cys Ala Trp Cys Ala Gln Glu Asn
35 40 45
Phe Thr His Pro Ser Gly Val Gly Glu Arg Cys Asp Thr Pro Ala Asn
50 55 60
Leu Leu Ala Lys Gly Cys Gln Leu Asn Phe Ile Glu Asn Pro Val Ser
65 70 75 80
Gln Val Glu Ile Leu Lys Asn Lys Pro Leu Ser Val Gly Arg Gln Lys
85 90 95
Asn Ser Ser Asp Ile Val Gln Ile Ala Pro Gln Ser Leu Ile Leu Lys
100 105 110
Leu Arg Pro Gly Gly Ala Gln Thr Leu Gln Val His Val Arg Gln Thr
115 120 125
Glu Asp Tyr Pro Val Asp Leu Tyr Tyr Leu Met Asp Leu Ser Ala Ser
130 135 140
Met Asp Asp Asp Leu Asn Thr Ile Lys Glu Leu Gly Ser Arg Leu Ser
145 150 155 160
Lys Glu Met Ser Lys Leu Thr Ser Asn Phe Arg Leu Gly Phe Gly Ser
165 170 175
Phe Val Glu Lys Pro Val Ser Pro Phe Val Lys Thr Thr Pro Glu Glu
180 185 190
Ile Ala Asn Pro Cys Ser Ser Ile Pro Tyr Phe Cys Leu Pro Thr Phe
195 200 205
Gly Phe Lys His Ile Leu Pro Leu Thr Asn Asp Ala Glu Arg Phe Asn
210 215 220
Glu Ile Val Lys Asn Gln Lys Ile Ser Ala Asn Ile Asp Thr Pro Glu
225 230 235 240
Gly Gly Phe Asp Ala Ile Met Gln Ala Ala Val Cys Lys Glu Lys Ile

245	250	255
Gly Trp Arg Asn Asp Ser Leu His Leu Leu Val Phe Val Ser Asp Ala		
260	265	270
Asp Ser His Phe Gly Met Asp Ser Lys Leu Ala Gly Ile Val Ile Pro		
275	280	285
Asn Asp Gly Leu Cys His Leu Asp Ser Lys Asn Glu Tyr Ser Met Ser		
290	295	300
Thr Val Leu Glu Tyr Pro Thr Ile Gly Gln Leu Ile Asp Lys Leu Val		
305	310	315
Gln Asn Asn Val Leu Leu Ile Phe Ala Val Thr Gln Glu Gln Val His		
325	330	335
Leu Tyr Glu Asn Tyr Ala Lys Leu Ile Pro Gly Ala Thr Val Gly Leu		
340	345	350
Leu Gln Lys Asp Ser Gly Asn Ile Leu Gln Leu Ile Ile Ser Ala Tyr		
355	360	365
Glu Glu Leu Arg Ser Glu Val Glu Leu Glu Val Leu Gly Asp Thr Glu		
370	375	380
Gly Leu Asn Leu Ser Phe Thr Ala Ile Cys Asn Asn Gly Thr Leu Phe		
385	390	395
Gln His Gln Lys Lys Cys Ser His Met Lys Val Gly Asp Thr Ala Ser		
405	410	415
Phe Ser Val Thr Val Asn Ile Pro His Cys Glu Arg Arg Ser Arg His		
420	425	430
Ile Ile Ile Lys Pro Val Gly Leu Gly Asp Ala Leu Glu Leu Leu Val		
435	440	445
Ser Pro Glu Cys Asn Cys Asp Cys Gln Lys Glu Val Glu Val Asn Ser		
450	455	460
Ser Lys Cys His His Gly Asn Gly Ser Phe Gln Cys Gly Val Cys Ala		
465	470	475
Cys His Pro Gly His Met Gly Pro Arg Cys Glu Cys Gly Glu Asp Met		
485	490	495

Leu Ser Thr Asp Ser Cys Lys Glu Ala Pro Asp His Pro Ser Cys Ser
 500 505 510
 Gly Arg Gly Asp Cys Tyr Cys Gly Gln Cys Ile Cys His Leu Ser Pro
 515 520 525
 Tyr Gly Asn Ile Tyr Gly Pro Tyr Cys Gln Cys Asp Asn Phe Ser Cys
 530 535 540

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

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

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

 His Asp Arg Lys Glu Val Ala Lys Phe Glu Ala Glu Arg Ser Lys Ala

740	745	750	
Lys Trp Gln Thr Gly Thr Asn Pro Leu Tyr Arg Gly Ser Thr Ser Thr			
755	760	765	
Phe Lys Asn Val Thr Tyr Lys His Arg Glu Lys Gln Lys Val Asp Leu			
770	775	780	
Ser Thr Asp Cys			
785			
<210> 128			
<211> 3036			
<212> DNA			
<213> Homo sapiens			
<400> 128			
cgaccagcag accagacagt cacagcagcc ttgacaaaac gttcctggaa ctcaagcact	60		
tctccacaga ggaggacaga gcagacagca gagaccatgg agtctccctc ggccctccc	120		
cacagatggt gcatccctcg gcagaggctc ctgctcacag cctcacttct aaccttctgg	180		
aaccgcccc cactgcca gctcactatt gaatccacgc cgttcaatgt cgcagagggg	240		
aaggaggtgc ttctacttgt ccacaatctg cccagcctc ttttggcta cagctggtac	300		
aaaggtgaaa gagtggatgg caaccgtcaa attataggat atgtaatagg aactcaaca	360		
gctaccccag ggcccgata cagtggctga gagataatat accccaatgc atccctgctg	420		
atccagaaca tcattcagaa tgacacagga ttctacaccc tacacgtcat aaagtcagat	480		
cttgtgaatg aagaagcaac tggccagttc cgggtatacc cggagctgcc caagccctcc	540		
atctccagca acaactcaa acccgtggag gacaaggatg ctgtggcctt cacctgtgaa	600		
cctgagactc aggacgcaac ctacctgtgg tgggtaaaca atcagagcct cccggtcagt	660		
cccaggtgc agctgtccaa tggcaacagg accctcactc tattcaatgt cacaagaaat	720		
gacacagcaa gctacaaatg tgaaaccag aaccagtgta gtgccaggcg cagtgtatca	780		
gtcatcctga atgtcctcta tggcccgat gccccacca tttccctct aaacacatct	840		
tacagatcag gggaaaatct gaacctctcc tgccatgcag cctctaacc acctgcacag	900		
tactcttggg ttgtcaatgg gactttccag caatccaccc aagagctctt tatccccaac	960		
atcactgtga ataatagtg atcctatacg tgccaagccc ataactcaga cactggcctc	1020		
aataggacca cagtcacgac gatcacagtc tatgcagagc caccctaaacc ctctatcacc	1080		
agcaacaact ccaaccccg ggaggatgag gatgctgtag ccttaacctg tgaacctgag	1140		
attcagaaca caacctacct gtgggtgggta aataatcaga gcctcccggt cagtcccagg	1200		

ctgcagctgt ccaatgacaa caggaccctc actctactca gtgtcacaag gaatgatgta 1260
ggaccctatg agtgtggaat ccagaacgaa ttaagtgttg accacagcga cccagtcac 1320

ctgaatgtcc tctatggccc agacgacccc accatttccc cctcatacac ctattaccgt 1380
ccaggggtga acctcagcct ctcttgccat gcagcctcta acccacctgc acagtattct 1440
tggctgattg atgggaacat ccagcaacac acacaagagc tctttatctc caacatcact 1500
gagaagaaca ggggactcta tacctgccag gccaataact cagccagtgg ccacagcagg 1560
actacagtca agacaatcac agtctctgcg gagctgcca agccctccat ctccagcaac 1620
aactccaaac ccgtggagga caaggatgct gtggccttca cctgtgaacc tgaggctcag 1680
aacacaacct acctgtggtg ggtaaatggt cagagcctcc cagtcagtcc caggctgcag 1740

ctgtccaatg gcaacaggac cctcactcta ttcaatgtca caagaaatga cgcaagagcc 1800
tatgtatgtg gaatccagaa ctcagtgagt gcaaaccgca gtgaccagc caccctggat 1860
gtcctctatg ggccggacac ccccatcatt tccccccag actcgtctta cctttcgga 1920
gcgaacctca acctctcctg ccaactggcc tctaaccat ccccgagta ttcttgccgt 1980
atcaatggga taccgcagca acacacacaa gttctcttta tcgcaaaat cagccaaat 2040
aatacggga cctatgcctg tttgtctct aacttggtta ctggccgcaa taattccata 2100
gtcaagagca tcacagtctc tgcacttgga acttctcctg gtctctcagc tggggccact 2160

gtcggcatca tgattggagt gctggttggg gttgctctga tatagcagcc ctggtgtagt 2220
ttcttctatt caggaagact gacagttgtt ttgcttcttc cttaaagcat ttgcaacagc 2280
tacagtctaa aattgcttct ttaccaagga tatttacaga aaagactctg accagagatc 2340
gagaccatcc tagccaacat cgtgaaaccc catctctact aaaaatacaa aaatgagctg 2400
ggcttggtgg cgccacactg tagtccagc tactcgggag gctgaggcag gagaatcgct 2460
tgaaccggg aggtggagat tgcagtgagc ccagatcgca ccaactgcact ccagtctggc 2520
aacagagcaa gactccatct caaaaagaaa agaaaagaag actctgacct gtactcttga 2580

atacaagttt ctgataccac tgcactgtct gagaatttcc aaaacttta tgaactaact 2640
gacagcttca tgaactgtc caccaagatc aagcagagaa aataattaat ttcattggac 2700
taaatgaact aatgaggata atattttcat aattttttat ttgaaatttt gctgattctt 2760
taaatgtctt gtttccaga ttccaggaaa cttttttct ttttaagctat ccacagetta 2820
cagcaatttg ataaaatata cttttgtgaa caaaaattga gacatttaca ttttctccct 2880
atgtggtcgc tccagacttg ggaaactatt catgaatatt tatattgtat ggtaatatag 2940

ttattgcaca agttcaataa aaatctgctc ttgtatgac agaatacatt tgaaaacatt 3000

ggttatatta ccaagacttt gactagaatg tcgtat 3036

<210> 129

<211> 702

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 129

Met Glu Ser Pro Ser Ala Pro Pro His Arg Trp Cys Ile Pro Trp Gln

1 5 10 15

Arg Leu Leu Leu Thr Ala Ser Leu Leu Thr Phe Trp Asn Pro Pro Thr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Val Gly Ile Met Ile Gly Val Leu Val Gly Val Ala Leu Ile

690

695

700

<210> 130

<211> 90

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 130

ttggctttgg tcttcaagta gccaaagcga tgaaatatct tgcaagcaaa aagtttgtcc 60

acagagactt ggctgcaaga aactgtatgt 90

<210> 131

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 131

Lys Ala Met Lys Tyr Leu Ala Ser Lys Lys Phe Val His Arg Asp Leu

1

5

10

15

Ala Ala Arg Asn Cys Met

20

<210> 132

<211> 1804

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 132

cgctccacct ctcaagcagc cagcgctgc ctgaatctgt tctgccccct cccacccat 60

ttcaccacca ccatgacacc gggcaccag tctctttct tctgtgtgt gctctcaca 120

gtgcttacag ttgttacagg ttctggatcat gcaagctcta cccaggtgg agaaaaggag 180

acttcggcta ccagagaag ttcagtgcc agctctactg agaagaatgc tgtgagtatg 240

accagcagcg tactctccag ccacagcccc ggttcaggt cctccaccac tcaggacag 300

gatgtcactc tggccccggc cacggaacca gcttcagggt cagctgccac ctggggacag 360

gatgtcacct cgggtccagt caccaggcca gccctgggct ccaccacccc gccagccac 420

gatgtcacct cagccccgga caacaagcca gccccgggct ccaccgcccc cccagccac 480

ggtgtcacct cggccccgga caccaggccg gccccgggct ccaccgcccc cccagccat 540

ggtgtcacct cggccccgga caacaggccc gccttgggct ccaccgcccc tccagtccac 600

aatgtcacct cggcctcagg ctctgcatca ggctcagctt ctactctggt gcacaacggc 660
acctctgccca gggtaccac aacccagcc agcaagagca ctccattctc aattcccage 720
caccactctg atactcctac cacccttgcc agccatagca ccaagactga tgccagtagc 780

actcaccata gcacggtacc tctctcacc tctccaatc acagcacttc tccccagttg 840
tctactgggg tctctttctt tttctgtct tttcacattt caaacctcca gtttaattcc 900
tctctggaag atcccagcac cgactactac caagagctgc agagagacat ttctgaaatg 960
tttttgaga ttataaaca aggggggttt ctgggcctct ccaatattaa gttcaggcca 1020
ggatctgtgg tggtaacaatt gactctggcc ttccgagaag gtaccatcaa tgtccacgac 1080
gtggagacac agttcaatca gtataaaacg gaagcagcct ctcgatataa cctgacgac 1140
tcagacgtca gcgtgagtga tgtgccattt cctttctctg cccagtctgg ggctgggggtg 1200

ccaggtctggg gcacgcgct gctggtgctg gtctgtgttc tggttgcgt ggccattgtc 1260
tatctcattg ccttggctgt ctgtcagtgc cgccgaaaga actacgggca gctggacatc 1320
tttccagccc gggataccta ccatcctatg agcgagtacc ccacctacca cacccatggg 1380
cgctatgtgc cccctagcag taccgatcgt agcccctatg agaagggttc tgcagtaat 1440
ggtggcagca gcctctctta cacaaccca gcagtggcag ccacttctgc caactttag 1500
gggcacgtcg cccgtgagc tgagtggcca gccagtcca ttccactcca ctcaggttct 1560
tcagggccag agcccctgca ccctgtttgg gctggtgagc tgggagttca ggtgggctgc 1620

tcacaccgtc cttcagagc cccaccaatt tctcgacac ttctcagtgt gtggaagctc 1680
atgtgggccc ctgaggetca tgccctgggaa gtgttgtgtt gggggctccc aggaggactg 1740
gcccagagag cctgagata gcggggatcc tgaactggac tgaataaaac gtggtctccc 1800
actg 1804

<210> 133

<211> 475

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 133

Met Thr Pro Gly Thr Gln Ser Pro Phe Phe Leu Leu Leu Leu Thr

1 5 10 15

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

20

25

30

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

35 40 45
 Thr Glu Lys Asn Ala Val Ser Met Thr Ser Ser Val Leu Ser Ser His
 50 55 60
 Ser Pro Gly Ser Gly Ser Ser Thr Thr Gln Gly Gln Asp Val Thr Leu
 65 70 75 80
 Ala Pro Ala Thr Glu Pro Ala Ser Gly Ser Ala Ala Thr Trp Gly Gln

 85 90 95
 Asp Val Thr Ser Val Pro Val Thr Arg Pro Ala Leu Gly Ser Thr Thr
 100 105 110
 Pro Pro Ala His Asp Val Thr Ser Ala Pro Asp Asn Lys Pro Ala Pro
 115 120 125
 Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr
 130 135 140
 Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser

 145 150 155 160
 Ala Pro Asp Asn Arg Pro Ala Leu Gly Ser Thr Ala Pro Pro Val His
 165 170 175
 Asn Val Thr Ser Ala Ser Gly Ser Ala Ser Gly Ser Ala Ser Thr Leu
 180 185 190
 Val His Asn Gly Thr Ser Ala Arg Ala Thr Thr Thr Pro Ala Ser Lys
 195 200 205
 Ser Thr Pro Phe Ser Ile Pro Ser His His Ser Asp Thr Pro Thr Thr

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

 275 280 285

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

<210> 134

<211> 1552

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 134

gccccgtacac accgtgtgct gggacacccc acagtcagcc gcatggctcc cctgtgcccc	60
agccccctggc tcctctgttt gatcccgcc cctgtccag gcctcactgt gcaactgctg	120
ctgtcactgc tgcttctgat gcctgtccat cccagaggt tgccccggat gcaggaggat	180

tcccccttgg gaggaggctc ttctggggaa gatgaccac tgggcgagga ggatctgccc 240
 agtgaagagg attcaccag agaggaggat cccccggag aggaggatct acctggagag 300
 gaggatctac ctggagagga ggatctacct gaagttaagc ctaaatacaga agaagagggc 360

tccctgaagt tagaggatct acctactgtt gaggctcctg gagatcctca agaaccacag 420
 aataatgccc acagggacaa agaaggggat gaccagagtc attggcgcta tggaggcgac 480
 ccgccctggc cccgggtgtc cccagcctgc gcgggcccgt tccagtcccc ggtggatata 540
 cgccccacgc tgcgccttt ctgcccggcc ctgcgcccc tggaactcct gggttccag 600
 ctcccgcgc tcccagaact gcgcctgcgc aacaatggcc acagtgtgca actgaccctg 660
 cctcctgggc tagagatggc tctgggtccc gggcgggagt accgggtct gcagctgcat 720
 ctgcactggg gggctgcagg tcgtccgggc tcggagcaca ctgtggaagg ccaccgtttc 780

cctgccgaga tccacgtggt tcacctcagc accgcctttg ccagagttga cgaggccttg 840
 gggcgcccgg gaggcctggc cgtgttggcc gcctttctgg aggagggccc ggaagaaaac 900
 agtgcctatg agcagttgct gtctcgcttg gaagaaatcg ctgaggaagg ctcagagact 960
 caggtccag gactggacat atctgcactc ctgccctctg acttcagccg ctacttccaa 1020
 tatgaggggt ctctgactac accgcctgt gccaggggtg tcactctggac tgtgtttaac 1080
 cagacagtga tctgagtgta taagcagctc cacaccctct ctgacaccct gtggggacct 1140
 ggtgactctc ggctacagct gaacttcga gcgacgcagc ctttgaatgg gcgagtgatt 1200

gaggcctcct tccctgctgg agtggacagc agtcctcggg ctgctgagcc agtccagctg 1260
 aattcctgcc tggtctgctg tgacatccta gccctggttt ttggcctcct ttttctgtc 1320
 accagcgtcg cgttccttgt gcagatgaga aggcagcaca gaaggggaac caaagggggt 1380
 gtgagctacc gccagcaga ggtagccgag actggagcct agaggctgga tcttgagaaa 1440
 tgtgagaagc cagccagagg catctgaggg ggagccggtg actgtcctgt cctgtcatt 1500
 atgccacttc ctttaactg ccaagaaatt ttttaaata aatatttata at 1552

<210> 135

<211> 459

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400

> 135

Met Ala Pro Leu Cys Pro Ser Pro Trp Leu Pro Leu Leu Ile Pro Ala

1 5 10 15

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

20	25	30
Met Pro Val His Pro Gln Arg Leu Pro Arg Met Gln Glu Asp Ser Pro		
35	40	45
Leu Gly Gly Gly Ser Ser Gly Glu Asp Asp Pro Leu Gly Glu Glu Asp		
50	55	60
Leu Pro Ser Glu Glu Asp Ser Pro Arg Glu Glu Asp Pro Pro Gly Glu		
65	70	75
Glu Asp Leu Pro Gly Glu Glu Asp Leu Pro Gly Glu Glu Asp Leu Pro		
85	90	95
Glu Val Lys Pro Lys Ser Glu Glu Glu Gly Ser Leu Lys Leu Glu Asp		
100	105	110
Leu Pro Thr Val Glu Ala Pro Gly Asp Pro Gln Glu Pro Gln Asn Asn		
115	120	125
Ala His Arg Asp Lys Glu Gly Asp Asp Gln Ser His Trp Arg Tyr Gly		
130	135	140
Gly Asp Pro Pro Trp Pro Arg Val Ser Pro Ala Cys Ala Gly Arg Phe		
145	150	155
Gln Ser Pro Val Asp Ile Arg Pro Gln Leu Ala Ala Phe Cys Pro Ala		
165	170	175
Leu Arg Pro Leu Glu Leu Leu Gly Phe Gln Leu Pro Pro Leu Pro Glu		
180	185	190
Leu Arg Leu Arg Asn Asn Gly His Ser Val Gln Leu Thr Leu Pro Pro		
195	200	205
Gly Leu Glu Met Ala Leu Gly Pro Gly Arg Glu Tyr Arg Ala Leu Gln		
210	215	220
Leu His Leu His Trp Gly Ala Ala Gly Arg Pro Gly Ser Glu His Thr		
225	230	235
Val Glu Gly His Arg Phe Pro Ala Glu Ile His Val Val His Leu Ser		
245	250	255
Thr Ala Phe Ala Arg Val Asp Glu Ala Leu Gly Arg Pro Gly Gly Leu		
260	265	270

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

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

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

Tyr Arg Pro Ala Glu Val Ala Glu Thr Gly Ala
 450 455

<210> 136

<211> 1595

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 136

ccccggcgca gcgcgccgc agcagcctcc gcccccgca cggtgtgagc gcccagcgcg 60
 gccgaggcgg ccggagtccc gagctagccc cgcgcgccgc cgcccccag accggacgac 120
 aggccacctc gtcggcgtcc gcccaggtcc ccgctcgcc gccaacgcca caaccaccgc 180

gcacggcccc ctgactccgt ccagtattga tcgggagagc cggagcgagc tcttcgggga 240
gcagcgatgc gaccctccgg gacggccggg gcagcgctcc tggcgctgct ggctgcgctc 300

tgccccgga gtcgggtctt ggaggaaaag aaagtttgcc aaggcacgag taacaagctc 360
acgcagttgg gcacttttga agatcatttt ctgagcctcc agaggatgtt caataactgt 420
gaggtggtcc ttgggaattt ggaaattacc tatgtgcaga ggaattatga tctttccttc 480
ttaagacca tccaggaggt ggctgggttat gtcctcattg cctcaacac agtggagcga 540
attcctttgg aaaacctgca gatcatcaga ggaatatgt actacgaaaa ttcctatgcc 600
ttagcagtct tatctaacta tgatgcaaat aaaaccggac tgaaggagct gcccatgaga 660
aatttacagg aaatcctgca tggcgccgtg cggttcagca acaacctgc cctgtgcaac 720

giggagagca tccagtggcg ggacatagtc agcagtgact ttctcagcaa catgtcgatg 780
gacttcaga accacctggg cagctgccaa aagtgtgatc caagctgtcc caatgggagc 840
tgctggggtg caggagagga gaactgccag aaactgacca aaatcatctg tgcccagcag 900
tgctccgggc gctgccgtgg caagtcccc agtgactgct gccacaacca gtgtgctgca 960
ggctgcacag gccccggga gagcgactgc ctggtctgcc gcaaattccg agacgaagcc 1020
acgtgaagg acacctgccc cccactcatg ctctacaacc ccaccacgta ccagatggat 1080
gtgaaccccg agggcaaata cagctttggt gccacctgcg tgaagaagt tccccgtaat 1140

tatgtggtga cagatcacgg ctctgctgct cgagcctgtg gggccgacag ctatgagatg 1200
gaggaagacg gcgtccgcaa gtgtaagaag tgcgaagggc cttgccgcaa agtgtgtaac 1260
ggaataggta ttggtgaatt taaagactca ctctccataa atgctacgaa tattaacac 1320
ttcaaaaact gcacctccat cagtggcgat ctccacatcc tgccgggtggc atttaggggt 1380
gactccttca cacatactcc tctctggat ccacaggaac tggatattct gaaaaccgta 1440
aaggaaatca caggtttgag ctgaattatc acatgaatat aaatgggaaa tcagtgtttt 1500
agagagagaa cttttcgaca tatttctgti tcccttgga taaaaacatt tcttctgaaa 1560

ttttaccgtt aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaa 1595

<210> 137
<211> 405
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 137

Met Arg Pro Ser Gly Thr Ala Gly Ala Ala Leu Leu Ala Leu Leu Ala

1 5 10 15

Ala Leu Cys Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Val Cys Gln
20 25 30

Gly Thr Ser Asn Lys Leu Thr Gln Leu Gly Thr Phe Glu Asp His Phe
35 40 45

Leu Ser Leu Gln Arg Met Phe Asn Asn Cys Glu Val Val Leu Gly Asn
50 55 60

Leu Glu Ile Thr Tyr Val Gln Arg Asn Tyr Asp Leu Ser Phe Leu Lys
65 70 75 80

Thr Ile Gln Glu Val Ala Gly Tyr Val Leu Ile Ala Leu Asn Thr Val
85 90 95

Glu Arg Ile Pro Leu Glu Asn Leu Gln Ile Ile Arg Gly Asn Met Tyr
100 105 110

Tyr Glu Asn Ser Tyr Ala Leu Ala Val Leu Ser Asn Tyr Asp Ala Asn
115 120 125

Lys Thr Gly Leu Lys Glu Leu Pro Met Arg Asn Leu Gln Glu Ile Leu
130 135 140

His Gly Ala Val Arg Phe Ser Asn Asn Pro Ala Leu Cys Asn Val Glu
145 150 155 160

Ser Ile Gln Trp Arg Asp Ile Val Ser Ser Asp Phe Leu Ser Asn Met
165 170 175

Ser Met Asp Phe Gln Asn His Leu Gly Ser Cys Gln Lys Cys Asp Pro
180 185 190

Ser Cys Pro Asn Gly Ser Cys Trp Gly Ala Gly Glu Glu Asn Cys Gln
195 200 205

Lys Leu Thr Lys Ile Ile Cys Ala Gln Gln Cys Ser Gly Arg Cys Arg
210 215 220

Gly Lys Ser Pro Ser Asp Cys Cys His Asn Gln Cys Ala Ala Gly Cys
225 230 235 240

Thr Gly Pro Arg Glu Ser Asp Cys Leu Val Cys Arg Lys Phe Arg Asp
245 250 255

Glu Ala Thr Cys Lys Asp Thr Cys Pro Pro Leu Met Leu Tyr Asn Pro

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

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

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

<210> 138

<211> 1437

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 138

gtttcctcag acatgccgct gctgctactg ctgcccctgc tgtgggcagg ggccctggct 60
 atggatcaa atttctggct gcaagtgcag gtagtcagtga cggtagcagga gggttttgtgc 120

gtcctcgtgc cctgcacttt cttccatccc ataccctact acgacaagaa ctccccagtt 180
 catgggttact gggtccggga aggagccatt ataccggggg actctccagt ggccacaaac 240
 aagctagatc aagaagtaca ggaggagact cagggcagat tccgcctcct tggggatccc 300
 agtaggaaca actgctccct gacgacgta gacgccagga ggagggataa tggttcatac 360
 ttctttcgga tggagagagg aagtacaaa tacagttaca aatctccca gctctctgtg 420
 catgtgacag acttgacca caggcccaaa atcctcatcc ctggcactct agaaccggc 480

cactccaaaa accttacctg ctctgtgtcc tgggcctgtg agcaggggaac acccccgatc 540

tctctctggt tgtcagctgc cccacactcc ctgggccccca ggactactca ctctcgggtg 600

ctcataatca ccccaaggcc ccaggaccac ggaccaaac tgacctgtca ggtgaagttc 660

gctggagctg gtgtgactac ggagagaacc atccagctca acgtcaccta tgttcacag 720

aaccaacaaa ctggtatctt tccaggagat ggctcaggga aacaagagac cagagcagga 780

ctggttcatg gggccattgg aggagctggt gttacagccc tgctcgctct ttgtctctgc 840

ctcatcttct tcatagttaa gaccacaggg aggaagcag ccaggacagc agtgggcagc 900

aatgacacc accctaccac agggtcagcc tccccgaaac accagaagaa ctccaagtta 960

catggccccca ctgaaacctc aagctgttca ggtgccgccc ctactgtgga gatggatgag 1020

gagctgcatt atgcttcct caactttcat ggatgaatc cttcaagga cacctccacc 1080

gaatactcag aggtcaggac ccagttagga accctcaaga gcatcaggct cagctagaag 1140

atccacatcc tctacagtc ggggacaaa ggctgattct tggagattta actccccaca 1200

ggcaatgggt ttatagacat tatgtgagtt tctgctata ttaacatcat cttgagactt 1260

tgcaagcaga gactcgtgga atcaaatctg tctctttca tttgctaagt gtatgatgtc 1320

acacaagctc cttaaccttc catgtctcca tttcttctc tgtgaagtag gtataagaag 1380

tcctatctca tagggatgct gtgagcatta aataaaggta cacatgaaa acaccag 1437

<210> 139

<211> 364

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 139

Met Pro Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Trp Ala Gly Ala Leu Ala

1 5 10 15

Met Asp Pro Asn Phe Trp Leu Gln Val Gln Glu Ser Val Thr Val Gln

20 25 30

Glu Gly Leu Cys Val Leu Val Pro Cys Thr Phe Phe His Pro Ile Pro

35 40 45

Tyr Tyr Asp Lys Asn Ser Pro Val His Gly Tyr Trp Phe Arg Glu Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Val Gln Glu Glu Thr Gln Gly Arg Phe Arg Leu Leu Gly Asp Pro
 85 90 95
 Ser Arg Asn Asn Cys Ser Leu Ser Ile Val Asp Ala Arg Arg Arg Asp
 100 105 110

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

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

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

 Ser Ala Ser Pro Lys His Gln Lys Asn Ser Lys Leu His Gly Pro Thr
 305 310 315 320
 Glu Thr Ser Ser Cys Ser Gly Ala Ala Pro Thr Val Glu Met Asp Glu

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

<210> 140

<

211> 1968

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 140

aggccctgc ctgccccagc atccctgcg cgaagctggg tgccccggag agtctgacca	60
ccatgccacc tctcgcctc ctctcttcc tctcttcc caccctcatg gaagtcaggc	120
ccgaggaacc tctagtgtg aaggtggaag agggagataa cgctgtgctg cagtgcctca	180
aggggacctc agatggcccc actcagcagc tgacctggtc tcgggagtcc ccgcttaaac	240
cttctttaa acitcagcctg gggctgccag gcctgggaat ccacatgagg cccctggcca	300
tctggctttt catcttcaac gtctctcaac agatgggggg cttctacctg tgccagccgg	360
ggccccctc tgagaaggcc tggcagcctg gctggacagt caatgtggag ggcagcgggg	420
agctgttccg gtggaatgtt tcggacctag gtggcctggg ctgtggcctg aagaacaggt	480
cctcagaggg cccagctcc ccttcggga agtcatgag cccaagctg tatgtgtggg	540
ccaaagaccg cctgagatc tgggaggag agcctccgtg tctcccaccg agggacagcc	600
tgaaccagag cctcagccag gacctacca tggcccctgg ctccacctc tggctgtcct	660
gtggggtacc cctgactct gtgtccaggg gccccctc ctggacctat gtgcaccca	720
aggggcctaa gtcattgtg agcctagagc tgaaggacga tcgcccggcc agagatatgt	780
gggtaatgga gacgggtctg ttgttgcccc ggccacagc tcaagacgt ggaaagtatt	840
attgtcaccg tggcaacctg accatgtcat tccacctgga gatcactgt cggccagtac	900
tatggcactg gctgctgagg actggtggct ggaaggtctc agctgtgact ttggcttacc	960
tgatcttctg cctgtgttcc cttgtgggca ttcttcatct tcaaagagcc ctggtcctga	1020
ggaggaaaag aaagcgaatg actgaccca ccaggagatt cttcaaagt acgcctcccc	1080
caggaagcgg gcccagaac cagtacggga acgtgctgtc tctcccaca cccacctcag	1140
gcctcgagc cgcccagct tgggccgag gcctgggggg cactgcccgc tcttatggaa	1200
acccgagcag cgacgtccag gcggatggag ccttggggtc ccggagccc cgggagtgg	1260

gcccagaaga agaggaaggg gagggctatg aggaacctga cagtgaggag gactccgagt 1320
tctatgagaa cgactccaac cttgggcagg accagctctc ccaggatggc agcggctacg 1380
agaacctga ggatgagccc ctgggtcctg aggatgaaga ctccttctcc aacgctgagt 1440
cttatgagaa cgaggatgaa gagctgaccc agccggctcg caggacaatg gacttcctga 1500
gccctcatgg gtcagcctgg gaccccagcc gggaagcaac ctccctggca gggteccagt 1560
cctatgagga tatgagagga atcctgtatg cagcccccca gctccgctcc attcggggcc 1620
agcctggacc caatcatgag gaagatgcag actcttatga gaacatggat aatcccgatg 1680

ggccagaccc agcctgggga ggagggggcc gcatgggcac ctggagcacc aggtgatcct 1740
caggtggcca gcctggatct cctcaagtcc ccaagattca cacctgactc tgaaatctga 1800
agacctcgag cagatgatgc caacctctgg agcaatgttg cttaggatgt gtgcatgtgt 1860
gtaagtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtat acatgccagt gacacttcca gtcccctttg 1920
tattccttaa ataaactcaa tgagctcttc caatcctaaa aaaaaaaaa 1968

<210> 141

<211> 557

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 141

Met Pro Pro Pro Arg Leu Leu Phe Phe Leu Leu Phe Leu Thr Pro Met

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

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

115 120 125
Leu Gly Gly Leu Gly Cys Gly Leu Lys Asn Arg Ser Ser Glu Gly Pro

130 135 140
Ser Ser Pro Ser Gly Lys Leu Met Ser Pro Lys Leu Tyr Val Trp Ala
145 150 155 160

Lys Asp Arg Pro Glu Ile Trp Glu Gly Glu Pro Pro Cys Leu Pro Pro
165 170 175

Arg Asp Ser Leu Asn Gln Ser Leu Ser Gln Asp Leu Thr Met Ala Pro
180 185 190

Gly Ser Thr Leu Trp Leu Ser Cys Gly Val Pro Pro Asp Ser Val Ser

195 200 205
Arg Gly Pro Leu Ser Trp Thr His Val His Pro Lys Gly Pro Lys Ser

210 215 220
Leu Leu Ser Leu Glu Leu Lys Asp Asp Arg Pro Ala Arg Asp Met Trp

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

245 250 255
Gly Lys Tyr Tyr Cys His Arg Gly Asn Leu Thr Met Ser Phe His Leu

260 265 270
Glu Ile Thr Ala Arg Pro Val Leu Trp His Trp Leu Leu Arg Thr Gly

275 280 285
Gly Trp Lys Val Ser Ala Val Thr Leu Ala Tyr Leu Ile Phe Cys Leu

290 295 300
Cys Ser Leu Val Gly Ile Leu His Leu Gln Arg Ala Leu Val Leu Arg

305 310 315 320
Arg Lys Arg Lys Arg Met Thr Asp Pro Thr Arg Arg Phe Phe Lys Val

325 330 335
Thr Pro Pro Pro Gly Ser Gly Pro Gln Asn Gln Tyr Gly Asn Val Leu

340 345 350
Ser Leu Pro Thr Pro Thr Ser Gly Leu Gly Arg Ala Gln Arg Trp Ala

355 360 365

Ala Gly Leu Gly Gly Thr Ala Pro Ser Tyr Gly Asn Pro Ser Ser Asp
370 375 380

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

385 390 395 400

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Glu Gly Tyr Glu Glu Pro Asp Ser Glu Glu

405 410 415

Asp Ser Glu Phe Tyr Glu Asn Asp Ser Asn Leu Gly Gln Asp Gln Leu

420 425 430

Ser Gln Asp Gly Ser Gly Tyr Glu Asn Pro Glu Asp Glu Pro Leu Gly

435 440 445

Pro Glu Asp Glu Asp Ser Phe Ser Asn Ala Glu Ser Tyr Glu Asn Glu

450 455 460

Asp Glu Glu Leu Thr Gln Pro Val Ala Arg Thr Met Asp Phe Leu Ser

465 470 475 480

Pro His Gly Ser Ala Trp Asp Pro Ser Arg Glu Ala Thr Ser Leu Ala

485 490 495

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

500 505 510

Gln Leu Arg Ser Ile Arg Gly Gln Pro Gly Pro Asn His Glu Glu Asp

515 520 525

Ala Asp Ser Tyr Glu Asn Met Asp Asn Pro Asp Gly Pro Asp Pro Ala

530 535 540

Trp Gly Gly Gly Gly Arg Met Gly Thr Trp Ser Thr Arg

545 550 555

<210> 142

<211> 3216

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 142

ggcagtttcc tggtgaaca cgccagccca atacttaaag agagcaactc ctgactccga 60

tagagactgg atggaccac aagggtgaca gccagggcgg accgatcttc ccatccaca 120

tcctccggcg cgatgccaaa aagaggctga cggcaactgg gccttctgca gagaaagacc	180
tccgcttcac tgccccggct ggtcccaagg gtcaggaaga tggattcata cctgctgatg	240
tggggactgc tcacgttcat catggtgcct ggctgccagg cagagctctg tgacgatgac	300
ccgccagaga tcccacacgc cacattcaaa gccatggcct acaaggaagg aacctgttg	360
aactgtgaat gcaagagagg tttccgcaga ataaaaagcg ggtcactcta tatgctctgt	420
acaggaaact ctagccactc gtectgggac aaccaatgtc aatgcacaag ctctgccact	480
cggaacacaa cgaacaagt gacacctcaa cctgaagaac agaaagaaag gaaaaccaca	540
gaaatgcaaa gtccaatgca gccagtggac caagcgagcc ttccaggtca ctgcaggga	600
cctccacat gggaaaatga agccacagag agaatttata atttcgtggt ggggcagatg	660
gtttattatc agtgcgtcca gggatacagg gctctacaca gaggtcctgc tgagagcgtc	720
tgcaaatga cccacgggaa gacaaggtgg acccagcccc agctcatatg cacaggtgaa	780
atggagacca gtcagtttcc aggtgaagag aagcctcagg caagccccga aggccgtcct	840
gagagtgaga cttcctgcct cgtcacaaca acagattttc aaatacagac agaaatggct	900
gcaacctagg agacgtccat atttacaaca gattaccagg tagcagtggc cggctgtgtt	960
ttcctgctga tcagcgtcct cctcctgagt gggctcacct ggagcggag acagaggaag	1020
agtagaagaa caatctagaa aacaaaaga acaagaattt cttggtaga agccgggaac	1080
agacaacaga agtcatgaag cccaagtga atcaaagtg ctaaatggc gccacaggaga	1140
catccgttgt gcttgcctgc gttttggaag cctgaagtc acatcacagg acacggggca	1200
gtggcaacct tgtctctatg ccagctcagt cccatcagag agcgagcgt acccattct	1260
aaatagcaat ttgccgttg aagaggaagg gcaaaaccac tagaactctc catcttattt	1320
tcatgtatat gtgttcatta aagcatgaat ggtatggaac tctctccacc ctatatgtag	1380
tataaagaaa agtaggttta cattcatctc attccaactt ccagttcag gagtccaag	1440
gaaagcccca gactaacgt aaatacaca cacacacact ctacctata caactggaca	1500
ttgtctgcgt ggttccttcc tcagccgctt ctgactctg attctcccgt tcacgttgcc	1560
taataaacat cttcaagaa ctctgggctg ctaccagaa atcattttac cttggctca	1620
atcctctaag ctaacccct tctactgagc cttcagtcct gaatttctaa aaacagagg	1680
ccatggcaga ataattttg ggtaacttca aaacggggca gccaaacca tgaggcaatg	1740
tcaggaacag aaggatgaat gaggtcccag gcagagaatc atacttagca aagttttacc	1800
tgtgcgttac taattggcct ctttaagagt tagtttcttt gggattgcta tgaatgatac	1860
cctgaatttg gcctgacta atttgatgtt tacaggtgga cacacaaggt gcaaatcaat	1920
gcgtacgttt cctgagaagt gtctaaaaac accaaaaagg gatccgtaca ttcaatgttt	1980

atgcaaggaa ggaaagaaag aaggaagtga agagggagaa gggatggagg tcacactggt 2040
agaacgtaac cacggaaaag agcgcatcag gcctggcacg gtggctcagg cctataaccc 2100
cagctcccta ggagaccaag gcgggagcat ctctttaggc caggagtttg agaccagcct 2160
gggcagcata gcaagacaca tccctacaaa aaattagaaa ttggctggat gtggtggcat 2220

acgcctgtag tcctagccac tcaggaggct gaggcaggag gattgcttga gcccaggagt 2280
tcgaggctgc agtcagtcac gatggcacca ctgcactcca gcctgggcaa cagagcaaga 2340
tcctgtcttt aaggaaaaaa agacaagatg agcataccag cagtccttga acattatcaa 2400
aaagttcagc atattagaat caccgggagg ccttggttaa agagttcgct gggcccatct 2460
tcagagtctc tgagttgttg gtctggaata gagccaaatg ttttgtgtgt ctaacaattc 2520
ccagggtgctg ttgctgctgc tactattcca ggaacacact ttgagaacca ttgtgttatt 2580
gctctgcacg cccaccact ctcaactccc acgaaaaaaa tcaacttcca gagctaagat 2640

ttcgggtggaa gtcttggttc catacttggg gcaagatctc cctcacgaa tcagttgagt 2700
caacattcta gctcaacaac atcacacgat taacattaac gaaaattatt catttgggaa 2760
actatcagcc agttttcact tctgaagggg caggagagtg ttatgagaaa tcacggcagt 2820
tttcagcagg gtccagattc agattaaata actattttct gtcattttctg tgaccaacca 2880
catacaaaca gactcatctg tgcactctcc cctccccct tcaggatatat gttttctgag 2940
taaagttgaa aagaatctca gaccagaaaa tatagatata tatttaaatc ttacttgagt 3000
agaactgatt acgacttttg ggtgttgagg ggtctataag atcaaaactt ttccatgata 3060

atactaagat gttatcgacc atttatctgt ccttctctca aaagtgtatg gtggaatttt 3120
ccagaagcta tggatagct gatgatgtca tcactctgct gttacatat aataaattta 3180
ttgctattgt ttataaaaga ataaatgata tttttt 3216

<210> 143

<211> 272

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 143

Met Asp Ser Tyr Leu Leu Met Trp Gly Leu Leu Thr Phe Ile Met Val

1 5 10 15

Pro Gly Cys Gln Ala Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro

20 25 30

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

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

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

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

 Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln
 225 230 235 240
 Val Ala Val Ala Gly Cys Val Phe Leu Leu Ile Ser Val Leu Leu Leu
 245 250 255
 Ser Gly Leu Thr Trp Gln Arg Arg Gln Arg Lys Ser Arg Arg Thr Ile
 260 265 270

 <210> 144
 <211> 3227
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 144

gctgggcaaa gccggtggca agggcctccc ctgccgtgt gccaggcagg cagtgcctaaa	60
tccggggagc ctggagctgg ggggagggcc ggggacagcc cggccctgcc cctcccccg	120
ctgggagccc agcaacttct gaggaagtgt tggcacccat ggctggcggt tgccccagga	180
tgggcagggt cccgtctggc tgggtcttgg cgtgtgctgg ctgggcgtgc atggcccca	240
ggggcacgca ggctgaagaa agtcccttcg tgggcaacc agggaatatc acagggtccc	300
ggggactcac gggcacctt cgggtgcagc tccaggttca gggagagccc cccgaggtac	360
attggcttcg ggatggacag atcctggagc tcgcgacag caccagacc cagggtcccc	420
tgggtgagga tgaacaggat gactggatag tggtcagcca gctcagaatc acctccctgc	480
agctttccga cacgggacag taccagtgtt tgggttttct gggacatcag accttcgtgt	540
cccagcctgg ctatgttggg ctggagggct tgccttactt cctggaggag cccgaagaca	600
ggactgtggc cgccaacacc ccttcaacc tgagctgcca agctcaggga cccccagagc	660
ccgtggacct actctggctc caggatgtg tccccctggc cagggtcca ggtcacggcc	720
cccagcgag cctgcatgtt ccagggtga acaagacatc ctctttctcc tgcgaagccc	780
ataacccaa gggggtcacc acatcccga cagccaccat cacagtgtc cccagcagc	840
cccgtaacct ccacctggc tcccgaac ccacggagct ggaggtggct tggactccag	900
gcctgagcgg catctacccc ctgacccact gcacctgca ggctgtgctg tcagacgatg	960
ggatgggcat ccaggcgga gaaccagacc cccagagga gccctcacc tcgcaagcat	1020
ccgtgcccc ccatcagctt cggctaggca gcctccatcc tcacaccct tatcacatcc	1080
gcgtggcatg caccagcagc caggccccct catcctggac ccactggctt cctgtggaga	1140
cgccggaggg agtgccctg gggcccccta agaacattag tgctacgagg aatgggagcc	1200
aggccttcgt gcattggcaa gagccccggg cggccctgca gggtaccctg ttaggtacc	1260
ggctggcgta tcaaggccag gacacccag aggtgctaag ggacatagg ctaaggcaag	1320
aggtgacctt ggagctgcag ggggacgggt ctgtgtccaa tctgacagtg tgtgtggcag	1380
cctacactgc tgctggggat ggacctgga gcctccagt acccctggag gcctggcgcc	1440
cagtgaagga accttcaact cctgccttct cgtggccctg gtggtatgta ctgctaggag	1500
cagtctggc cgctgcctgt gtcctcatct tggctctctt cctgtccac cggcgaaaga	1560
aggagaccg ttatggagaa gtgtttgaac caacagtga aagagtgaa ctggtagtca	1620
ggtaccgcgt gcgaagtcc tacagtcgtc ggaccactga agctacctg aacagcctgg	1680

gcatacgtga agagctgaag gagaagctgc gggatgtgat ggtggaccgg cacaaggtgg 1740

ccctggggaa gactctggga gagggagagt ttggagctgt gatggaagc cagctcaacc 1800

aggacgactc catcctcaag gtggctgtga agacgatgaa gattgccatc tgcacgaggt 1860

cagagctgga ggatttctg agtgaagcgg tctgcatgaa ggaatttgac catccaacg 1920

tcatgaggct catcgggtgc tgtttccagg gttctgaacg agagagcttc ccagcacctg 1980

tggatcatctt acctttcatg aaacatggag acctacacag cttcctctc tattcccggc 2040

tcggggacca gccagtgtac ctgcccactc agatgctagt gaagttcacg gcagacatcg 2100

ccagtggcat ggagtatctg agtaccaaga gattcataca ccgggacctg gcggccagga 2160

actgcatgct gaatgagaac atgtccgtgt gtgtggcgga cttcgggctc tccaagaaga 2220

tctacaatgg ggactactac cgccaggac gtatcgccaa gatgccagtc aagtggattg 2280

ccattgagag tctagctgac cgtgtctaca ccagcaagag cgatgtgtgg tctttcgggg 2340

tgacaatgtg ggagattgcc acaagaggcc aaacccata tccgggcgtg gagaacagcg 2400

agatttatga ctatctgcgc cagggaatc gcctgaagca gcctgcggac tgtctggatg 2460

gactgtatgc cttgatgtcg cgggtctggg agctaaatcc ccaggaccgg ccaagtttta 2520

cagagctgcg ggaagatttg gagaacacac tgaaggcctt gcctcctgcc caggagcctg 2580

acgaaatcct ctatgtcaac atggatgagg gtggaggtta tctgaaccc cctggagctg 2640

caggaggagc tgacccccca acccagccag accctaagga ttctgtagc tgcctcactg 2700

cggctgaggt ccatcctgct ggacgctatg tctctgccc ttccacaacc cctagccccg 2760

ctcagcctgc tgataggggc tccccagcag ccccagggca ggaggatggt gcctgagaca 2820

accctccacc tggctactcc tctcaggatc caagctaagc actgccactg gggaaaactc 2880

caccttccca cttttccacc ccacgcctta tccccacttg cagccctgtc ttctaccta 2940

tcccacctcc atcccagaca ggctccctcc cttctctgtg cagtagcatc accttgaaag 3000

cagtagcatc accatctgta aaaggaaggg gttggattgc aatatctgaa gccctcccag 3060

gtgttaacat tccaagactc tagagtccaa ggtttaaaga gtctagattc aaaggttcta 3120

ggtttcaaag atgctgtgag tctttgggtc taaggacctg aaattccaaa gtctctaatt 3180

ctattaaagt gctaagggtc taaggcaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa 3227

<210> 145

<211> 885

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 145

Met Ala Trp Arg Cys Pro Arg Met Gly Arg Val Pro Leu Ala Trp Cys
1 5 10 15
Leu Ala Leu Cys Gly Trp Ala Cys Met Ala Pro Arg Gly Thr Gln Ala
20 25 30
Glu Glu Ser Pro Phe Val Gly Asn Pro Gly Asn Ile Thr Gly Ala Arg
35 40 45
Gly Leu Thr Gly Thr Leu Arg Cys Gln Leu Gln Val Gln Gly Glu Pro
50 55 60
Pro Glu Val His Trp Leu Arg Asp Gly Gln Ile Leu Glu Leu Ala Asp
65 70 75 80
Ser Thr Gln Thr Gln Val Pro Leu Gly Glu Asp Glu Gln Asp Asp Trp
85 90 95
Ile Val Val Ser Gln Leu Arg Ile Thr Ser Leu Gln Leu Ser Asp Thr
100 105 110
Gly Gln Tyr Gln Cys Leu Val Phe Leu Gly His Gln Thr Phe Val Ser
115 120 125
Gln Pro Gly Tyr Val Gly Leu Glu Gly Leu Pro Tyr Phe Leu Glu Glu
130 135 140
Pro Glu Asp Arg Thr Val Ala Ala Asn Thr Pro Phe Asn Leu Ser Cys
145 150 155 160
Gln Ala Gln Gly Pro Pro Glu Pro Val Asp Leu Leu Trp Leu Gln Asp
165 170 175
Ala Val Pro Leu Ala Thr Ala Pro Gly His Gly Pro Gln Arg Ser Leu
180 185 190
His Val Pro Gly Leu Asn Lys Thr Ser Ser Phe Ser Cys Glu Ala His
195 200 205
Asn Ala Lys Gly Val Thr Thr Ser Arg Thr Ala Thr Ile Thr Val Leu
210 215 220
Pro Gln Gln Pro Arg Asn Leu His Leu Val Ser Arg Gln Pro Thr Glu
225 230 235 240
Leu Glu Val Ala Trp Thr Pro Gly Leu Ser Gly Ile Tyr Pro Leu Thr

245 250 255
 His Cys Thr Leu Gln Ala Val Leu Ser Asp Asp Gly Met Gly Ile Gln
 260 265 270
 Ala Gly Glu Pro Asp Pro Pro Glu Glu Pro Leu Thr Ser Gln Ala Ser

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

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

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

 465 470 475 480
 Glu Arg Gly Glu Leu Val Val Arg Tyr Arg Val Arg Lys Ser Tyr Ser
 485 490 495

Arg Arg Thr Thr Glu Ala Thr Leu Asn Ser Leu Gly Ile Ser Glu Glu
500 505 510
Leu Lys Glu Lys Leu Arg Asp Val Met Val Asp Arg His Lys Val Ala
515 520 525
Leu Gly Lys Thr Leu Gly Glu Gly Glu Phe Gly Ala Val Met Glu Gly
530 535 540
Gln Leu Asn Gln Asp Asp Ser Ile Leu Lys Val Ala Val Lys Thr Met
545 550 555 560
Lys Ile Ala Ile Cys Thr Arg Ser Glu Leu Glu Asp Phe Leu Ser Glu
565 570 575
Ala Val Cys Met Lys Glu Phe Asp His Pro Asn Val Met Arg Leu Ile
580 585 590
Gly Val Cys Phe Gln Gly Ser Glu Arg Glu Ser Phe Pro Ala Pro Val
595 600 605
Val Ile Leu Pro Phe Met Lys His Gly Asp Leu His Ser Phe Leu Leu
610 615 620
Tyr Ser Arg Leu Gly Asp Gln Pro Val Tyr Leu Pro Thr Gln Met Leu
625 630 635 640
Val Lys Phe Met Ala Asp Ile Ala Ser Gly Met Glu Tyr Leu Ser Thr
645 650 655
Lys Arg Phe Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Met Leu Asn
660 665 670
Glu Asn Met Ser Val Cys Val Ala Asp Phe Gly Leu Ser Lys Lys Ile
675 680 685
Tyr Asn Gly Asp Tyr Tyr Arg Gln Gly Arg Ile Ala Lys Met Pro Val
690 695 700
Lys Trp Ile Ala Ile Glu Ser Leu Ala Asp Arg Val Tyr Thr Ser Lys
705 710 715 720
Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Thr Met Trp Glu Ile Ala Thr Arg
725 730 735
Gly Gln Thr Pro Tyr Pro Gly Val Glu Asn Ser Glu Ile Tyr Asp Tyr

740 745 750
 Leu Arg Gln Gly Asn Arg Leu Lys Gln Pro Ala Asp Cys Leu Asp Gly
 755 760 765
 Leu Tyr Ala Leu Met Ser Arg Cys Trp Glu Leu Asn Pro Gln Asp Arg
 770 775 780
 Pro Ser Phe Thr Glu Leu Arg Glu Asp Leu Glu Asn Thr Leu Lys Ala

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

850 855 860
 Pro Ser Pro Ala Gln Pro Ala Asp Arg Gly Ser Pro Ala Ala Pro Gly
 865 870 875 880
 Gln Glu Asp Gly Ala
 885

<210> 146

<211> 3630

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 146

atacgggaga actaaggtg aaacctcgga ggaacaacca cttttgaagt gacttcgcgg	60
cgtgcgttgg gtgcggacta ggtggccccg gcgggagtggt gctggagcct gaagtccacg	120
cgcgcggtg agaaccgccc ggaccgcacg tgggcgccgc gcgcttcccc cgcttcccag	180
gtgggcgccg gccgccagc cacctcacgt ccggccccgg ggatgcgcgt cctcctcgcc	240
gcgctgggac tgctgttctt gggggcgcta cgaaccttcc cacaggatcg acccttcgag	300
gacacctgtc atggaaaccc cagccactac tatgacaagg ctgtcaggag gtgctgttac	360
cgctgcccc tggggctgtt cccgacacag cagtgccac agaggcctac tgactgcagg	420
aagcagtgtg agcctgacta ctacctggat gaggccgacc gctgtacagc ctgcgtgact	480

tgttctcgag atgacctcgt ggagaagacg ccgtgtgcat ggaactcctc ccgtgtctgc	540
gaatgtcgac ccggcatgtt ctgttccacg tctgccgtca actcctgtgc ccgtgcttc	600
ttccattctg tctgtccggc agggatgatt gtcaagttcc caggcacggc gcagaagaac	660
acggtctgtg agccggcttc cccaggggtc agccctgcct gtgccagccc agagaactgc	720
aaggaacctt ccagtggcac catccccag gccaaagccca ccccggtgtc cccagcaacc	780
tccagtgcga gcacatgcc tgtaagaggg ggcacccgcc tgcgccagga agctgcttct	840
aaactgacga gggctccga ctctccctcc tctgtgggaa ggcctagttc agatccaggt	900
ctgtcccaa cacagccatg cccagagggg tctggtgatt gcagaaagca gtgtgagccc	960
gactactacc tggacgaggc cggccgctgc acagcctgcg tgagctgttc tcgagatgac	1020
cttgtggaga agacgccatg tgcattggaac tcttcccgca cctgcgaatg tcgacctggc	1080
atgatctgtg ccacatcagc caccaactcc tgtgccgct gtgtcccta cccaatctgt	1140
gcagcagaga cggtcacaa gcccaggat atggctgaga aggacaccac ctttgaggcg	1200
ccacccttg ggaccagcc ggactgcaac cccacccag agaatggcga ggcgcctgcc	1260
agcaccagcc ccaatcagag ctgtctggtg gactccagg ccagtaagac gctgccatc	1320
ccaaccagcg ctccctgcg tcttccctcc acggggaagc ccgttctgga tgcagggcca	1380
gtgctcttct gggatgacct ggtgttggtt gtggtggtcg gctccagcgc cttctcctg	1440
tgccaccgga gggcctgcag gaagcgaatt cggcagaagc tccacctgtg ctaccggtc	1500
cagacctccc agcccaagct agagcttgtg gattccagac ccaggaggag ctcaacgcag	1560
ctgaggagtg gtgcgtcgtt gacagaacct gtgcggaag agcgagggtt aatgagccag	1620
ccactgatgg agacctgcca cagcgtgggg gcagcctacc tggagagcct gccgctgcag	1680
gatgccagcc cggccggggg cccctcgtcc cccagggacc ttcctgagcc ccgggtgtcc	1740
acggagcaca ccaataacaa gattgagaaa atctacatca tgaaggctga caccgtgatc	1800
gtggggaccg tgaaggctga gctgccggag ggccggggcc tggcggggcc agcagagccc	1860
gagttggagg aggagctgga ggccggacct accccccact accccgagca ggagacagaa	1920
ccgcctctgg gcagctgcag cgatgtcatg ctctcagtgg aagaggaagg gaaagaagac	1980
cccttgccca cagctgcctc tggaaagtga ggcttgggt gggctggggc taggagggca	2040
gcagggtggc ctctgggagg ccaggatggc actgttggca ccgaggttgg gggcagaggc	2100
ccatctggcc tgaactgagg ctccagcatc tagtgggtga ccggccggtc actgcagggg	2160
tctggtggtc tctgcttga tcccaactt agctgtcccc tgaccagag cctaggggat	2220

ccggggcttg tacagaagag acagtcgaag gggactggat cccagcagtg atgttggttg 2280

aggcagcaaa cagatggcag gatgggcact gccgagaaca gcattgggtcc cagagccctg 2340

ggcatcagac cttaaccacc aggccacacag cccagcgagg gagaggtcgt gaggccagct 2400

cccggggccc ctgtaacctt actctctctt ctccttgac ctcagaggtg acaccattg 2460

ggcccttcg gcattgcccc agttactgta aatgtggccc ccagtgggca tggagccagt 2520

gcctgtggtt gtttctccag agtcaaaagg gaagtcgagg gatggggcgt cgtcagctgg 2580

caactgtctt gctgcagcgg ccacactgta cctgtcactg gtgtgagggc cctgcctgg 2640

actgtgggac cctcctggtg ctgccacact tccctgtcct gtagccccct cgggtgggccc 2700

agggcctagg ggcccaggat caagtcactt atctcagaat gtccccacca atccccgcca 2760

cagcaggcgc ctgggtccc agatgtctgc agccctcagc agctgcagac cggccctcac 2820

caaccagag aacctgtttt actttgccc gggacttctt ccccatgtga acatggggaa 2880

cttcgggccc tgcttgagt ccttgaccgc tctctgtggg cccacccac tctgtcctgg 2940

gaaatgaaga agcatcttcc ttaggtctgc cctgcttgca aatccactag caccgacccc 3000

accacctggt tccggtctg cacgttttgg ggtgtggatg tcgagaggca ccacgcctc 3060

accaggcat ctgctttact ctggaccata ggaaacaaga ccgtttggag gtttcatcag 3120

gattttgggt ttttcacatt tcacgctaag gagtagtggc cctgacttcc ggtcggctgg 3180

ccagctgact ccctagggcc ttacagcgtg tatgcaaatg agtgatggat aaggatgagt 3240

cttgagttg cgggcagcct ggagactcgt ggacttaccg cctggaggca ggcccgggaa 3300

ggctgtgtt tactcatcgg gcagccacgt gctctctgga ggaagtata gtttctgaaa 3360

ccgctcagat gttttgggga aagtgggaga agccgtggcc ttgcgagagg tggttacacc 3420

agaacctgga cattggccag aagaagctta agtgggcaga cactgtttgc ccagtgtttg 3480

tgcaaggatg gagtgggtgt cctgtcatca cccacagccg cagctgtaag gcacgtgga 3540

aggcacacgc ctgccaggca gggcagtcct gcgcccatga tgggagggat tgacatgttt 3600

caacaaaata atgcacttcc ttaaaaaaaa 3630

<210> 147

<211> 595

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 147

Met Arg Val Leu Leu Ala Ala Leu Gly Leu Leu Phe Leu Gly Ala Leu

1

5

10

15

Arg Ala Phe Pro Gln Asp Arg Pro Phe Glu Asp Thr Cys His Gly Asn
 20 25 30
 Pro Ser His Tyr Tyr Asp Lys Ala Val Arg Arg Cys Cys Tyr Arg Cys
 35 40 45
 Pro Met Gly Leu Phe Pro Thr Gln Gln Cys Pro Gln Arg Pro Thr Asp
 50 55 60
 Cys Arg Lys Gln Cys Glu Pro Asp Tyr Tyr Leu Asp Glu Ala Asp Arg
 65 70 75 80
 Cys Thr Ala Cys Val Thr Cys Ser Arg Asp Asp Leu Val Glu Lys Thr
 85 90 95
 Pro Cys Ala Trp Asn Ser Ser Arg Val Cys Glu Cys Arg Pro Gly Met
 100 105 110
 Phe Cys Ser Thr Ser Ala Val Asn Ser Cys Ala Arg Cys Phe Phe His
 115 120 125
 Ser Val Cys Pro Ala Gly Met Ile Val Lys Phe Pro Gly Thr Ala Gln
 130 135 140
 Lys Asn Thr Val Cys Glu Pro Ala Ser Pro Gly Val Ser Pro Ala Cys
 145 150 155 160
 Ala Ser Pro Glu Asn Cys Lys Glu Pro Ser Ser Gly Thr Ile Pro Gln
 165 170 175
 Ala Lys Pro Thr Pro Val Ser Pro Ala Thr Ser Ser Ala Ser Thr Met
 180 185 190
 Pro Val Arg Gly Gly Thr Arg Leu Ala Gln Glu Ala Ala Ser Lys Leu
 195 200 205
 Thr Arg Ala Pro Asp Ser Pro Ser Ser Val Gly Arg Pro Ser Ser Asp
 210 215 220
 Pro Gly Leu Ser Pro Thr Gln Pro Cys Pro Glu Gly Ser Gly Asp Cys
 225 230 235 240
 Arg Lys Gln Cys Glu Pro Asp Tyr Tyr Leu Asp Glu Ala Gly Arg Cys
 245 250 255
 Thr Ala Cys Val Ser Cys Ser Arg Asp Asp Leu Val Glu Lys Thr Pro

260 265 270
 Cys Ala Trp Asn Ser Ser Arg Thr Cys Glu Cys Arg Pro Gly Met Ile
 275 280 285
 Cys Ala Thr Ser Ala Thr Asn Ser Cys Ala Arg Cys Val Pro Tyr Pro

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

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

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

 485 490 495
 Pro Arg Asp Leu Pro Glu Pro Arg Val Ser Thr Glu His Thr Asn Asn
 500 505 510

Lys Ile Glu Lys Ile Tyr Ile Met Lys Ala Asp Thr Val Ile Val Gly
515 520 525

Thr Val Lys Ala Glu Leu Pro Glu Gly Arg Gly Leu Ala Gly Pro Ala
530 535 540

Glu Pro Glu Leu Glu Glu Glu Leu Glu Ala Asp His Thr Pro His Tyr

545 550 555 560

Pro Glu Gln Glu Thr Glu Pro Pro Leu Gly Ser Cys Ser Asp Val Met

565 570 575

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

580 585 590

Ser Gly Lys

595

<210> 148

<211> 3802

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1064)..(1065)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc_feature

<222> (1240)..(1240)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc_feature

<222> (1862)..(1862)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc_feature

<222> (1878)..(1878)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc_feature

<222> (1899)..(1900)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc_feature

<222> (1906)..(1906)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc_feature

<222> (1917)..(1917)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc_feature

<222> (1928)..(1929)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc_feature

<222> (2395)..(2395)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 148

ccccctgcagc tggcctcaat gttaagatct taaggggcac agcacagacc ttgtcttgtc	60
tatctccctg gcacctctca cagagtacag cttattaaca gatgttcag aaactgttac	120
tgaacaatcg gcttgatgct gtgggcttgt ctgcatcttg caactgtcac ctggctgaga	180
aatttcttct ataaataagc agtttctgtt tcagatgtga tatgccctga tatttacacc	240
ctgtctctta ccccatccaa gactcaaact tagaaacttg aattagatgt ggtattcaaa	300
tccttacgtg ccgcgaagac acagacagcc cccgtaagaa cccacgaagc aggcgaagtt	360
cattgttctc aacattctag ctgctcttgc tgcatttgct ctggaattct ttagagata	420
ttacttgtec ttccaggctg ttctttctgt agctcccttg ttttctttt gtgatcatgt	480
tgcagatggc tgggcagtgc tcccaaatg aatatttga cagtttgttg catgcttgca	540
taccttgta acttcgatgt tcttctaata ctctctctc aacatgtcag cgttattgta	600
atgcaagtaa gtaatatgc ttgaacgatt attcattggt gtgaactatt ctgtctatat	660
ggactgctta ttcagagaat caacataatg ggcatgatgg tgagttttct tgaatcaaaa	720
agagaaagga agcaaggcag tgattttaat gtttatggaa acaaagtaat tatttggaac	780
tgaacttgat atgattcagc actattagca acatagattt ttttaaaaa tcagctcttc	840
taattaagtg atatttagaa tttaaaagtc aatgttcatt aattaagggt attgaatgga	900
aataatccat acttgattat ttgtctatca aaacaatcca taattcatta ttttagcaa	960
aataatcaag tatgacagcc ggggtcgggtg gatggctcac acctgtaac ccagcacttt	1020
gggaggccga gatgggtgaa tcacctgagg tcggcagttt gagnncagcc tggccaacct	1080
ggtgaaaccc tgtctctact aaaaatacaa aaaattagct gggcatggtg gcacaggtct	1140
gtaatcccag ctactcggga ggctgaggca ggagaatcgt ttgaacttgg gaggtggagg	1200

ttgcagtgag ccgagatcgc gccactgcaa ctctagccn ggcaacagag caagactttg 1260
 tctcaaaata aataaataa taataacaat aaagtatgtg aatattatgt tatcagctca 1320
 ttatctgtct gatgttcttt tcataaaggt gtgaccaatt cagtgaagg aacgaatgcg 1380
 attctctgga ccigtgtggg actgagctta ataatttctt tggcagtttt cgtgctaattg 1440
 tttttgctaa ggaagataag ctctgaacca ttaaaggacg agtttaaaaa cacaggttgg 1500
 ttgatggtg aatctttgaa atctatttcc aggggatggc tattgtgagt ttcagttcct 1560
 tttctttttt tagcgttgac tatttcactt cgttacagcc ctttcgaatg tgttagaaca 1620

 ttgttacatt aaatgaactt ggtagagggtg agccatcttc attctgattt tgacaccttg 1680
 gcagattttc tacaatgtca gtcttctcca ggattcttcc actgttaatt actctattga 1740
 aagtactaag gcittcttgg gaaacatcag tctctttgac taaagttagc acatcgatta 1800
 aatgccacat tatcagaac tcttagccag gtctgctact gtcaggaaaa gcataattgt 1860
 cnagatctat ggicakgntt ttatacaaat ataggtgtnn yttgcntgag tgaacanttt 1920
 actactgnaa aaatgttaga aatgaataac cagttgctcc tgaattatth gaggaatcat 1980
 ctaaaaaata attattttta agcaatagag aaccagtccc agaaaaatga atgttctact 2040

 taagtgcctc ttaagataaa aaatacttct gcagcacctt tgctcatgat tggattccca 2100
 agcatgtaca gccactgccc tatttctgta tgcatttatt tatttattta tttatttatt 2160
 tatttagaga tggagtctcg ctctgtggcc caaggctgga gtgcagtggc gtgatctcaa 2220
 ctactgcag cctctgcctc ttgggttcaa acaattctcc catctcagcc tctgagtaa 2280
 ctggactata ggtatgtgcc atcacctccg actaatthtt gtactthttg gtagagacag 2340
 ggthtcatca tgttggccag gatggtctca agctcctgac cacaagtgat ctgncgcct 2400
 cagcttccca aagtgtggtg attacaggcg tgagccacag ggcccagcac atactcattc 2460

 ttttttactg aaaagatctg tttcaagctg ggtgttgggtg gctatggagc ttagtccga 2520
 ctgctctgta ggctaactg ggaggattgc ttgagcccag agtttgaatg cagcctgggc 2580
 aacacagtaa gacccacct ctaaaaaatg aaaaaatctc tctcacattg ctttgagtcc 2640
 cgatgtgtac tgctaagact ctcatgacca cattctctgt gaagtthggg ttaagttccg 2700
 ttctacataa ttaggatcag gtctcctggg catggctaac attgacctgg aaaagagcag 2760
 gactggtgat gaaattatc ttcgagagg cctcgagtac acggtggaag aatgcacctg 2820
 tgaagactgc atcaagagca aaccgaaggt cgactctgac cattgctthc cactcccagc 2880

 tatggaggaa ggcgcaacca ttcttgtcac cagaaaaagc aatgactatt gcaagagcct 2940
 gccagctgct ttgagtgtca cggagataga gaaatcaatt tctgctaggt aattaacct 3000
 ttcgactcga gcagtgccac tttaaaaatc ttttgtcaga atagatgatg tgtcagatct 3060

ctttaggatg actgtatatt tcagttgccg atacagcttt ttgtcctcta actgtggaaa 3120
 ctctttatgt tagatatatt tctctagggt actgttggga gcttaatggt agaaacttcc 3180
 ttggtttcat gattaaagtc ttttttttc ctgacatcta agtttttatt aacgtgagtt 3240
 tttaaaaaca agcatgtata ccagttggg gggtaggggt gggagagaaa ggtgggaggg 3300

ggaaagaatt ctaacctatt gataataaag ctccagtttt ggccaggcgc ggtgctcatg 3360
 cctgtaatcc cagcactttg aaagcccgag gcgggcagat tacctgaggt caggaatttg 3420
 agaccagcct ggccaacatg gtgaaacct gtctttacta aaaatacaaa aattagctgg 3480
 gcatggtggt aggcacctgt aatcccagct actcaggagg ctgaggcagg agaatcgctt 3540
 gaacctggga ggtggaggtt gcaatgagct gagatagcat cctgcactc cagcctgggc 3600
 aagagggtga gactccgtct caaaacaaaa caacacaaac aaacaaaaag tacctccagc 3660
 ttcactttct gctggatttt atagcgcccc caaagatatg tggtccttaa aaattgtata 3720

ccacttattc aggagtcttg ttctgaaag ggttgttctt gttacagccc tagtctgggc 3780
 tgtaatcagc ttcttaaggt cc 3802

<210> 149

<211> 184

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 149

Met Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser

1 5 10 15

Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr

20 25 30

Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser

35 40 45

Val Lys Gly Thr Asn Ala Ile Leu Trp Thr Cys Leu Gly Leu Ser Leu

50 55 60

Ile Ile Ser Leu Ala Val Phe Val Leu Met Phe Leu Leu Arg Lys Ile

65 70 75 80

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

85 90 95

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

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

165 170 175
 Ile Glu Lys Ser Ile Ser Ala Arg

180

<210> 150

<211> 2607

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 150

tctgttccca cttctctccc gccccaggaa acctgccatg gcctcctggt gagctgtcct	60
catccactgc tcgtgcctc tccagatctt cagttgcttc aggccatttg aacgtatatg	120
agccggtcgt aggggatatg atggcttagc ttgggctcag aggcctgaaa atcgccccca	180
ccaatcacct gtttccccc atctaccctc ctgaaggtca ctgacaaaga cttcattgtc	240
tcctaggaga ggctgccata tatccagggc tgacgtaatt ccatcttaat atcagttaca	300
ttataaaaat ttacctcgtg cctgaggccc cagagcccaa gggtgcaaag cagtaattgg	360
tcaaagttca acttccctcc cactctgggc tcaggctgtc ccctgagggc ctgtgttttg	420
agtctctttc cagaaccttg gtgtgaactt aggtcttggc gtcgggatcc cttttcgtca	480
cactcagggtg acctacaggg agctccgctc gacactgcaa ggcttagacc agttcggtec	540
aacagagaaa gcaggcaacc accatgtcat ttgaaaacag tttcatcggg atataattcg	600
caaccatac agtgaatcca tttaagatac tctgacccat ggatcccttg ggtgcagcca	660
agccacaatg gccatggcgc cgctgtcttg ccgcactgct atttcagctg ctggtggctg	720
tgtgtttctt ctctacctg cgtgtgtccc gagacgatgc cactggatcc cctagggtc	780
ccagtgggtc ctcccgacag gacaccactc ccacccgccc caccctctg atcctgctat	840
ggacatggcc ttccacatc cctgtggctc tgtcccgtg ttcagagatg gtgcccggca	900
cagccgactg ccacatcact gccgaccgca aggtgtaccc acaggcagac acggtcatcg	960

tgcaccactg ggatatcatg tccaacccta agtcacgcct cccaccttcc cggaggccgc 1020
aggggcagcg ctggatctgg ttcaacttgg agccaccccc taactgccag cacctggaag 1080
ccctggacag atacttcaat ctcacatgt cctaccgcag cgactccgac atcttcacgc 1140

cctacggctg gctggagccg tggtcgggcc agcctgcccc cccaccgctc aacctctcgg 1200
ccaagaccga gctggtggcc tgggcggtgt ccaactggaa gccggactca gccagggtgc 1260
gtactacca gagcctgcag gctcatctca aggtggacgt gtacggacgc tcccacaagc 1320
ccctgccccaa ggggaccatg atggagacgc tgtcccggtg caagtcttac ctggccttcg 1380
agaactcctt gcaccccgac tacatcacgc agaagctgtg gaggaacgcc ctggaggcct 1440
gggccgtgcc cgtggtgctg ggccccagca gaagcaacta cgagaggttc ctgccaccgc 1500
acgccttcat ccacgtggac gacttcaga gccccaagga cctggcccggt tacctgcagg 1560

agctggacaa ggaccacgcc cgctacctga gctactttcg ctggcgggag acgctgcggc 1620
ctcgtctctt cagctgggca ctggatttct gcaaggcctg ctggaaactg cagcaggaat 1680
ccaggtacca gacggtgcgc agcatagcgg ctggtttcac ctgagaggcc ggcattggtgc 1740
ctgggctgcc gggaacctca tctgcctggg gcctcacctg ctggagtcct ttgtggccaa 1800
ccctctctct tacttgggac ctcacacgct gggcttcacg gctgccagga gcctctcccc 1860
tccagaagac ttgcctgcta gggacctcgc ctgctgggga cctcgcctgt tggggacctc 1920
acctgctggg gacctcacct gctggggacc ttggctgctg gaggtgcac ctactgagga 1980

tgtcggcggg cggggacttt acctgctggg acctgctccc agagaccttg ccacactgaa 2040
tctcacctgc tggggacctc acctggagg gccctgggccc ctggggaact ggcttacttg 2100
gggccccacc cgggagtgat ggttctggct gatttgtttg tgatgttgtt agccgcctgt 2160
gaggggtgca gagagatcat cagggcacgg ttccagatg taatactgca aggaaaaatg 2220
atgacgtgct tctcactct agaggggttg gtcccatggg ttaagagctc accccaggtt 2280
ctcacctcag gggtaagag ctcagagttc agacaggtcc aagtccaagc ccaggaccac 2340
cacttatagg gtacaggtgg gatcgactgt aatgaggac ttctggaaca ttccaaatat 2400

tctggggttg agggaaattg ctgctgtcta caaaatgcca aggggtggaca ggcgctgtgg 2460
ctcacgcctg taatccagc actttgggag gctgaggtag gaggattgat tgaggccaag 2520
agttaaagac cagcctggtc aatatagcaa gaccacgtct ctaaataaaa aataatagc 2580
cgccaggca aaaaaaaaaa aaaaaaa 2607

<210> 151

<211> 361

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 151

Met Asp Pro Leu Gly Ala Ala Lys Pro Gln Trp Pro Trp Arg Arg Cys

1 5 10 15

Leu Ala Ala Leu Leu Phe Gln Leu Leu Val Ala Val Cys Phe Phe Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Ser Ser Arg Gln Asp Thr Thr Pro Thr Arg Pro Thr Leu Leu

50 55 60

Ile Leu Leu Trp Thr Trp Pro Phe His Ile Pro Val Ala Leu Ser Arg

65 70 75 80

Cys Ser Glu Met Val Pro Gly Thr Ala Asp Cys His Ile Thr Ala Asp

85 90 95

Arg Lys Val Tyr Pro Gln Ala Asp Thr Val Ile Val His His Trp Asp

100 105 110

Ile Met Ser Asn Pro Lys Ser Arg Leu Pro Pro Ser Pro Arg Pro Gln

115 120 125

Gly Gln Arg Trp Ile Trp Phe Asn Leu Glu Pro Pro Pro Asn Cys Gln

130 135 140

His Leu Glu Ala Leu Asp Arg Tyr Phe Asn Leu Thr Met Ser Tyr Arg

145 150 155 160

Ser Asp Ser Asp Ile Phe Thr Pro Tyr Gly Trp Leu Glu Pro Trp Ser

165 170 175

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

180 185 190

Val Ala Trp Ala Val Ser Asn Trp Lys Pro Asp Ser Ala Arg Val Arg

195 200 205

Tyr Tyr Gln Ser Leu Gln Ala His Leu Lys Val Asp Val Tyr Gly Arg

210 215 220

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

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

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

 340 345 350
Val Arg Ser Ile Ala Ala Trp Phe Thr
 355 360

<210> 152

<211> 2371

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 152

tctcctcttg ctctaagcag ggtgtttgac cttctagtcg actgcgtccc ctgtacccgg	60
cgccagctgt gttcctgacc ccagaataac tcagggctgc accgggcctg gcagcgtcc	120
gcacacattt cctgtcgcgg cctaagggaa actgttggcc gctgggcccg cggggggatt	180
cttggcagtt ggggggtccg tcgggagcga gggcggaggg gaaggaggg ggaaccgggt	240
tggggaagcc agctgtagag ggcgtgacc gcgtccaga cacagctctg cgtcctcgag	300
cgggacagat ccaagttggg agcagctctg cgtgcggggc ctcagagaat gaggccggcg	360
ttcgccctgt gcctcctctg gcaggcgctc tggccccggc cgggcggcgg cgaacacccc	420
actgccgacc gtgtggctg ctcggcctcg ggggcctgct acagcctgca ccacgtacc	480
atgaagcggc aggcggccga ggaggcctgc atcctgcgag gtggggcgct cagcacctg	540
cgtgcgggcg ccgagctgcg cgctgtgctc gcgtcctgc gggcaggccc agggcccga	600

gggggctcca aagacctgct gttctgggtc gcactggagc gcaggcggtc cactgcacc 660

 ctggagaacg agccttttgcg gggttttctcc tggtgttctt ccgaccccg cggtctcgaa 720
 agcgacacgc tgcagtgggt ggaggagccc caacgctcct gcaccgcgcg gagatgcgcg 780
 glactccagg ccaccggtgg ggtcgagccc gcaggctgga aggagatgcg atgccacctg 840
 cgcgccaacg gctacctgtg caagtaccag tttaggtct tgtgtctgc gccgcgcccc 900
 ggggcgcct ctaacttgag ctatcgcgcg cctttccagc tgcacagcg cgctctggac 960
 ttcagtcac ctgggaccga ggtgagtgcg ctctgccggg gacagctccc gatctcagtt 1020
 acttgcatcg cggacgaaat cggcgctcgc tgggacaaac tctcgggcga tgtgttgtgt 1080

 ccctgccccg ggaggtacct ccgtgctggc aaatgcgcag agctccctaa ctgcctagac 1140
 gacttgggag gctttgcctg cgaatgtgt acgggcttcg agctggggaa ggacggccgc 1200
 tcttgtgtga ccagtggga aggacagccg acccttgggg ggaccggggt gcccaccagg 1260
 cggcccgccg cactgcaac cagccccgtg ccgcagagaa catggccaat cagggtcgac 1320
 gagaagctgg gagagacacc acttgtcct gaacaagaca attcagtaac atctattcct 1380
 gagattcctc gatggggatc acagagcacg atgtctacce ttcaaatgtc cttcaagcc 1440
 gagtcaaagg ccactatcac cccatcaggg agcgtgattt ccaagtttaa ttctacgact 1500

 tcctctgcca ctctcagge ttctgactcc tcctctgccg tggcttcat atttgtgagc 1560
 acagcagtag tagtgttgt gatcttgacc atgacagtac tggggcttgt caagctctgc 1620
 tttcacgaaa gcccctctc ccagccaagg aaggagtcta tgggccccg gggcctggag 1680
 agtgatcctg agcccgtgc ttggggctcc agttctgcac attgcacaaa caatggggtg 1740
 aaagtcgggg actgtgatct gcgggacaga gcagagggtg cttgctggc ggagtccct 1800
 cttggctcta gtgatcata gggaaacagg ggacatgggc actcctgtga acagttttc 1860
 acttttgatg aaacggggaa ccaagaggaa ctacttgtg taactgacaa tttctgcaga 1920

 aatccccctt cctctaaatt cctttactc cactgaggag ctaaatcaga actgcacact 1980
 ccttccctga tgatagagga agtggaagtg ctttaggat ggtgatactg ggggaccggg 2040
 tagtgctggg gagagatatt ttcttatgtt tattcggaga atttgagaa gtgattgaac 2100
 ttttcaagac attggaacaa aatagaacac aatataattt acattaaaaa ataatttcta 2160
 ccaaatgga aaggaaatgt tctatgtgt tcaggctagg agtatattgg ttcgaaatcc 2220
 cagggaataa aataaaata aaaaattaaa ggattgtga taaccagac tcaaatatca 2280
 ttgccttct caggagtaa ttaggaacag ctgaggcat gctgggagta agcagcaaga 2340

gtgcattctg ctttttagatt gagggagagg t

2371

<210> 153

<211> 490

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 153

Met Arg Pro Ala Phe Ala Leu Cys Leu Leu Trp Gln Ala Leu Trp Pro

1 5 10 15

Gly Pro Gly Gly Gly Glu His Pro Thr Ala Asp Arg Ala Gly Cys Ser

20 25 30

Ala Ser Gly Ala Cys Tyr Ser Leu His His Ala Thr Met Lys Arg Gln

35 40 45

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

50 55 60

Arg Ala Gly Ala Glu Leu Arg Ala Val Leu Ala Leu Leu Arg Ala Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Arg Arg Arg Ser His Cys Thr Leu Glu Asn Glu Pro Leu Arg Gly

100 105 110

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

115 120 125

Gln Trp Val Glu Glu Pro Gln Arg Ser Cys Thr Ala Arg Arg Cys Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

Arg Cys His Leu Arg Ala Asn Gly Tyr Leu Cys Lys Tyr Gln Phe Glu

165 170 175

Val Leu Cys Pro Ala Pro Arg Pro Gly Ala Ala Ser Asn Leu Ser Tyr

180 185 190

Arg Ala Pro Phe Gln Leu His Ser Ala Ala Leu Asp Phe Ser Pro Pro

195 200 205

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

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

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

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

 Pro Arg Lys Glu Ser Met Gly Pro Pro Gly Leu Glu Ser Asp Pro Glu
 435 440 445
 Pro Ala Ala Leu Gly Ser Ser Ser Ala His Cys Thr Asn Asn Gly Val

450	455	460	
Lys Val Gly Asp Cys Asp Leu Arg Asp Arg Ala Glu Gly Ala Leu Leu			
465	470	475	480
Ala Glu Ser Pro Leu Gly Ser Ser Asp Ala			
	485	490	

<210> 154

<211> 3973

<212>

> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 154

gggctggggg aggttatata agccagtag gcgacgtga ggtcgacgcc ggccaagaca	60
gcacagacag attgacctat tgggtgttt cgcgagtgtg agagggaagc gccgcggcct	120
gtatttctag acctgccctt cgctgggttc gtggcgctt gtgaccccg gccctgccg	180
cctgcaagtc ggaattgctg ctgtgctcct gtgctacggc ctgtggctgg actgcctgct	240
gctgccaac tggctggcaa gatgaagctc tccctggtgg ccgcgatgct gctgctgctc	300
agcgcggcgc gggccgagga ggaggacaag aaggaggacg tgggcacggt ggtcggcatc	360
gacctgggga ccacctactc ctgcgtcggc gtgttcaaga acggccgct ggagatcatc	420
gccaacgac agggcaaccg catcacgccg tcctatgtcg cttcactcc tgaaggggaa	480
cgtctgattg gcgatgccgc caagaaccag ctacactcca accccgagaa cacggtcttt	540
gacgccaagc ggctcatcgg ccgcacgtgg aatgaccgt ctgtgcagca ggacatcaag	600
ttcttgccgt tcaaggtggt tgaaaagaaa actaaacct acattcaagt tgatattgga	660
ggtgggcaaa caaagacatt tgctcctgaa gaaatttctg ccatggttct cactaaaatg	720
aaagaaaccg ctgaggctta ttgggaaaag aaggttaccc atgcagttgt tactgtacca	780
gcctatttta atgatgcca acgccaagca accaaagacg ctggaactat tgctggccta	840
aatgttatga ggatcatcaa cgagcctacg gcagctgcta ttgcttatgg cctggataag	900
agggaggggg agaagaacat cctggtgttt gacctgggtg gcggaacctt cgatgtgtct	960
cttctacca ttgacaatgg tgtcttcgaa gttgtggcca ctaatggaga tactcatctg	1020
ggtggagaag actttgacca gcgtgtcatg gaacacttca tcaaactgta caaaaagaag	1080
acgggcaaag atgtcaggaa agacaataga gctgtgcaga aactccggcg cgaggtagaa	1140
aaggccaac gggccctgtc ttctcagcat caagcaagaa ttgaaattga gtccttctat	1200
gaaggagaag acttttctga gacctgact cgggccaat ttgaagagct caacatggat	1260

ctgttccggt ctactatgaa gcccggtccag aaagtgttgg aagattctga tttgaagaag 1320
 tctgatattg atgaaattgt tcttgttggg ggctcgactc gaattccaaa gattcagcaa 1380
 ctggttaaag agttcttcaa tggcaaggaa ccatcccggtg gcataaaccc agatgaagct 1440
 gtagcgtatg gtgctgctgt ccaggctggg gtgctctctg gtgatcaaga tacaggtgac 1500
 ctggtactgc ttgatgtatg tccccctaca ctggtattg aaactgtggg aggtgtcatg 1560
 accaaactga ttccaaggaa cacagtgggtg cctaccaaga agtctcagat cttttctaca 1620
 gcttctgata atcaaccaac tgttacaatc aagggtctatg aaggtgaaag acccctgaca 1680

 aaagacaatc atcttctggg tacatttgat ctgactggaa ttcctctctg tctctgtggg 1740
 gtccacaga ttgaagtcac ctttgagata gatgtgaatg gtattcttcg agtgacagct 1800
 gaagacaagg gtacaggga caaaaataag atcacaatca ccaatgacca gaatcgctg 1860
 acacgtgaag aaatcgaag gatggttaat gatgctgaga agtttgcgtg ggaagacaaa 1920
 aagctcaagg agcgattga tactagaaat gagttggaaa gctatgccta ttctctaaag 1980
 aatcagattg gagataaaga aaagctggga ggtaaacttt cctctgaaga taaggagacc 2040
 atggaaaaag ctgtagaaga aaagattgaa tggctggaaa gccaccaaga tgctgacatt 2100

 gaagacttca aagctaagaa gaaggaactg gaagaaattg ttcaaccaat tatcagcaaa 2160
 ctctatggaa gtgcaggccc tcccccaact ggtgaagagg atacagcaga aaaagatgag 2220
 ttgtagacac tgatctgcta gtgctgtaat attgtaaata ctggactcag gaacttttgt 2280
 taggaaaaaa ttgaaagaac ttaagtctcg aatgtaattg gaatcttcac ctgagagtgg 2340
 agttgaaact gctatagcct aagcggtgtt ttactgcttt tcattagcag ttgtcacat 2400
 gtctttgggt gggggggaga agaagaattg gccatcttaa aaagcgggta aaaaacctgg 2460
 gttagggtgt gtgttcacct tcaaaatgtt ctatttaaca actgggtcat gtgcatctgg 2520

 tgtaggaagt tttttctacc ataagtgaca ccaataaatg tttgttattt aactgggtct 2580
 aatgtttgtg agaagcttct aattagatca attacttatt ttaggaaatt taagactaga 2640
 tactcgtgtg tggggtgagg ggaggaggta tttggtatgt tgggataagg aaacacttct 2700
 atttaatgct tccagggtt ttttttttt tttttaacce tctgggccc aagtgtacct 2760
 tccacctcag tctcccagct aattgagacc acaggcttgt taccacatg ctcggtttt 2820
 gcattaatct aagaaaagg gagagaagt aatccacatc ttactcagg caaggggcat 2880
 ttcacagtgc ccaagagtgg ggttttcttg aacatacttg gtttctatt tccccctatc 2940

 tttctaaaac tgcctttctg gtggcttttt ttaaaattat tactaatgat gcttttatag 3000
 ctgcttggat tctctgagaa atgatgggga gtgagtgatc actggtatta actttataca 3060
 cttggatttc atttgtaact ttaggatgta aagggtatatt gtgaacccta gctgtgtcag 3120

aatctccatc cctgaaatct ctcattatgt gtactggggt gggatcttgg atggtgacat 3180
 tgaaactaca ctaaattccc tcactatgaa tgggttggtta aaggcaatgg ttgtgtcaa 3240
 aactggttta ggattactta gatttgtgtc ctgaagaaaa gaggccaggt aaatggtatg 3300
 atcaataaag gacaggctgg tgctaacata aaatccaata ttgtaatcct agcactttgg 3360

gaggccaagg cgggtggatc acaagggtcaa gagatagaga ccacttttgc caacatggtg 3420
 aaactccatc tctactgaaa atacaaaaat tagctgggag tggtagtgc agctgaaggc 3480
 tgaggcagga gaatcactcg aaccgggag gcagaggttg cagtggccg agatcacacc 3540
 actgtactcc agcccggtc tccagcctgg cgacaagagt gagactccac ctcaaaaaaa 3600
 aaaaaaagaa tccaatactg cccaaggata ggtattttat agatgggcaa ctggctgaaa 3660
 ggttaattct ctagggctag tagaactgga tccaacacc aaactcttaa ttagacctag 3720
 gcctcagctg cactgcccga aaagcatttg ggcagaccct gagcagaata ctggtctcag 3780

gccaagccca atacagccat taaagatgac ctacagtgt gtgtaccctg gggcaatagg 3840
 gttaaatggt agttagcaac tagggctagt ctcccttac ctcaaaggct ctcactaccg 3900
 tggaccacct agtctgtaac tctttctgag gagctgttac tgaatattaa aaagatagac 3960
 ttcaactatg aaa 3973

<210> 155

<211> 654

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 155

Met Lys Leu Ser Leu Val Ala Ala Met Leu Leu Leu Leu Ser Ala Ala

1 5 10 15

Arg Ala Glu Glu Glu Asp Lys Lys Glu Asp Val Gly Thr Val Val Gly

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Val Ala Phe Thr Pro Glu Gly Glu Arg Leu Ile Gly Asp Ala Ala

65 70 75 80

Lys Asn Gln Leu Thr Ser Asn Pro Glu Asn Thr Val Phe Asp Ala Lys

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

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Ser Arg Gly Ile Asn Pro Asp Glu Ala Val Ala Tyr Gly Ala Ala Val

385 390 395 400

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

405 410 415

Leu Asp Val Cys Pro Leu Thr Leu Gly Ile Glu Thr Val Gly Gly Val

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Ile Glu Val Thr Phe Glu Ile Asp Val Asn Gly Ile Leu Arg Val Thr

500 505 510

Ala Glu Asp Lys Gly Thr Gly Asn Lys Asn Lys Ile Thr Ile Thr Asn

515 520 525

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

530 535 540

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

545 550 555 560

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

565 570 575

Gly Asp Lys Glu Lys Leu Gly Gly Lys Leu Ser Ser Glu Asp Lys Glu

580	585	590	
Thr Met Glu Lys Ala Val Glu Glu Lys Ile Glu Trp Leu Glu Ser His			
595	600	605	
Gln Asp Ala Asp Ile Glu Asp Phe Lys Ala Lys Lys Lys Glu Leu Glu			
610	615	620	
Glu Ile Val Gln Pro Ile Ile Ser Lys Leu Tyr Gly Ser Ala Gly Pro			
625	630	635	640
Pro Pro Thr Gly Glu Glu Asp Thr Ala Glu Lys Asp Glu Leu			
645	650		
<210> 156			
<211> 926			
<212> DNA			
<213> Homo sapiens			
<400			
> 156			
ccagagaggg gcaggcttgt cccctgacag gttgaagcaa gtagacgccc aggagccccg	60		
ggagggggct gcagtttcct tcttctcttc tcggcagcgc tccgcgcccc catcgcccct	120		
cctgcgctag cggagggtgat cgccgcggcg atgccggagg agggttcggg ctgctcggtg	180		
cggcgcaggc cctatgggtg cgctctgcgg gctgctttgg tccattggt cgcgggcttg	240		
gtgatctgcc tcgtggtgtg catccagcgc ttgcacagg ctacagcagca gctgccgctc	300		
gagtcacttg ggtgggacgt agctgagctg cagctgaatc acacaggacc tcagcaggac	360		
cccaggctat actggcaggg gggcccagca ctgggccgct ccttcctgca tggaccagag	420		
ctggacaagg ggcagctacg tatccatcgt gatggcatct acatggtaca catccaggtg	480		
acgctggcca tcgtctctc cagcagggc tccaggcacc acccaccac cctggccgtg	540		
ggaatctgct ctccgcctc ccgtagcatc agcctgtctg gtctcagctt ccaccaaggt	600		
tgtaccattg tctcccagcg cctgacgccc ctggcccag gggacacact ctgcaccaac	660		
ctcactggga cacttttgcc ttcccgaac actgatgaga ctttctttgg agtgcagtgg	720		
gtgcgcccct gaccactgct gctgattagg gttttttaa tttatttta tttatttaa	780		
gttcaagaga aaaagtgtac acacaggggc caccgggggt tggggtggga gtgtggtggg	840		
gggtagtttg tggcaggaca agagaaggca ttgagctttt tctttcattt tcctattaaa	900		
aaatacaaaa atcaaaacaa aaaaaa	926		
<210> 157			

<211> 193

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 157

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

1 5 10 15

Cys Val Leu Arg Ala Ala Leu Val Pro Leu Val Ala Gly Leu Val Ile

20 25 30

Cys Leu Val Val Cys Ile Gln Arg Phe Ala Gln Ala Gln Gln Gln Leu

35 40 45

Pro Leu Glu Ser Leu Gly Trp Asp Val Ala Glu Leu Gln Leu Asn His

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gly Arg Ser Phe Leu His Gly Pro Glu Leu Asp Lys Gly Gln Leu

85 90 95

Arg Ile His Arg Asp Gly Ile Tyr Met Val His Ile Gln Val Thr Leu

100 105 110

Ala Ile Cys Ser Ser Thr Thr Ala Ser Arg His His Pro Thr Thr Leu

115 120 125

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

130 135 140

Leu Ser Phe His Gln Gly Cys Thr Ile Val Ser Gln Arg Leu Thr Pro

145 150 155 160

Leu Ala Arg Gly Asp Thr Leu Cys Thr Asn Leu Thr Gly Thr Leu Leu

165 170 175

Pro Ser Arg Asn Thr Asp Glu Thr Phe Phe Gly Val Gln Trp Val Arg

180 185 190

Pro

<210> 158

<211> 293

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 158

Met Gly Ile Leu Pro Phe Leu Leu Ile Pro Met Glu Ser Asn Trp Thr

1 5 10 15

Val His Val Phe Ser Arg Thr Leu Cys His Met Leu Leu Trp Thr Ala

20 25 30

Val Leu Asn Leu Ala Ala Gly Thr His Asp Leu Pro Lys Ala Val Val

35 40 45

Lys Leu Glu Pro Pro Trp Ile Gln Val Leu Lys Glu Asp Thr Val Thr

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe His Asn Gly Arg Ser Ile Arg Ser Gln Val Gln Ala Ser Tyr Thr

85 90 95

Phe Lys Ala Thr Val Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Met Glu

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Thr Leu Arg Cys His Ser Trp Arg Asn Lys Leu Leu Asn Arg Ile Ser

145 150 155 160

Phe Phe His Asn Glu Lys Ser Val Arg Tyr His His Tyr Ser Ser Asn

165 170 175

Phe Ser Ile Pro Lys Ala Asn His Ser His Ser Gly Asp Tyr Tyr Cys

180 185 190

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

195 200 205

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

210	215	220	
Val Ala Ala Val Thr Gly Ile Ala Val Ala Ala Ile Val Ile Ile Leu			
225	230	235	240
Val Ser Leu Val Tyr Leu Lys Lys Lys Gln Val Pro Asp Asn Pro Pro			
245	250	255	
Asp Leu Glu Glu Ala Ala Lys Thr Glu Ala Glu Asn Thr Ile Thr Tyr			
260	265	270	
Ser Leu Leu Lys His Pro Glu Ala Leu Asp Glu Glu Thr Glu His Asp			
275	280	285	
Tyr Gln Asn His Ile			
290			
<210> 159			
<211> 2880			
<212> DNA			
<213> Homo sapiens			
<400> 159			
tgtctgtctc cgcccgctc cggctcgtgg cccctactt cgggcaccat ggacacctcc	60		
cggctcgggtg tgtctctgtc cttgcctgtg ctgctgcagc tggcgaccgg gggcagctct	120		
cccaggtctg gtgtgttctg gaggggctgc cccacacact gtcattgcga gcccgcggc	180		
aggatgttgc tcagggtgga ctgctccgac ctggggctct cggagctgcc ttccaacctc	240		
agcgtcttca cctcctacct agacctcagt atgaacaaca tcagtcagct gctcccgaat	300		
ccccgceca gtctccgctt cctggaggag ttacgtcttg cgggaaacgc tctgacatac	360		
attcccaagg gagcattcac tggcctttac agtcttaaag ttcttatgct gcagaataat	420		
cagctaagac acgtacccac agaagctctg cagaatttgc gaagccttca atccctgcgt	480		
ctggatgcta accacatcag ctatgtgcc ccaagctgtt tcagtggcct gcattccctg	540		
aggcacctgt ggctggatga caatgcgtta acagaaatcc ccgtccaggc ttttagaagt	600		
ttatcggcat tgcaagccat gacctggcc ctgaacaaaa tacaccacat accagactat	660		
gcctttggaa acctctccag cttggtagt ctacatctcc ataacaatag aatccactcc	720		
ctgggaaaga aatgctttga tgggctccac agcctagaga ctttagattt aaattacaat	780		
aaccttgatg aattccccac tgcaattagg acactctcca accttaaaga actaggattt	840		
catagcaaca atatcaggtc gatactgag aaagcatttg taggcaaccc ttctcttatt	900		
acaatacatt tctatgacaa tcccatcaa ttgttggga gatctgcttt tcaacattta	960		

cctgaactaa gaacactgac tctgaatggt gcctcacaaa taactgaatt tcctgattta 1020
actggaactg caaacctgga gagtctgact ttaactggag cacagatctc atctcttcct 1080
caaaccgtct gcaatcagtt acctaattctc caagtgttag atctgtctta caacctatta 1140

gaagatttac ccagtttttc agtctgccaa aagcttcaga aaattgacct aagacataat 1200
gaaatctacg aaattaaagt tgacactttc cagcagttgc ttagcctccg atcgctgaat 1260
ttggcttgga acaaaattgc tattattcac cccaatgcat tttccacttt gccatcccta 1320
ataaagctgg acctatcgtc caacctcctg tcgtcttttc ctataactgg gttacatggt 1380
ttaactcact taaaattaac aggaaatcat gccttacaga gcttgataac atctgaaaac 1440
tttcagaaac tcaaggttat agaaatgcct tatgcttacc agtgcgtgac atttgagtg 1500
tgtgagaatg cctataagat ttctaataca tggaaataag gtgacaacag cagtatggac 1560

gacctcata agaaagatgc tggaaatgtt caggctcaag atgaacgtga ccttgaagat 1620
ttcctgcttg actttgagga agacctgaaa gcccttcatt cagtgcagtg ttcaccttcc 1680
ccaggccctc tcaaacctg tgaacacctg ctgatggct ggctgatcag aattggagtg 1740
tggaccatag cagtcttggc acttacttgt aatgctttgg tgacttcaac agttttcaga 1800
tccccctgt acatttcccc cattaaactg ttaattgggg tcatcgagc agtgaacatg 1860
ctcacgggag tctccagtgc cgtgctggct ggtgtggatg cgttcacttt tggcagcttt 1920
gcacgacatg gtgcctgggtg ggagaatggg gttggttgcc atgtcattgg tttttgtcc 1980

atttttgctt cagaatcacc tgttttctg ctactctgg cagccctgga gcgtgggttc 2040
tctgtgaaat attctgcaa atttgaaacg aaagctccat tttctagcct gaaagtaac 2100
attttgcct gtgcccgtc ggccttgacc atggccgcag tttccctgct ggggtggcagc 2160
aagtatggcg cctccccct ctgcctgcct ttgccttttg gggagcccag caccatgggc 2220
tacatggctg ctctcatct gctcaattcc ctttgcttcc tcatgatgac cattgcctac 2280
accaagctct actgcaattt ggacaaggga gacctggaga atatttggga ctgctctatg 2340
gtaaaacaca ttgccctgtt gctcttcacc aactgcatcc taaactgccc tgttgctttc 2400

ttgtccttct cctctttaat aaaccttaca ttatcagtc ctgaagtaat taagtttacc 2460
cttctgggtg tagtccact tcctgcatgt ctcaatcccc ttctctacat cttgttcaat 2520
cctcacttta aggaggatct ggtgagcctg agaaagcaaa cctacgtctg gacaagatca 2580
aaacacccaa gcttgatgac aattaactct gatgatgtcg aaaaacagtc ctgtgactca 2640
actcaagcct tggtaacctt taccagctcc agcatcactt atgacctgcc tcccagttcc 2700
gtgccatcac cagcttatcc agtgactgag agctgccatc tttctctgt ggcatattgtc 2760

ccatgtctct aattaatatg tgaaggaaaa tgttttcaaa ggttgagaac ctgaaaatgt 2820

gagattgagt atatcagagc agtaattaat aagaagagct gagtgaaac tcggtttaaa 2880

<210> 160

<211> 907

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 160

Met Asp Thr Ser Arg Leu Gly Val Leu Leu Ser Leu Pro Val Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Cys Pro Thr His Cys His Cys Glu Pro Asp Gly Arg Met Leu Leu

35 40 45

Arg Val Asp Cys Ser Asp Leu Gly Leu Ser Glu Leu Pro Ser Asn Leu

50 55 60

Ser Val Phe Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Ser Met Asn Asn Ile Ser Gln

65 70 75 80

Leu Leu Pro Asn Pro Leu Pro Ser Leu Arg Phe Leu Glu Glu Leu Arg

85 90 95

Leu Ala Gly Asn Ala Leu Thr Tyr Ile Pro Lys Gly Ala Phe Thr Gly

100 105 110

Leu Tyr Ser Leu Lys Val Leu Met Leu Gln Asn Asn Gln Leu Arg His

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu His Ser Leu Arg His Leu Trp Leu Asp Asp Asn Ala Leu Thr Glu

165 170 175

Ile Pro Val Gln Ala Phe Arg Ser Leu Ser Ala Leu Gln Ala Met Thr

180 185 190

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

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

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

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

 Leu Leu Ser Ser Phe Pro Ile Thr Gly Leu His Gly Leu Thr His Leu

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

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

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

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

Ala Leu Leu Ala Leu Thr Met Ala Ala Val Pro Leu Leu Gly Gly Ser

690 695 700

Lys Tyr Gly Ala Ser Pro Leu Cys Leu Pro Leu Pro Phe Gly Glu Pro

705 710 715 720

Ser Thr Met Gly Tyr Met Val Ala Leu Ile Leu Leu Asn Ser Leu Cys

725 730 735

Phe Leu Met Met Thr Ile Ala Tyr Thr Lys Leu Tyr Cys Asn Leu Asp

740 745 750

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

755 760 765

Ala Leu Leu Leu Phe Thr Asn Cys Ile Leu Asn Cys Pro Val Ala Phe

770 775 780

Leu Ser Phe Ser Ser Leu Ile Asn Leu Thr Phe Ile Ser Pro Glu Val

785 790 795 800

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

805 810 815

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

820 825 830

Ser Leu Arg Lys Gln Thr Tyr Val Trp Thr Arg Ser Lys His Pro Ser

835 840 845

Leu Met Ser Ile Asn Ser Asp Asp Val Glu Lys Gln Ser Cys Asp Ser

850 855 860

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

865 870 875 880

Pro Pro Ser Ser Val Pro Ser Pro Ala Tyr Pro Val Thr Glu Ser Cys

885 890 895

His Leu Ser Ser Val Ala Phe Val Pro Cys Leu

900 905

<210> 161

<211> 3977

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 161

ggatggtgcc ttgagtgaat gacccccctg gagaacattc ttccgcatcc ctgcctcaa	60
gccagcctca gacagaaaac tgaagattca gcagatccag tgcttctgc tcctctctg	120
cccaggaaca cgcttgcctt cccaaggct tccagaagct ctgaggcagg aggcaccaag	180
ttctacctca tgtttggagg atcttgctag ctatggccct cgtactcggc tccctgttgc	240
tgctggggct gtgcgggaac tccttttcag gagggcagcc ttcattccaca gatgctccta	300
aggcttggaa ttatgaattg cctgcaacaa attatgagac ccaagactcc cataaagctg	360
gaccattgg cattctcttt gaactagtgc atatctttct ctatgttgta cagccgcgtg	420
atttccaga agatacttg agaaaattct tacagaaggc atatgaatcc aaaattgatt	480
atgacaagcc agaaactgta atcttaggtc taaagattgt ctactatgaa gcagggatta	540
ttctatgctg tgcctgggg ctgctgttta ttattctgat gcctctggtg gggtatttct	600
tttgtatgtg tcgttgctgt aacaaatgtg gtggagaaat gcaccagcga cagaaggaaa	660
atgggccctt cctgaggaaa tgctttgcaa tctccctgtt ggtgatttgt ataataataa	720
gcattggcat ctctatggt tttgtggcaa atcaccaggt aagaaccgga atcaaaagga	780
gtcggaaact ggcagatagc aatttcaagg acttgcgaac tctcttgaat gaaactccag	840
agcaaatcaa atatatattg gccagtaga acactacca ggacaaggcg ttcacagatc	900
tgaacagtat caattcagt ctaggaggcg gaattcttga ccgactgaga cccaacatca	960
tccctgttct tgatgagatt aagtcctagg caacagcgat caaggagacc aaaggcgct	1020
tggagaacat gaacagcacc ttgaagagct tgcaccaaca aagtacacag cttagcagca	1080
gtctgaccag cgtgaaaact agcctgcggt catctctcaa tgaccctctg tgcttggtgc	1140
atccatcaag tgaacctgc aacagcatca gattgtctct aagccagctg aatagcaacc	1200
ctgaactgag gcagcttcca cccgtggatg cagaacttga caacgttaat aacgttctta	1260
ggacagattt ggatggcctg gtccaacagg gctatcaatc ccttaatgat atacctgaca	1320
gagtacaacg ccaaacacg actgtcgtag caggtatcaa aagggtcttg aattccattg	1380
gttcagatat cgacaatgta actcagcgtc ttcctattca ggatatactc tcagcattct	1440
ctgtttatgt taataacact gaaagttaca tccacagaaa ttacctaca ttggaagagt	1500
atgattcata ctggtggctg ggtggcctgg tcatctgctc tctgctgacc ctcatcgtga	1560
tttttacta ccigggctta ctgtgtggcg tgtgcggcta tgacaggcat gccacccga	1620
ccaccgagg ctgtgtctcc aacaccggag gcgtcttct catggttga gttggattaa	1680
gtttctctt ttgctggata ttgatgatca ttgtggttct tacctttgtc ttgggtgcaa	1740
atgtgaaaa actgatctgt gaaccttaca cgagcaagga attattccgg gttttggata	1800

caccctactt actaaatgaa gactgggaat actatctctc tgggaagcta tttataaat 1860

caaaaatgaa gctcactttt gaacaagttt acagtgactg caaaaaaat agaggcactt 1920

acggcactct tcacctgcag aacagcttca atatcagtga acatctcaac attaatgagc 1980

atactggaag cataagcagt gaattggaaa gcttgaaggt aaatcttaat atctttctgt 2040

tgggtgcagc aggaagaaaa aaccttcagg attttgcctg ttgtggaata gacagaatga 2100

attatgacag ctacttggct cagactggta aatccccgc aggagtgaat cttttatcat 2160

ttgcatatga tctagaagca aaagcaaaca gtttgcccc aggaaatttg aggaactccc 2220

tgaaaagaga tgcacaaact attaaaacaa ttcaccagca acgagtcctt cctatagaac 2280

aatcactgag cactctatac caaagcgtca agatacttca acgcacaggg aatggattgt 2340

tggagagagt aactaggatt ctagcttctc tggattttgc tcagaacttc atcacaacaa 2400

atacttcctc tgttattatt gaggaacta agaagtatgg gagaacaata ataggatatt 2460

ttgaacatta tctgcagtgg atcgagttct ctatcagtga gaaagtggca tcgtgcaaac 2520

ctgtggccac cgctctagat actgctgttg atgtcttct gtgtagctac attatcgacc 2580

ccttgaattt gttttggtt ggcataggaa aagctactgt atttttactt ccggctctaa 2640

tttttcggtt aaaactggct aagtactatc gtcgaatgga ttcggaggac gtgtacgatg 2700

atgttgaaac tatacccatg aaaaatatgg aaaatggtaa taatggttat cataaagatc 2760

atgtatatgg tattcacaat cctgttatga caagcccatc acaacattga tagctgatgt 2820

tgaactgct tgagcatcag gatactcaaa gtggaaagga tcacagattt ttggtagttt 2880

ctgggtctac aaggacttcc caaatccagg agcaaccca gtggcaacgt agtgactcag 2940

gcgggcacca aggcaacggc accattggct tctgggtagt gctttaagaa tgaacacaat 3000

cacgttatag tccatggctc atcactattc aaggatgact ccttcccttc ctgtctatct 3060

ttgtttttta cttttttaca ctgagtttct atttagacac tacaacatat ggggtgtttg 3120

ttcccatgg atgcatttct atcaaaactc tatcaaatgt gatggctaga ttctaacata 3180

ttgccatgtg tggagtgtgc tgaacacaca ccagtttaca ggaaagatgc attttgtgta 3240

cagtaaacgg tgiatatacc ttttgttacc acagagtttt ttaacaaat gagtattata 3300

ggactttctt ctaaagagc taaataagtc accattgact tcttgggtgt gtgaaaata 3360

atccattttc actaaaagtg tgtgaaacct acagcatatt cttcacgcag agattttcat 3420

ctattatact ttatcaaaga ttggccatgt tccacttga aatggcatgc aaaagcaatc 3480

atagagaaac ctgcgtaact ccatctgaca aattcaaaag agagagagag atcttgagag 3540

agaaatgctg ttcgttcaaa agtggagttg ttttaacaga tgccaattac ggtgtacagt 3600
 ttaacagagt tttctgttgc attaggataa acattaattg gagtgcagct aacatgagta 3660
 tcatcagact agtatcaagt gttctaaaaat gaaatatgag aagatcctgt cacaattctt 3720
 agatctgggtg tccagcatgg atgaaacctt tgagtttggg ccctaaattt gcatgaaagc 3780
 acaaggtaaa tattcatttg cttcaggagt ttcattgttg atctgtcatt atcaaaagtg 3840
 atcagcaatg aagaactggg cggacaaaaa ttaacgttga tgtaatgaaa ttccagatgt 3900
 aggcatcccc ccagggtctt ttcattgtgca gattgcagtt ctgattcatt tgaataaaaa 3960

ggaacttgga aaacatg 3977

<210> 162

<211> 865

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 162

Met Ala Leu Val Leu Gly Ser Leu Leu Leu Leu Gly Leu Cys Gly Asn

1 5 10 15

Ser Phe Ser Gly Gly Gln Pro Ser Ser Thr Asp Ala Pro Lys Ala Trp

20 25 30

Asn Tyr Glu Leu Pro Ala Thr Asn Tyr Glu Thr Gln Asp Ser His Lys

35 40 45

Ala Gly Pro Ile Gly Ile Leu Phe Glu Leu Val His Ile Phe Leu Tyr

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ile Leu Gly Leu Lys Ile Val Tyr Tyr Glu Ala Gly Ile Ile Leu Cys

100 105 110

Cys Val Leu Gly Leu Leu Phe Ile Ile Leu Met Pro Leu Val Gly Tyr

115 120 125

Phe Phe Cys Met Cys Arg Cys Cys Asn Lys Cys Gly Gly Glu Met His

130 135 140

Gln Arg Gln Lys Glu Asn Gly Pro Phe Leu Arg Lys Cys Phe Ala Ile

145 150 155 160
 Ser Leu Leu Val Ile Cys Ile Ile Ile Ser Ile Gly Ile Phe Tyr Gly
 165 170 175

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

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

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

 Asp Arg Val Gln Arg Gln Thr Thr Thr Val Val Ala Gly Ile Lys Arg
 370 375 380
 Val Leu Asn Ser Ile Gly Ser Asp Ile Asp Asn Val Thr Gln Arg Leu
 385 390 395 400

Pro Ile Gln Asp Ile Leu Ser Ala Phe Ser Val Tyr Val Asn Asn Thr
405 410 415

Glu Ser Tyr Ile His Arg Asn Leu Pro Thr Leu Glu Glu Tyr Asp Ser
420 425 430

Tyr Trp Trp Leu Gly Gly Leu Val Ile Cys Ser Leu Leu Thr Leu Ile
435 440 445

Val Ile Phe Tyr Tyr Leu Gly Leu Leu Cys Gly Val Cys Gly Tyr Asp
450 455 460

Arg His Ala Thr Pro Thr Thr Arg Gly Cys Val Ser Asn Thr Gly Gly
465 470 475 480

Val Phe Leu Met Val Gly Val Gly Leu Ser Phe Leu Phe Cys Trp Ile
485 490 495

Leu Met Ile Ile Val Val Leu Thr Phe Val Phe Gly Ala Asn Val Glu
500 505 510

Lys Leu Ile Cys Glu Pro Tyr Thr Ser Lys Glu Leu Phe Arg Val Leu
515 520 525

Asp Thr Pro Tyr Leu Leu Asn Glu Asp Trp Glu Tyr Tyr Leu Ser Gly
530 535 540

Lys Leu Phe Asn Lys Ser Lys Met Lys Leu Thr Phe Glu Gln Val Tyr
545 550 555 560

Ser Asp Cys Lys Lys Asn Arg Gly Thr Tyr Gly Thr Leu His Leu Gln
565 570 575

Asn Ser Phe Asn Ile Ser Glu His Leu Asn Ile Asn Glu His Thr Gly
580 585 590

Ser Ile Ser Ser Glu Leu Glu Ser Leu Lys Val Asn Leu Asn Ile Phe
595 600 605

Leu Leu Gly Ala Ala Gly Arg Lys Asn Leu Gln Asp Phe Ala Ala Cys
610 615 620

Gly Ile Asp Arg Met Asn Tyr Asp Ser Tyr Leu Ala Gln Thr Gly Lys
625 630 635 640

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

645 650 655
 Lys Ala Asn Ser Leu Pro Pro Gly Asn Leu Arg Asn Ser Leu Lys Arg
 660 665 670
 Asp Ala Gln Thr Ile Lys Thr Ile His Gln Gln Arg Val Leu Pro Ile
 675 680 685

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

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

 Lys Tyr Tyr Arg Arg Met Asp Ser Glu Asp Val Tyr Asp Asp Val Glu
 820 825 830
 Thr Ile Pro Met Lys Asn Met Glu Asn Gly Asn Asn Gly Tyr His Lys
 835 840 845
 Asp His Val Tyr Gly Ile His Asn Pro Val Met Thr Ser Pro Ser Gln
 850 855 860
 His
 865
 <210> 163
 <211> 3858
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 163

ctactttatt ctgataaaac aggtctatgc agctaccagg acaatggaat ctacgttgac	60
tttagcaacg gaacaacctg ttaagaagaa cactcttaag aaatataaaa tagcttgcac	120
tgttcttctt gctttgctgg tgatcatgtc acttggatta ggccctggggc ttggactcag	180
gaaactggaa aagcaaggca gctgcaggaa gaagtgcctt gatgcatcat ttagaggact	240
ggagaactgc cggltgtgatg tggcatgtaa agaccgaggt gattgctgct gggattttga	300
agacacctgt tggaatcaa ctccaatatg gatgtgcaat aaatttcgtt gtggagagac	360
cagattagag gccagccttt gctcttgctt agatgactgt ttgcagaaga aagattgctg	420
tgctgactat aagagtgttt gccaaaggaga aacctcatgg ctggaagaaa actgtgacac	480
agcccagcag tctcagtgcc cagaagggtt tgacctgcca ccagttatct tgttttctat	540
ggatggattt agagctgaat atttatacac atgggatact ttaatgcaa atatcaataa	600
actgaaaaca tgttgaattc attcaaaata catgagagct atgtatccta ccaaacctt	660
cccaaatcat tacaccattg tcacgggctt gtatccagag tcacatggca tcattgacaa	720
taatatgtat gatgtaaac tcaacaagaa tttttcactt tcttcaaagg aacaaaataa	780
tccagcctgg tggcatgggc aaccaatgtg gctgacagca atgtatcaag gtttaaaagc	840
cgctacctac ttttggcccg gatcagaagt ggctataaat ggctccttc ctccatata	900
catgccttac aacggaagtg tcccatttga agagaggatt tctacactgt taaaatggct	960
ggacctgccc aaagctgaaa gaccagggtt ttataccatg tattttgaag aacctgattc	1020
ctctggacat gcagggtggac cagtcatgtc cagagtaatt aaagccttac aggtagtaga	1080
tcattgctttt gggatgttga tggaaaggcct gaagcagcgg aatttgcaca actgtgtcaa	1140
tatcatcctt ctggctgacc atggaatgga ccagacttat tgtaacaaga tggatacat	1200
gactgattat tttccagaa taaacttctt ctacatgtac gaagggcctg cccccgcat	1260
ccgagctcat aatatacctc atgacttttt tagttttaat tctgaggaaa ttgttagaaa	1320
cctcagttgc cgaaaacctg atcagcattt caagccctat ttgactcctg atttgccaaa	1380
gcgactgcac tatgccaaga acgtcagaat cgacaaagtt catctctttg tggatcaaca	1440
gtggctggct gttaggagta aatcaaatc aaattgtgga ggaggcaacc atggttataa	1500
caatgagttt aggagcatgg aggctatctt tctggcacat ggaccagtt ttaaagagaa	1560
gactgaagtt gaaccatttg aaaatattga agtctataac ctaatgtgtg atcttctacg	1620
cattcaacca gcaccaaaca atggaacca tggtagttta aacctcttc tgaagtgcc	1680

tttttatgag ccatcccatg cagaggaggt gtcaaagttt tctgtttgtg gctttgctaa 1740

 tccattgccc acagagtctc ttgactgttt ctgccctcac ctacaaaata gtactcagct 1800
 ggaacaagtg aatcagatgc taaatctcac ccaagaagaa ataacagcaa cagtgaaggt 1860
 aaatttgcca ttggggaggc ctagggtact gcagaagaac gtggaccact gtctccttta 1920
 ccacagggaa tatgtcagtg gatttggaag agctatgagg atgcccattg ggagttcata 1980
 cacagtcccc cagtgggag acacatcgcc tctgcctccc actgtcccag actgtctgcg 2040
 ggctgatgtc agggttcctc cttctgagag ccaaaaatgt tccttctatt tagcagacaa 2100
 gaatatcacc cacggcttcc tctatcctcc tgccagcaat agaacatcag atagccaata 2160

 tgatgcttta attactagca atttggtagc tatgtatgaa gaattcagaa aaatgtggga 2220
 ctacttcac agtgttcttc ttataaaaca tgccacagaa agaaatggag taaatgtggt 2280
 tagtggacca atatttgatt ataattatga tggccatttt gatgtccag atgaaattac 2340
 caaacattta gccaacactg atgttcccat ccaacacac tactttgtgg tgctgaccag 2400
 ttgtaaaaac aagagccaca caccggaaaa ctgccctggg tggctggatg tcctaccctt 2460
 tatcatccct caccgacctc ccaactgga gagctgtcct gaaggtaaac cagaagctct 2520
 ttgggttgaa gaaagattta cagctcacat tgcccgggtc cgtgatgtag aacttctcac 2580

 tgggcttgac ttctatcagg ataaagtga gcctgtctct gaaattttgc aactaaagac 2640
 atatttacca acatttgaaa ccactattta acttaataat gtctacttaa tatataattt 2700
 actgtataaa gtaattttgg caaaatataa gtgatttttt ctggagaatt gtaaaataaa 2760
 gttttctatt ttctctaaa aaaaaaacg gaattccggg cttgggaggc tgaggcagga 2820
 gactcgcttg aaccgggag gcagagggtg cagttagcca agattgcgcc attgcactcc 2880
 agagcctggg tgacagagca agactacatc tcaaaaaata aataaataaa ataaaagtaa 2940
 caataaaaat aaaaagaaca gcagagagaa tgagcaagga gaaatgtcac aaactattgc 3000

 aaaactactg tacttggtg ttgctctcca agaagatact ggaatctctt cagccatttg 3060
 cttttcagaa gtagaaacca gcaaacacc tctaagcgga gaacatacga ttctttatta 3120
 agtagctctg gggaaggaaa gaataaaagt tgatagctcc ctgattggga aaaaatgcac 3180
 aattaataaa gaatgaagat gaaagaaagc atgcttatgt tgtaacacaa aaaaaattca 3240
 caaacgttgg tggaaggaaa acagtataga aaacattact ttaactaaaa gctggaaaaa 3300
 ttttcagtgg ggatgcgact gacaaaaaga acgggatttc caggcataaa gtggcggtga 3360
 gctacagagg gcacatgtg gctcagtga agacccttca agattcaaag ttccatttga 3420

cagagcaaag gcacttcgca aggagaaggg tttaaattat gggtcacaaa gccaaagtgg 3480
aaagcgagca atttcagca taactgcttc tcctagacag ggctgagtgg gcaaaatag 3540
acagtacaca cagtactat tagccactgc cagaaacagg ctgaacagcc ctgggagaca 3600
aggggaaggca gggtgtggga gttgttcatt gagagaaagg agagtttttag aaccagcaca 3660
tccactggag atgctgggcc accagacccc tcccagtcaa taaagtctgg tgcctcattt 3720
gatctcagcc tcattcatgac cctggagaga cctgatacc atctgccagt ccccgacagc 3780
ttaggcactc ctigccatca acctgacccc ccgagtgggt ctccaggctc cctgccccac 3840

ccattcaggc cggaattc 3858

<210> 164

<211> 875

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 164

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

1 5 10 15

Thr Leu Lys Lys Tyr Lys Ile Ala Cys Ile Val Leu Leu Ala Leu Leu

20 25 30

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

35 40 45

Glu Lys Gln Gly Ser Cys Arg Lys Lys Cys Phe Asp Ala Ser Phe Arg

50 55 60

Gly Leu Glu Asn Cys Arg Cys Asp Val Ala Cys Lys Asp Arg Gly Asp

65 70 75 80

Cys Cys Trp Asp Phe Glu Asp Thr Cys Val Glu Ser Thr Arg Ile Trp

85 90 95

Met Cys Asn Lys Phe Arg Cys Gly Glu Thr Arg Leu Glu Ala Ser Leu

100 105 110

Cys Ser Cys Ser Asp Asp Cys Leu Gln Lys Lys Asp Cys Cys Ala Asp

115 120 125

Tyr Lys Ser Val Cys Gln Gly Glu Thr Ser Trp Leu Glu Glu Asn Cys

130 135 140

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

145 150 155 160
 Val Ile Leu Phe Ser Met Asp Gly Phe Arg Ala Glu Tyr Leu Tyr Thr
 165 170 175

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

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

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

 Leu Leu Ala Asp His Gly Met Asp Gln Thr Tyr Cys Asn Lys Met Glu
 370 375 380
 Tyr Met Thr Asp Tyr Phe Pro Arg Ile Asn Phe Phe Tyr Met Tyr Glu
 385 390 395 400

Gly Pro Ala Pro Arg Ile Arg Ala His Asn Ile Pro His Asp Phe Phe
405 410 415

Ser Phe Asn Ser Glu Glu Ile Val Arg Asn Leu Ser Cys Arg Lys Pro
420 425 430

Asp Gln His Phe Lys Pro Tyr Leu Thr Pro Asp Leu Pro Lys Arg Leu
435 440 445

His Tyr Ala Lys Asn Val Arg Ile Asp Lys Val His Leu Phe Val Asp
450 455 460

Gln Gln Trp Leu Ala Val Arg Ser Lys Ser Asn Thr Asn Cys Gly Gly
465 470 475 480

Gly Asn His Gly Tyr Asn Asn Glu Phe Arg Ser Met Glu Ala Ile Phe
485 490 495

Leu Ala His Gly Pro Ser Phe Lys Glu Lys Thr Glu Val Glu Pro Phe
500 505 510

Glu Asn Ile Glu Val Tyr Asn Leu Met Cys Asp Leu Leu Arg Ile Gln
515 520 525

Pro Ala Pro Asn Asn Gly Thr His Gly Ser Leu Asn His Leu Leu Lys
530 535 540

Val Pro Phe Tyr Glu Pro Ser His Ala Glu Glu Val Ser Lys Phe Ser
545 550 555 560

Val Cys Gly Phe Ala Asn Pro Leu Pro Thr Glu Ser Leu Asp Cys Phe
565 570 575

Cys Pro His Leu Gln Asn Ser Thr Gln Leu Glu Gln Val Asn Gln Met
580 585 590

Leu Asn Leu Thr Gln Glu Glu Ile Thr Ala Thr Val Lys Val Asn Leu
595 600 605

Pro Phe Gly Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys Asn Val Asp His Cys Leu
610 615 620

Leu Tyr His Arg Glu Tyr Val Ser Gly Phe Gly Lys Ala Met Arg Met
625 630 635 640

Pro Met Trp Ser Ser Tyr Thr Val Pro Gln Leu Gly Asp Thr Ser Pro

645	650	655
Leu Pro Pro Thr Val Pro Asp Cys Leu Arg Ala Asp Val Arg Val Pro		
660	665	670
Pro Ser Glu Ser Gln Lys Cys Ser Phe Tyr Leu Ala Asp Lys Asn Ile		
675	680	685
Thr His Gly Phe Leu Tyr Pro Pro Ala Ser Asn Arg Thr Ser Asp Ser		
690	695	700
Gln Tyr Asp Ala Leu Ile Thr Ser Asn Leu Val Pro Met Tyr Glu Glu		
705	710	715
720		
Phe Arg Lys Met Trp Asp Tyr Phe His Ser Val Leu Leu Ile Lys His		
725	730	735
Ala Thr Glu Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser Gly Pro Ile Phe Asp		
740	745	750
Tyr Asn Tyr Asp Gly His Phe Asp Ala Pro Asp Glu Ile Thr Lys His		
755	760	765
Leu Ala Asn Thr Asp Val Pro Ile Pro Thr His Tyr Phe Val Val Leu		
770	775	780
Thr Ser Cys Lys Asn Lys Ser His Thr Pro Glu Asn Cys Pro Gly Trp		
785	790	795
800		
Leu Asp Val Leu Pro Phe Ile Ile Pro His Arg Pro Thr Asn Val Glu		
805	810	815
Ser Cys Pro Glu Gly Lys Pro Glu Ala Leu Trp Val Glu Glu Arg Phe		
820	825	830
Thr Ala His Ile Ala Arg Val Arg Asp Val Glu Leu Leu Thr Gly Leu		
835	840	845
Asp Phe Tyr Gln Asp Lys Val Gln Pro Val Ser Glu Ile Leu Gln Leu		
850	855	860
Lys Thr Tyr Leu Pro Thr Phe Glu Thr Thr Ile		
865	870	875
<210> 165		
<211> 585		

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 165

```

caacgcagag ttgggagcaa ctccagagcc tccttcaaga tgctgctggt cctgctctca    60
gtggctcttc tggtcttgag ctacgtcag agcacagata atgatgtgaa ctatgaagac    120
tttactttca ccataccaga tgtagaggac tcaagtcaga gaccagatca gggaccccag    180
agacctcttc ctgaaggact cctacctaga cccctggtg atagtggtaa ccaagatgat    240
ggtctctcagc agagaccacc aaaaccagga ggccatcacc gccatctcc cccacctct    300
tttcaaaatc agcaacgacc accccgacga ggacacgtc aactctctct accccgattt    360
ccttctgtca gcctgcagga agcatcatca ttcttcaga gggacagacc agcaagacat    420

ccccaggagc aaccactctg gtaatctaga attcagtggc agaaaataaa taagaagata    480
acttccttca gaaagccatg acattgaaat aatgtggtca taactcttct ttcagtatac    540
caataaaata ttaatagcat gcaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa                585

```

<210> 166

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 166

```

Met Leu Leu Val Leu Leu Ser Val Val Leu Leu Ala Leu Ser Ser Ala
1           5           10          15
Gln Ser Thr Asp Asn Asp Val Asn Tyr Glu Asp Phe Thr Phe Thr Ile
          20          25          30

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

Arg Gly His Arg Gln Leu Ser Leu Pro Arg Phe Pro Ser Val Ser Leu
          100         105         110

```


Gln Glu Ala Ser Ser Phe Phe Gln Arg Asp Arg Pro Ala Arg His Pro

115

120

125

Gln Glu Gln Pro Leu Trp

130

<210> 167

<211> 3850

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 167

gaccagagag aagcgtgggg aagagtgggc tgagggactc cactagaggc tgtccatctg 60

gattccctgc ctccctagga gcccaacaga gcaaagcaag tgggcacaag gagtatggtt 120

ctaactgat tggggtcatg aagacgttgc tgttggactt ggctttgtgg tcactgctct 180

tccagcccgg gtggctgtcc tttagttccc aggtgagtca gaactgccac aatggcagct 240

atgaaatcag cgtcctgatg atgggcaact cagcctttgc agagcccctg aaaaacttgg 300

aagatgcggt gaatgagggg ctggaatag tgagaggacg tctgcaaaat gctggcctaa 360

atgtgactgt gaacgtact ttcatgtatt cggatggtct gattcataac tcaggcgact 420

gccggagtag cacctgtgaa ggccctgacc tactcaggaa aatttcaaat gcacaacgga 480

tgggctgtgt cctcataggg ccctcatgta catactccac cttccagatg taccttgaca 540

cagaattgag ctaccccatg atctcagctg gaagttttgg attgtcatgt gactataaag 600

aaaccttaac caggctgatg tctccagctc gaaagttgat gtacttcttg gtttaactttt 660

ggaaaaccaa cgatctgccc ttcaaaactt attcctggag cacttcgtat gtttacaaga 720

atggtacaga aactgaggac tgtttctggt accttaatgc tctggaggct agcgtttcct 780

atttctccca cgaactcggc tttaaggtgg tgtaagaca agataaggag tttcaggata 840

tcttaatgga ccacaacagg aaaagcaatg tgattattat gtgtggtggt ccagagtcc 900

tctacaagct gaagggtgac cgagcagtgg ctgaagacat tgtcattatt ctagtggatc 960

ttttcaatga ccagtacttt gaggacaatg tcacagcccc tgactatatg aaaaatgtcc 1020

ttgttctgac gctgtctcct gggaattccc ttctaaatag ctctttctcc aggaatctat 1080

caccaacaaa acgagacttt gctcttgcct atttgaatgg aatcctgctc ttggacata 1140

tgctgaagat atttcttgaa aatggagaaa atattaccac ccccaaattt gctcatgctt 1200

tcaggaatct cacttttgaa gggatgacg gtccagtac cttggatgac tggggggatg 1260

ttgacagtac catggtgctt ctgtatacct ctgtggacac caagaaatc aaggttcttt 1320

tgacctatga taccacgta aataagacct atcctgtgga tatgagcccc acattcactt 1380

ggaagaactc taaacttcct aatgatatta caggccgggg ccctcagatc ctgatgattg 1440

cagtcttcac cctcactgga gctgtggtgc tgcctctgct cgtcgtcttc ctgatgctca 1500

gaaaatatag aaaagattat gaacttcgtc agaaaaaatg gtccacatt cctcctgaaa 1560

atatctttcc tctggagacc aatgagacca atcatgttag cctcaagatc gatgatgaca 1620

aaagacgaga tacaatccag agactacgac agtgcaaata cgacaaaaag cgagtgattc 1680

tcaaagatct caagcacaat gatggtaatt tctactgaaa acagaagata gaattgaaca 1740

agttgcttca gattgactat tacaacctga ccaagttcta cggcacagtg aaacttgata 1800

ccatgatctt cggggtgata gaatactgtg agagaggatc cctccgggaa gttttaaatg 1860

acacaatttc ctacctgat ggcacattca tggattggga gtttaagatc tctgtcttgt 1920

atgacattgc taagggaatg tcatatctgc actccagtaa gacagaagtc catggctgtc 1980

tgaaatctac caactgcgta gtggacagta gaatgggtgt gaagatcact gattttggct 2040

gcaattccat ttacctcca aaaaaggacc tgtggacagc tccagagcac ctccccaag 2100

ccaacatctc tcagaaaagga gatgtgtaca gctatgggat catcgcacag gagatcatcc 2160

tcggaaga aaccttctac actttgagct gtcgggaccg gaatgagaag attttcagag 2220

tggaaaattc caatggaatg aaaccttcc gcccagattt attcttgaa acagcagagg 2280

aaaaagagct agaagtgta ctacttgtaa aaaactgttg ggaggaagat ccagaaaaga 2340

gaccagattt caaaaaaatt gagactacac ttgccaagat atttggactt tttcatgacc 2400

aaaaaatga aagctatatg gataccttga tccgacgtct acagctatat tctcgaacc 2460

tggaacatct ggiagaggaa aggacacagc tgtacaaggc agagaggagc agggctgaca 2520

gacttaactt tatgttgctt ccaaggctag tggtaaagtc tctgaaggag aaaggctttg 2580

tggagccgga actatatgag gaagttacaa tctacttcag tgacattgta ggtttcacta 2640

ctatctgcaa atacagcacc cccatggaag tgggtggacat gcttaatgac atctataaga 2700

gttttgacca cattgttgat catcatgatg tctacaaggt ggaaaccatc ggtgatgcgt 2760

acatggtggc tagtggtttg cctaagagaa atggcaatcg gcatgcaata gacattgcca 2820

agatggcctt ggaaatcctc agcttcatgg ggaccttga gctggagcat cttcctggcc 2880

tcccaatatg gattcgcat ggagttcact ctggctccctg tgctgctgga gttgtgggaa 2940

tcaagatgcc tcgttattgt ctatttgag atacggtaaa cacagcctct aggatggaat 3000

ccactggcct ccttttgaga attcacgtga gtggctccac catagccatc ctgaagagaa 3060

ctgagtgcc a gttcctttat gaagtgagag gagaaacata cttaaaggga agaggaaatg 3120
agactaccta ctggctgact gggatgaagg accagaaatt caacctgcc acccctccta 3180
ctgtggagaa tcaacagcgt ttgcaagcag aattttcaga catgattgcc aactctttac 3240
agaaaagaca ggcagcaggg ataagaagcc aaaaaccag acgggtagcc agctataaaa 3300
aaggcactct ggaatacttg cagctgaata ccacagacaa ggagagcacc tatttttaa 3360
cctaaatgag gtataaggac tcacacaaat taaaatacag ctgcactgag gcagcgacct 3420
caagtgtcct gaaagcttac attttcctga gacctcaatg aagcagaaat gtacttaggc 3480

ttggctgccc tgtctggaac atggactttc ttgcatgaat cagatgtgtg ttctcagtga 3540
aataactacc ttccactctg gaaccttatt ccagcagttg ttccaggag cttctacctg 3600
gaaaagaaaa gaaatgaata gactatctag aacttgagaa gatatttatt ttatttcatt 3660
tatattttgt ttgtttatt ttatcgtttt tgtttactgg ctttccttct gtattcataa 3720
gattttttaa attgtcataa ttatatatta aataccatc ttcattaaag tatatttaac 3780
tcataatfff tgcagaaaat atgctatata ttaggcaaga ataaaagcta aaggtttccc 3840
aaaaaaaaa 3850

<210> 168

<211> 1073

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 168

Met Lys Thr Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Trp Ser Leu Leu Phe Gln

1 5 10 15

Pro Gly Trp Leu Ser Phe Ser Ser Gln Val Ser Gln Asn Cys His Asn

20 25 30

Gly Ser Tyr Glu Ile Ser Val Leu Met Met Gly Asn Ser Ala Phe Ala

35 40 45

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

50 55 60

Val Arg Gly Arg Leu Gln Asn Ala Gly Leu Asn Val Thr Val Asn Ala

65 70 75 80

Thr Phe Met Tyr Ser Asp Gly Leu Ile His Asn Ser Gly Asp Cys Arg

85 90 95

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

100 105 110
 Gln Arg Met Gly Cys Val Leu Ile Gly Pro Ser Cys Thr Tyr Ser Thr

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

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

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

 305 310 315 320
 Phe Ala Leu Ala Tyr Leu Asn Gly Ile Leu Leu Phe Gly His Met Leu
 325 330 335
 Lys Ile Phe Leu Glu Asn Gly Glu Asn Ile Thr Thr Pro Lys Phe Ala
 340 345 350

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

595 600 605
 Thr Glu Val His Gly Arg Leu Lys Ser Thr Asn Cys Val Val Asp Ser
 610 615 620
 Arg Met Val Val Lys Ile Thr Asp Phe Gly Cys Asn Ser Ile Leu Pro

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

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

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

 820 825 830
 Phe Thr Thr Ile Cys Lys Tyr Ser Thr Pro Met Glu Val Val Asp Met
 835 840 845

Leu Asn Asp Ile Tyr Lys Ser Phe Asp His Ile Val Asp His His Asp
 850 855 860
 Val Tyr Lys Val Glu Thr Ile Gly Asp Ala Tyr Met Val Ala Ser Gly
 865 870 875 880
 Leu Pro Lys Arg Asn Gly Asn Arg His Ala Ile Asp Ile Ala Lys Met
 885 890 895
 Ala Leu Glu Ile Leu Ser Phe Met Gly Thr Phe Glu Leu Glu His Leu
 900 905 910
 Pro Gly Leu Pro Ile Trp Ile Arg Ile Gly Val His Ser Gly Pro Cys
 915 920 925
 Ala Ala Gly Val Val Gly Ile Lys Met Pro Arg Tyr Cys Leu Phe Gly
 930 935 940
 Asp Thr Val Asn Thr Ala Ser Arg Met Glu Ser Thr Gly Leu Pro Leu
 945 950 955 960
 Arg Ile His Val Ser Gly Ser Thr Ile Ala Ile Leu Lys Arg Thr Glu
 965 970 975
 Cys Gln Phe Leu Tyr Glu Val Arg Gly Glu Thr Tyr Leu Lys Gly Arg
 980 985 990
 Gly Asn Glu Thr Thr Tyr Trp Leu Thr Gly Met Lys Asp Gln Lys Phe
 995 1000 1005
 Asn Leu Pro Thr Pro Pro Thr Val Glu Asn Gln Gln Arg Leu Gln
 1010 1015 1020
 Ala Glu Phe Ser Asp Met Ile Ala Asn Ser Leu Gln Lys Arg Gln
 1025 1030 1035
 Ala Ala Gly Ile Arg Ser Gln Lys Pro Arg Arg Val Ala Ser Tyr
 1040 1045 1050
 Lys Lys Gly Thr Leu Glu Tyr Leu Gln Leu Asn Thr Thr Asp Lys
 1055 1060 1065
 Glu Ser Thr Tyr Phe
 1070
 <210> 169

<211> 2744

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 169

ctcgtgccga attcggcacg agaccgcgtg ttcgcgcctg gtagagattt ctccaagaca	60
ccagtgggcc cgtgtggaac caaacctgcg cgcgtggccg ggccgtggga caacagggcc	120
gcbgagacga aggcgcaatg gcbgaggaagt tatctgtaat cttgatcctg acctttgccc	180
tctctgtcac aaatcccctt catgaactaa aagcagctgc tttccccag accactgaga	240
aaattagtc gaattgggaa tctggcatta atgttgactt ggcaatttcc acacggcaat	300
atcatctaca acagcttttc taccgctatg gagaaaataa tttttgtca gttgaagggt	360
tcagaaaatt acttcaaaat ataggcatag ataagattaa aagaatccat atacaccatg	420
accacgacca tcactcagac cagcagcatc actcagacca tgagcgtcac tcagaccatg	480
agcatcactc agaccacgag catcactctg accataatca tgctgcttct ggtaaaaata	540
agcgaagagc tctttgcccc gaccatgact cagatagtcc aggtaaagat cctagaaaca	600
gccaggggaa aggagctcac cgaccagaac atgccagtgg tagaaggaat gtcaaggaca	660
gtgttagtgc tagtgaagtg acctcaactg tgtacaacac tgtctctgaa ggaactcact	720
ttctagagac aatagagact ccaagacctg gaaaactctt ccccaaagat gtaagcagct	780
ccactccacc cagtgtcaca tcaaagagcc gggtgagccg gctggctggt aggaaaacaa	840
atgaatctgt gagttagccc cgaaaaggct ttatgtattc cagaaacaca aatgaaaatc	900
ctcaggagtg ttccaatgca tcaaagctac tgacatctca tggcatgggc atccaggttc	960
cgctgaatgc aacagagttc aactatctct gtccagccat catcaacaa attgatgcta	1020
gatcttgtct gattcataca agtgaagaaga aggtgaaat cctccaaag acctattcat	1080
tacaaatagc ctgggttggt gggtttatag ccatttccat catcagtttc ctgtctctgc	1140
tgggggttat cttagtgcct ctcatgaatc gggtgttttt caaatttctc ctgagtttcc	1200
ttgtggcact ggccgttggg actttgagtg gtgatgcttt ttacacctt ctccacatt	1260
ctcatgcaag tcaccacat agtcatagcc atgaagaacc agcaatggaa atgaaaagag	1320
gaccactttt cagtcactctg tcttctcaaa acatagaaga aagtcctat ttgtattcca	1380
cgtggaaggg tctaacagct ctaggaggcc tgtatttcat gtttcttgtt gaacatgtcc	1440
tcacattgat caacaattt aaagataaga agaaaaagaa tcagaagaaa cctgaaaatg	1500
atgatgatgt ggagattaag aagcagttgt ccaagtatga atctcaactt tcaacaaatg	1560
aggagaaagt agatacagat gatcgaactg aaggctatct acgagcagac tcacaagagc	1620

cctcccactt tgattctcag cagcctgcag tcttggaaga agaagaggtc atgatatgctc 1680

atgctcatcc acaggaagtc tacaatgaat atgtaccag agggtgcaag aataaatgcc 1740

attcacattt ccacgatata ctggccagt cagacgatct cattaccac catcatgact 1800

accatcata tctccatcat caccaccacc aaaaccacca tcttcacagt cacagccagc 1860

gctactctcg ggaggagctg aaagatgccg gcgtcgccac tttggcctgg atggtgataa 1920

tgggtgatgg cctgcacaat ttcagcgatg gcctagcaat tgggtctgct tttactgaag 1980

gcttatcaag tggtttaagt acttctgttg ctgtgttctg tcatgagttg cctcatgaat 2040

taggtgactt tgctgttcta ctaaaggctg gcatgaccgt taagcaggct gtcctttata 2100

atgcattgtc agccatgctg gcgtatcttg gaatggcaac aggaattttc attggtcatt 2160

atgctgaaaa tgtttctatg tggatatattg cacttactgc tggcttattc atgtatgttg 2220

ctctggttga tatggtaact gaaatgctgc acaatgatgc tagtgacct ggatgtagcc 2280

gctgggggta tttcttttta cagaatgctg ggatgctttt gggttttgga attatgttac 2340

ttatttccat atttgaacat aaaatcgtgt ttcgtataaa tttctagtta aggtttaaat 2400

gctagagtag cttaaaaagt tgtcatagtt tcagtaggtc ataggagat gagtttgtat 2460

gctgtactat gcagcgttta aagttagtgg gttttgtgat ttttgtattg aatattgctg 2520

tctgttacia agtcagttaa aggtacgttt taatatttaa gttattctat ctggagata 2580

aaatctgtat gtgcaattca ccggtattac cagtttatta tgtaacaag agatttggca 2640

tgacatgttc tgtatgttcc agggaaaaat gtctttaatg ctttttcaag aactaacaca 2700

gttattccta tactggattt taggtctctg aagaactgct ggtg 2744

<210> 170

<211> 749

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 170

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

1 5 10 15

Val Thr Asn Pro Leu His Glu Leu Lys Ala Ala Ala Phe Pro Gln Thr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ile Ser Thr Arg Gln Tyr His Leu Gln Gln Leu Phe Tyr Arg Tyr

50 55 60
 Gly Glu Asn Asn Ser Leu Ser Val Glu Gly Phe Arg Lys Leu Leu Gln
 65 70 75 80
 Asn Ile Gly Ile Asp Lys Ile Lys Arg Ile His Ile His His Asp His

 85 90 95
 Asp His His Ser Asp His Glu His His Ser Asp His Glu Arg His Ser
 100 105 110
 Asp His Glu His His Ser Asp His Glu His His Ser Asp His Asn His
 115 120 125
 Ala Ala Ser Gly Lys Asn Lys Arg Lys Ala Leu Cys Pro Asp His Asp
 130 135 140
 Ser Asp Ser Ser Gly Lys Asp Pro Arg Asn Ser Gln Gly Lys Gly Ala

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

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

 275 280 285
 Ile Asn Gln Ile Asp Ala Arg Ser Cys Leu Ile His Thr Ser Glu Lys
 290 295 300

Lys Ala Glu Ile Pro Pro Lys Thr Tyr Ser Leu Gln Ile Ala Trp Val
 305 310 315 320
 Gly Gly Phe Ile Ala Ile Ser Ile Ile Ser Phe Leu Ser Leu Leu Gly
 325 330 335
 Val Ile Leu Val Pro Leu Met Asn Arg Val Phe Phe Lys Phe Leu Leu
 340 345 350
 Ser Phe Leu Val Ala Leu Ala Val Gly Thr Leu Ser Gly Asp Ala Phe
 355 360 365
 Leu His Leu Leu Pro His Ser His Ala Ser His His His Ser His Ser
 370 375 380
 His Glu Glu Pro Ala Met Glu Met Lys Arg Gly Pro Leu Phe Ser His
 385 390 395 400
 Leu Ser Ser Gln Asn Ile Glu Glu Ser Ala Tyr Phe Asp Ser Thr Trp
 405 410 415
 Lys Gly Leu Thr Ala Leu Gly Gly Leu Tyr Phe Met Phe Leu Val Glu
 420 425 430
 His Val Leu Thr Leu Ile Lys Gln Phe Lys Asp Lys Lys Lys Lys Asn
 435 440 445
 Gln Lys Lys Pro Glu Asn Asp Asp Asp Val Glu Ile Lys Lys Gln Leu
 450 455 460
 Ser Lys Tyr Glu Ser Gln Leu Ser Thr Asn Glu Glu Lys Val Asp Thr
 465 470 475 480
 Asp Asp Arg Thr Glu Gly Tyr Leu Arg Ala Asp Ser Gln Glu Pro Ser
 485 490 495
 His Phe Asp Ser Gln Gln Pro Ala Val Leu Glu Glu Glu Glu Val Met
 500 505 510
 Ile Ala His Ala His Pro Gln Glu Val Tyr Asn Glu Tyr Val Pro Arg
 515 520 525
 Gly Cys Lys Asn Lys Cys His Ser His Phe His Asp Thr Leu Gly Gln
 530 535 540
 Ser Asp Asp Leu Ile His His His His Asp Tyr His His Ile Leu His

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

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

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

 725 730 735
 Ser Ile Phe Glu His Lys Ile Val Phe Arg Ile Asn Phe
 740 745

 <210> 171
 <211> 5551
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220><221> misc_feature
 <222> (1769)..(1769)
 <223> n is a, c, g, or t

<400> 171

ttttcatgga aatatcttca aatttcatta gtggtcctat tatagaagac acacagcagg	60
caagtgtcag agctagaaat gaccctaaat ttctgggtcc ctattcagca gccataagca	120
attgccagct gcaggaaggt ggaggcagaa gaagtaaaaa gggaacaaga ggtgaggttt	180
acgttctgcc taagtggaac agagtagaac ttgacacaaa ctctttaatc ttgcctagag	240
gcagaatgtg ggatgtacta tatgggaggc aggcaaatct gggcctggtt cccacctcca	300
tcactcattt gaacaagtta tgtaatttat ttttgcgtca atttcttgt ctgtaaaact	360
ggagtgtgag gacctactt gaggaccgaa gtgaagagtc aatgagataa tatctgtgat	420
cagcacagtg ctggcaagt ggaagacact cagtcaagct aacttaaagc cccagttttt	480
tcatttgtac aacagaacaa caacaataat agcaacaagc aataatacta acaatattta	540
tcttgccctc gagggtgtt gaaaatcaga tgagtatata tattatgttt ctaaattcta	600
aagtgtatct cactctccta acaaagcagt tggctcttcag atcaggacca gagttaatac	660
catgccagag cattattaca ggttttttcc aatgagtaat taattttatt tttaaactta	720
tcatacagta aaattgactc ttttggttta caaagttcta tgagttatag cacgttgtat	780
aggtttatgt aaccaccacc acaatccgga tacagaacat gactacagct ttagagattc	840
tttttcaaag tgttttacat tcatgttgca aaacactttt aaaaataaga aaagagatgt	900
agataaacgt gctgaagatg caaattaatg aaaccagctt ttgtgcacaa atctctgcag	960
tttcagctgt ttccagcttt tgtctgagcc atttttgctg tcggctttgc agactatctc	1020
tttctataaa agtaatcagg cgtccgttgg agagttgggt ctttcttcac attaaaggca	1080
catgtcccag gcacaagcct caggatcctt atttgatctt tttaataacg accaggtctt	1140
aaatttccga accatgtttt ccctaattgc cattttctct ctaaaatgaa gaagcctgga	1200
agaaccttct tatcccttcg gggaaattat ttaattggga caaaggggat gtggagttaac	1260
agagagcaac gatagggtct tcaggaaccc aaaacctgtc tggataata acagatcctt	1320
ccggtaacca accattcaat ttgtccctct cccccaaccc catctctcc atcaccatct	1380
gccagatggc ccctgggac caatcgactt tgaaccaaaa cttctctccc aggtcagctc	1440
ctgcaatccc cactcctcgt cccttggagc tttctccaca gaagtgactt gacacaccgc	1500
gtacatctg gggagggggg cgggtccgct ttccgggaga ctcaagtctt tgctatttgc	1560
cttttgtttc tgggatgcct ttggctgcct ttctcttcca tctgctttta attttggtaa	1620
gagaaaagct aatgaatcag gaatgaatct cctctccact aatctttwtg ttttcttct	1680
ctctctctct ctcttagagt tggcgcgctc tcttcacgag ttccatcact acccaagaag	1740
tgagggggcg ggggggacag gcgggaagnc attaattaca cctaaatctg aagtttgcgg	1800

cctcaagtac cactttgatg gggagagcitt ctgaagcttc catacaacct gccgtgcctt 1860

tgctgctgcc gcagtagatt ttcagctcat ttctttctgc tgctgcttcg cgctgctctg 1920

tcatgcctaa atctatctcg tcactgccaa aggtgcctga atcagggtga attccacgag 1980

attcaccagc ggttttgctc cagtccaagg taaatacagt atgcaaatg aggaaccacc 2040

caaggatgtc ggggaggggg gagagaaagg gattccctca cttttccgg cacattcctc 2100

gttaatttcc accaggagga ggcgcgagc ccagctcccc tagtctctct tcttaaatec 2160

ccctacctac ggctgccgag gttggccgag cgtcgggagt ctccccgaca gtcctggccc 2220

tccccgccc cccgggttgg tttttccag ctgcggaggt tgggaggttg ggccaggggc 2280

tggggtgcga agagagtcgg cggccgcaac gcggagccgg gaagtcgtcg ctactctggt 2340

ggaactcaga gttggttctg gaggcggcgg acgcggaggt gagcagtggg agcccgcggc 2400

ctgggagaga cccgggaggg gtcgttgggg ccctcccca tcctcgggtg gagagtaggg 2460

ttggttcggg ttgccactgt accccgagtc ccaactgctgc tttgttcca gactctcccc 2520

tcctcttttg agatgacttg aaccctttg agatccgagg ggctggcggg gcgcgggctg 2580

gggggcgaca gttgtagctc cacttcctgc taatgcgaga aggtacaaaa agagatcaaa 2640

aagtcttgta acctgaaact tccttcgcat cctaaccggg accgggtgga gaggtctggg 2700

cgggggcgga gacaccgga ggccgacctt ccgccgaggg ggtgcaggaa ggaacgggag 2760

agggagaagt ttggtaggga aggaattggg gattaagcgg taagttagac gcgggagacg 2820

atctcctcgg gaaaggcgga gggcgggagg ccggtcgggt ttatttagtg tgggccaggg 2880

aagaaggaag actttgcgtt ctgggtgtcg gatgcgctc ccctccgga gtaaaagtga 2940

ccggaggggt tgggagggcg aggcgggggc gggcttttgg aaggaggtct ctgggacaga 3000

ctggagacga ctagactga aaagccggt tttgcactc cggaagccgc ggcagccacc 3060

gctgttcacg cctctctcct gcttgtccca ggtccctcag aggatccagc gaggggtgcc 3120

aacaagaggc gaagagggtg caccagggcg gcggcaggaa gaggagcggg agcaggagcg 3180

cggagcggag cgtccccacc cgccgtgctt actttctgga gggaaggggc gggggaatcg 3240

gcccctaggg gaagcgcccc gtggcgaggg ggttagccaa gttccggctg cggcgccact 3300

ccctcgggtc cacgagagga aagtttttt ttccagacg cttccgccgg ctgcgccct 3360

ccgggcccag cctcccgagc cttcgagcg ggcccgctc cagcccagct ccggggaaac 3420

gcgagccgag atgcctgggg ggtgtctccg gggccccgcc gccggggacg ggcgtctgcg 3480

gctggcgcca ctagcgtgg tactcctggg ctgggtctcc tcgtcttctc ccactcctc 3540

ggcatcctcc ttctcctcct cggcgccgtt cctggcttcc gccgtgtccg cccagccccc 3600
 gctgccggac cagtgcctcc cgctgtgcga gtgctccgag gcagcgcga cagtcaagt 3660
 cgttaaccgc aatctgaccg aggtgcccac ggacctgccc gcctacgtgc gcaacctctt 3720
 ccttaccggc aaccagctgg ccgtgtctcc tgcggcgcc ttcgcccgc gcccgccgt 3780
 ggcggagctg gccgcgtca acctcagcgg cagccgctg gacgaggtgc gcgcggcgcc 3840
 ctctgagcat ctgccagcc tgcgccagct cgacctcagc cacaaccac tggccgacct 3900
 cagtcccttc gctttctcgg gcagcaatgc cagcgtctcg gcccagtc cccttgtga 3960

 actgatcctg aaccacatcg tccccctga agatgagcgg cagaaccgga gcttcgagg 4020
 catgggtgtg gcggccctgc tggcgcccg tgcactgcag gggtccgcc gcttgagct 4080
 ggccagcaac cacttcttt acctgccgc ggatgtgtg gcccaactgc ccagcctcag 4140
 gcacctggac ttaagtaata attcgtgtg gagcctgacc tacgtgtcct tccgcaacct 4200
 gacacatcta gaaagcctcc acctggagga caatgccctc aaggtcctt acaatggcac 4260
 cctggctgag ttgcaagtc taccacat tagggtttc ctggacaaca atccctgggt 4320
 ctgcgactgc cacatggcag acatggtgac ctggctcaag gaaacagagg tagtgcagg 4380

 caaagaccgg ctacactgtg cataccgga aaaaatgagg aatcgggtcc tcttgaact 4440
 caacagtgt gacctggact gtgaccgat tcttcccca tccctgcaa cctcttatgt 4500
 ctctctgggt attgttttag ccctgatagg cgtattttc ctctgggtt tgtatttgaa 4560
 ccgcaagggg ataaaaagt ggatgcataa catcagagat gcctgcagg atcacatgga 4620
 aggttatcat tacagatatg aaatcaatgc ggacccaga ttaacaaacc tcagttctaa 4680
 ctccgatgtc tgagaaatat tagaggacag accaaggaca actctgcatg agatgtagac 4740
 ttaagcttta tccctactag gcttctcca cttcatcct ccactataga tacaacggac 4800

 ttgactaaa agcagtgaag gggatttgc tcttgttat gtaaagtct tcggtgtgtt 4860
 ctgttaatgt aagacgatga acagtgtgt atagtgttt accctcttct tttcttgga 4920
 actctcaac acgtatggg ggatttttca ggttcagca tgaacatgg cttctgtctg 4980
 tctgtcttc tctcagtaca gtccaagtg tagcaagtgt acccacag atagattca 5040
 aaaaagctg cctcaactt ttcgagaaa atactttatt cataaatatc agttttattc 5100
 tcatgtacct aagtgtgga gaaaataatt gcatcctata aactgcctgc agacgttagc 5160
 aggtcttca aaataactcc atgggtgaca ggagcacctg catccaagag catgcttaca 5220

 ttttactgtt ctgcatatta caaaaaataa ctgcaactt cataacttct ttgacaaagt 5280
 aaattacttt ttgtattgca gtttatatga aaatgtactg atttttttt aataaactgc 5340
 atcgagatcc aaccgactga attgttaaaa aaaaaaaaa ataaacattg ttaaaacaat 5400

tacagtgtgt gcaagtttgc tttagaaaaa ggatgaaggg caggagtatt caatggtctt 5460
 ggttccgatg ataattatta cttaacatag ctgagaatca aactgttagca atgtctaata 5520
 taaatagact tgggagatcg tttagaaatg g 5551

<210> 172

<211> 420

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400

> 172

Met Pro Gly Gly Cys Ser Arg Gly Pro Ala Ala Gly Asp Gly Arg Leu

1 5 10 15

Arg Leu Ala Arg Leu Ala Leu Val Leu Leu Gly Trp Val Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Pro Thr Ser Ser Ala Ser Ser Phe Ser Ser Ser Ala Pro Phe Leu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Arg Leu Asp Glu Val Arg Ala Gly Ala Phe Glu His Leu Pro Ser Leu

130 135 140

Arg Gln Leu Asp Leu Ser His Asn Pro Leu Ala Asp Leu Ser Pro Phe

145 150 155 160

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

165 170 175

Glu Leu Ile Leu Asn His Ile Val Pro Pro Glu Asp Glu Arg Gln Asn

180	185	190	
Arg Ser Phe Glu Gly Met Val Val Ala Ala Leu Leu Ala Gly Arg Ala			
195	200	205	
Leu Gln Gly Leu Arg Arg Leu Glu Leu Ala Ser Asn His Phe Leu Tyr			
210	215	220	
Leu Pro Arg Asp Val Leu Ala Gln Leu Pro Ser Leu Arg His Leu Asp			
225	230	235	240
Leu Ser Asn Asn Ser Leu Val Ser Leu Thr Tyr Val Ser Phe Arg Asn			
245	250	255	
Leu Thr His Leu Glu Ser Leu His Leu Glu Asp Asn Ala Leu Lys Val			
260	265	270	
Leu His Asn Gly Thr Leu Ala Glu Leu Gln Gly Leu Pro His Ile Arg			
275	280	285	
Val Phe Leu Asp Asn Asn Pro Trp Val Cys Asp Cys His Met Ala Asp			
290	295	300	
Met Val Thr Trp Leu Lys Glu Thr Glu Val Val Gln Gly Lys Asp Arg			
305	310	315	320
Leu Thr Cys Ala Tyr Pro Glu Lys Met Arg Asn Arg Val Leu Leu Glu			
325	330	335	
Leu Asn Ser Ala Asp Leu Asp Cys Asp Pro Ile Leu Pro Pro Ser Leu			
340	345	350	
Gln Thr Ser Tyr Val Phe Leu Gly Ile Val Leu Ala Leu Ile Gly Ala			
355	360	365	
Ile Phe Leu Leu Val Leu Tyr Leu Asn Arg Lys Gly Ile Lys Lys Trp			
370	375	380	
Met His Asn Ile Arg Asp Ala Cys Arg Asp His Met Glu Gly Tyr His			
385	390	395	400
Tyr Arg Tyr Glu Ile Asn Ala Asp Pro Arg Leu Thr Asn Leu Ser Ser			
405	410	415	
Asn Ser Asp Val			
420			

<210> 173

<211> 5977

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 173

tgtctctctt accctcttga tgttcggcac tatitgtggc cggcgtggg gaaggacaca	60
gtgaggttct ccccccgcc ccccgctcct cgctcccatc ccagttccat caaacgaac	120
ccgggccagc gcaaggatct ccgagttgcg agtgtgtga ggctgggact gtcactcatt	180
ctccgatcag cgcgtgaacg cagctcggct gccgctggca ggaaacaatt ctgcaaaaat	240
aatcatactc agcctggcaa ttgtctgccc ctaggctctgt cgctcagccg ccgtccacac	300
tcgctgcagg ggggggggca cagaatttac cgcggcaaga acatccctcc cagccagcag	360
attacaatgc tgcaaaactaa ggatctcatc tggactttgt ttttcctggg aactgcagtt	420
tctctgcagg tggatatgt tcccagccag ggggagatca gcgttgaga gtccaaattc	480
ttcttatgcc aagtggcagg agatgccaaa gataaagaca tctcctggtt ctcccccaat	540
ggagaaaagc tcaccccaaa ccagcagcgg atctcagtgg tgtggaatga tgattcctcc	600
tccaccctca ccatctataa cgccaacatc gacgacccg gcatttaca gtgtgtggtt	660
acaggcgagg atggcagtga gtcagaggcc accgtcaacg tgaagatctt tcagaagctc	720
atgttcaaga atgcgccaac cccacaggag ttccgggagg gggaagatgc cgtgattgtg	780
tgtgatgtgg tcagctccct cccaccaacc atcatctgga aacacaaagg ccgagatgtc	840
atcctgaaaa aagatgtccg attcatagtc ctgtccaaca actacctgca gatccggggc	900
atcaagaaaa cagatgaggg cacttatcgc tgtgagggca gaatcctggc acggggggag	960
atcaacttca aggacattca ggtcattgtg aatgtgccac ctaccatcca ggccaggcag	1020
aatatgtga atgccaccgc caacctcggc cagtccgtca ccctggtgtg cgatgccgaa	1080
ggcttcccag agcccaccat gagctggaca aaggatgggg aacagataga gcaagaggaa	1140
gacgatgaga agtacatctt cagcgacgat agttcccagc tgaccatcaa aaaggtggat	1200
aagaacgacg aggttgagta catctgcatt gctgagaaca aggtggcga gcaggatgcg	1260
accatccacc tcaaagtctt tgcaaaaccc aaaatcacat atgtagagaa ccagactgcc	1320
atggaattag aggagcaggt cactcttacc tgtgaagcct ccggagacc cttccctcc	1380
atcacctgga ggacttctac ccggaacatc agcagcgaag aaaagactct ggatgggcac	1440
atggtggtgc gtagccatgc ccgtgtgtcg tcgctgacct tgaagagcat ccagtacact	1500
gatgccggag agtacatctg caccgccagc aacaccatcg gccaggactc ccagtccatg	1560

taccttgaag tgcaatatgc cccaaagctc cagggccctg tggctgtgta cacttgggag	1620
gggaaccagg tgaacatcac ctgcgaggta ttgcctatc ccagtgccac gatctcatgg	1680
tttcgggatg gccagctgct gccaaagctcc aattacagca atatcaagat ctacaacacc	1740
ccctctgcca gctatctgga ggtgacccca gactctgaga atgattttgg gaactacaac	1800
tgtactgcag tgaaccgcat tgggcaggag tccttggaat tcctccttgt tcaagcagac	1860
acccctcttt caccatccat cgaccagggtg gagccatact ccagcacagc ccagggtgcag	1920
tttgaatgaac cagaggccac aggtgggggtg cccatcctca aatacaaagc tgagtggaga	1980
gcagtttggtg aagaagtatg gcattccaag tggatgatg ccaaggaagc cagcatggag	2040
ggcatcgtca ccatcgtggg cctgaagccc gaaacaacgt acgccgtaag gctggcggcg	2100
ctcaatggca aagggtggg tgagatcagc gcggcctccg agttcaagac gcagccagtc	2160
caagggaac ccagtgcacc taagctcgaa gggcagatgg gagaggatgg aaactctatt	2220
aaagtgaacc tgatcaagca ggatgacggc ggctcccca tcagacacta tctggtcagg	2280
taccgagcgc tctcctccga gtggaacca gagatcaggc tcccgtctgg cagtgaccac	2340
gtcatgctga agtccctgga ctggaatgct gagtatgagg tctacgtggt ggctgagaac	2400
cagcaaggaa aatccaaggc ggctcatttt gtgttcagga cctcgccca gccacagcc	2460
atcccagcca acggcagccc cacctcaggc ctgagcaccg gggccatcgt gggcatcctc	2520
atcgtcatct tegtctgct cctggtggtt gtggacatca cctgctactt cctgaacaag	2580
tgtggcctgt tcatgtgcat tgcggtcaac ctgtgtggaa aagccgggcc cggggccaag	2640
ggcaaggaca tggaggaggg caagccgcc ttctcgaaag atgagtccaa ggagcccatc	2700
gtggagggtt gaacggagga ggagaggacc ccaaaccatg atggaggga acacacagag	2760
cccaacgaga ccacgccact gacggagccc gagaagggcc ccgtagaagc aaagccagag	2820
tgccaggaga cagaaacgaa gccagcgcca gccgaagtca agacgggtccc caatgacgcc	2880
acacagacaa aggagaacga gagcaaagca tgatgggtga agagaaccga gcaaagatca	2940
aaataaaaag tgacacagca gttcaccag agcatttcca acaccacaga cacacacag	3000
cacgcacaca cacaacaca catgcacaca cacacatctc atttctctag tgtcttttgc	3060
ctttaaaaa aactaaacag ataaaacatg ggaatctcct tttttaggt ttatagaaag	3120
ggtccctttg ttgcacactc acttgtaaga aaatgagaca aaaaggttaa acccacagcc	3180
aaactaggac actccgttcc ctgaaaccgt taaaaaatca aaaaaagga ccccaatta	3240
agaatctagg aagctcagaa acgaaatcta ggttcaggaa gaccacactt ggtgttacc	3300
gattggcaca gaccagtttc agagaaatac tttcaggcac taagactaat cgaatgaaca	3360
aagtcacag tttattttta tactttcagc caagtttgaa ctctgtaaaa cctcataaat	3420

aagttataat ttctgttcac ttgtatttg ttcagtatgc aaagtgtgtc accctttcta 3480

gctgaattca attccacgt agactcttat ttataggac gaatgccaaa ttgcagcttc 3540
tggggtaga tctcaatttg cagtattcag acttcttttt ctttctttta cattcttttt 3600
tctttctttc ttcttgccaa ctttgttttc cagtgtttac aaggtagaaa atgtttgact 3660
ttggtttgtt ttaaattgct gtgtaaaata gctgcctttt attttttaag gtaacaaata 3720
ccacctagag gtaggttaga tcatccacg cttgcttttag cacaggacaa ctttacaaaa 3780
catgattgtt tacagctgct cttccctctt ttctgatct gcagtttttg cctgggtccc 3840
actcaggtga aaatccatct cattctggaa tggttttgct tttgaatttt tggttatttt 3900

tgtgtttctt tgggggttag accactttct gattagccgc cacctgcctg catctgtgaa 3960
aagggatctg ctcccaggcg ttctcacctt tctttgaag gactccttag gctttgttga 4020
atgaagcaga gaagattgta tagttggggc tggctttggt gaacacacat tattacccca 4080
cacatccctt ttgtgtagaa agccaaataa aatctataca taccatttcc ttttgagccc 4140
agaatctaga tttgagcgga agagcatgtg tgcttcaggg aattagtgtc tttttttgga 4200
aatctgttga agtaaagtaa catcgccctt ctgttcactt aggcagcatt tatagaaaca 4260
aaagaagaaa gaaacaacct actgtctgga gtcataacac aactttcctg gattggaaac 4320

caagtggggg aaaaaataca gaaactttaa gggggatggg agggggggga gaaggaaaa 4380
gccagccctt tgiatagaaa ttttgctttt ttttccctca ttctacttta gaactgcaag 4440
cttgtgcact gtggatgcgt gaatatatta gtgtgaaacg tgtttttgtc atagtattga 4500
aataaaactt caacatagtt tggttgtgga aggtatagca gatagttcag aaaaaatatt 4560
caggaaacaa aaatcactca aacggaatcg aagcctttta acaagaaaa tgaaatacag 4620
atgatgatga tgatgatgaa gatgatgcta agtaaacaga aatcagtact ccgcatgcgc 4680
tcctctccta aggtacaaag cagcaagagg ttaggggtggc aagctgcct ctgggtccat 4740

tctgtgggcc actctccca acgttctgac acttctgcag tctgatcagt ggcgatgcta 4800
gattataatt tcaaactgtg aagaataatg gtcttgtcat ttgtcaatg tggggttatg 4860
ttgcattttc tcagctcctg gggatggaaa tggaggatcc cagaacacac agccctggcc 4920
cctttgattc tagggcctgc acagatctct ggttcaaatg cacaggcctt cagaatagag 4980
gaacatgaag agagatctta gagcacacag tagaatgtga gagcctgggt gtctgagacc 5040
gggagggccc agcagtgagg ggcaggctct tctggtcacc aggcgtgtta gtggactcag 5100
ttcttcatct tgtaatgtcg atggctttgc cacaccaggc caagcccatg ccataccttg 5160

tcaagactgt caaagtgggt gtggtaggt caaactgggt ttggttctga tggtaggaa 5220
gaaacaggtc agccctcaga tcacctggcc cgggacagct gacccctag aacctggct 5280
ctgccattag ctaggacctc agactctgcc cacattttgg tctgttctct cccattacac 5340
ataggtttgt ctacagatgc aagagttttt cctttaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 5400
aagcaatgct ttctctaaaa tcaaagaggg agtcatttta ttccaagatg ttttatcttt 5460
tatgttaaga gatcaaagct tataattttc tttttaatt tttgaaggag ggatcaactc 5520
cagtttccaa tgictatgtg tctatgtgtg tatgtgccat acatatgtat tcacatgaag 5580

accggcatgg ccaagttctg ctggaggagc actcaagtgt gacgagcagg gccactggac 5640
cctgcagggc tgggtgtat atagtgcagc ttggagggtg gaactctatt ttcacacttt 5700
tctatggagc ctccgagtc ccaggttttc acttgaggct gtctgtctgg atggcggttt 5760
tcagacctcc attaacatcc ctaccagca ttctgtactt cgggggcctt ctctcttgtt 5820
ataaaacttt ttaccaagtg aaacatcgat accacctttg tttccattct cactggtgta 5880
aatactgagt actaactgag aattttgact ttgcattctg tcggaatact tgtgttcaat 5940
aaaaattgaa agaaaaaagc taataaaaaa aaaaaaaa 5977

<210> 174

<211> 848

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 174

Met Leu Gln Thr Lys Asp Leu Ile Trp Thr Leu Phe Phe Leu Gly Thr
1 5 10 15
Ala Val Ser Leu Gln Val Asp Ile Val Pro Ser Gln Gly Glu Ile Ser
20 25 30
Val Gly Glu Ser Lys Phe Phe Leu Cys Gln Val Ala Gly Asp Ala Lys
35 40 45
Asp Lys Asp Ile Ser Trp Phe Ser Pro Asn Gly Glu Lys Leu Thr Pro
50 55 60
Asn Gln Gln Arg Ile Ser Val Val Trp Asn Asp Asp Ser Ser Ser Thr
65 70 75 80
Leu Thr Ile Tyr Asn Ala Asn Ile Asp Asp Ala Gly Ile Tyr Lys Cys
85 90 95
Val Val Thr Gly Glu Asp Gly Ser Glu Ser Glu Ala Thr Val Asn Val

100 105 110
 Lys Ile Phe Gln Lys Leu Met Phe Lys Asn Ala Pro Thr Pro Gln Glu

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

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

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

 305 310 315 320
 Leu Glu Glu Gln Val Thr Leu Thr Cys Glu Ala Ser Gly Asp Pro Ile
 325 330 335
 Pro Ser Ile Thr Trp Arg Thr Ser Thr Arg Asn Ile Ser Ser Glu Glu
 340 345 350

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

595 600 605
 Gly Gln Met Gly Glu Asp Gly Asn Ser Ile Lys Val Asn Leu Ile Lys
 610 615 620
 Gln Asp Asp Gly Gly Ser Pro Ile Arg His Tyr Leu Val Arg Tyr Arg

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

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

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

 820 825 830
 Thr Val Pro Asn Asp Ala Thr Gln Thr Lys Glu Asn Glu Ser Lys Ala
 835 840 845

<210> 175

<211> 1108

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 175

```

ctggaggcct ggctggtgct cacatacaat aattaaactgc tgagtggcct tcgccaatc      60
ccaggctcca ctctgggct ccatteccac tcctgcctg tctcctaggc cactaaacca      120
cagctgtccc ctggaataag gcaaggggga gtgtagagca gagcagaagc ctgagccaga      180
cggagagcca cctcctctcc caggacaga catggctcag cggatgacaa cacagctgct      240

gctccttcta gtgtgggtgg ctgtagtagg ggaggctcag acaaggattg catgggccag      300
gactgagctt ctcaatgtct gcatgaacgc caagcaccac aaggaaaagc caggccccga      360
ggacaagtgt catgagcagt gtcgacctg gaggaagaat gcctgctgtt ctaccaacac      420
cagccaggaa gcccataagg atgtttccta cctatataga ttcaactgga accactgtgg      480
agagtggca cctgcctgca aacggcattt catccaggac acctgcctct acgagtgtc      540
cccaacttg gggccctgga tccagcaggt ggatcagagc tggcgcaaag agcgggtact      600
gaacgtgccc ctgtgcaaag aggactgtga gcaatggtgg gaagattgtc gcacctccta      660

cacctgcaag agcaactggc acaagggtg gaactggact tcagggttta acaagtgcgc      720
agtgggagct gcctgccaac ctttcattt ctacttcccc acaccactg ttctgtgcaa      780
tgaaatctgg actcactcct acaaggtcag caactacagc cgaggagtg gccgctgcat      840
ccagatgtgg ttgaccag cccagggcaa cccaatgag gaggtggcga ggttctatgc      900
tgcagccatg agtggggctg ggccctgggc agcctggcct ttctgctta gcctggccct      960
aatgtgctg tggtgctca gctgacctcc ttttaccttc tgatactgg aaatccctgc     1020
cctgttcagc cccacagctc ccaactattt ggttcctgct ccatggctcg gcctctgaca     1080

gccactttga ataaaccaga caccgcac                                     1108

```

<210> 176

<211> 257

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 176

Met Ala Gln Arg Met Thr Thr Gln Leu Leu Leu Leu Val Trp Val

1 5 10 15

Ala Val Val Gly Glu Ala Gln Thr Arg Ile Ala Trp Ala Arg Thr Glu

20 25 30
 Leu Leu Asn Val Cys Met Asn Ala Lys His His Lys Glu Lys Pro Gly
 35 40 45

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

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

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

Ala Trp Pro Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Met Leu Leu Trp Leu Leu
 245 250 255
 Ser

<210> 177

<211> 2669

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 177

cagatgccag aagaacactg ttgctcttgg tggacgggcc cagaggaatt cagagttaaa	60
ccttgagtgc ctgctccgt gagaattcag catggaatgt ctctactatt tcctgggatt	120
tctgctcctg gctgcaagat tgccacttga tggcgccaaa cgatttcatt atgtgctggg	180
caatgaaaga ctttctgctt acatgaggga gcacaatcaa ttaaatggct ggtcttctga	240
tgaaaatgac tggaatgaaa aactctaccc agtgtggaag cggggagaca tgaggaggaa	300
aaactcctgg aaggagggcc gtgtgcaggc ggtcctgacc agtgactcac cagccctcgt	360
gggctcaaat ataacatttg cggatgaacct gatattccct agatgccaaa aggaagatgc	420
caatggcaac atagtctatg agaagaactg cagaaatgag gctggtttat ctgctgatcc	480
atatgtttac aactggacag catggtcaga ggacagtac ggggaaaatg gcaccggcca	540
aagccatcat aacgtcttcc ctgatgggaa accttttcc caccaccccg gatggagaag	600
atggaatttc atctacgtct tccacacact tggtcagtat ttccagaaat tgggacgatg	660
ttcagtgaga gtttctgtga acacagccaa tgtgacactt gggcctcaac tcatggaagt	720
gactgtctac agaagacatg gacgggcata tgttcccatc gcacaagtga aagatgtgta	780
cgtggttaaca gatcagattc ctgtgtttgt gactatgttc cagaagaacg atcgaaattc	840
atccgacgaa accttccca aagatctccc cattatgttt gatgtcctga ttcattgatcc	900
tagccacttc ctcaattatt ctaccattaa ctacaagtgg agcttcgggg ataatactgg	960
cctgtttgtt tccaccaatc atactgtgaa tcacacgtat gtgctcaatg gaaccttcag	1020
ccttaacctc actgtgaaag ctgcagcacc aggaccttgt ccgccaccgc caccaccacc	1080
cagaccttca aaaccacccc cttctttagg acctgctggt gacaaccccc tggagctgag	1140
taggattcct gatgaaaact gccagattaa cagatatggc cactttcaag ccaccatcac	1200
aattgtagag ggaatcttag aggttaacat catccagatg acagacgtcc tgatgccggt	1260
gccatggcct gaaagctccc taatagactt tgtcgtgacc tgccaaggga gcattccac	1320
ggaggctctgt accatcatct ctgacccac ctgcgagatc acccagaaca cagtctgcag	1380
ccctgtggat gtggatgaga tgtgtctgct gactgtgaga cgaaccttca atgggtctgg	1440
gacgtactgt gtgaacctca ccctggggga tgacacaagc ctggctctca cgagcacct	1500
gatttctgtt cctgacagag acccagcctc gcctttaagg atggcaaaca gtgccctgat	1560

ctccgttggc tgcttggcca tattgtcac tggatctcc ctcttgggtg acaaaaaaca 1620
 caaggaatac aaccaatag aaaatagtcc tgggaatgtg gtcagaagca aaggcctgag 1680
 tgtctttctc aaccgtgcaa aagccgtgtt ctccccgga aaccaggaaa aggatccgct 1740
 actcaaaaac caagaattta aaggagtttc ttaaatttcg acctgtttc tgaagctcac 1800
 ttttcagtgc cattgatgtg agatgtgctg gagtggctat taacctttt ttcctaaaga 1860
 ttattgttaa atagatatg tggtttggg aagtgaatt tttataggt taaatgtcat 1920

tttagagatg gggagaggga ttatactgca ggcagcttca gccatgttgt gaaactgata 1980
 aaagcaactt agcaaggctt cttttcatta tttttatgt ttcacttata aagtcttagg 2040
 taactagtag gatagaaaca ctgtgtccc agagtaagga gagaagctac tattgattag 2100
 agcctaacc aggttaactg caagaagagg cgggatactt tcagctttcc atgtaactgt 2160
 atgcataaag ccaatgtagt ccagtttcta agatcatgtt ccaagctaac tgaatccac 2220
 ttcaatacac atcatgaac tcctgatgga acaataacag gcccaagcct gtggtatgat 2280
 gtgcacactt gctagactca gaaaaatac tactctcata aatgggtggg agtattttgg 2340

tgacaaccta ctttgcctgg ctgagtgaag gaatgatatt catatattca tttattccat 2400
 ggacatttag ttagtgcttt ttatatacca ggcagatgac tgagtgacac tcttgtgat 2460
 atttccaaat tttgtatag tcgctgcaca tatttgaaat catatattaa gactttccaa 2520
 agatgaggtc cctggttttt catggcaact tgatcagtaa ggatttcacc tctgtttgta 2580
 actaaaacca tctactatat gttagacatg acattctttt tctctcttc ctgaaaaata 2640
 aagtgtggga agagacaaaa aaaaaaaaaa 2669

<210> 178

<211> 560

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400

> 178

Met Glu Cys Leu Tyr Tyr Phe Leu Gly Phe Leu Leu Leu Ala Ala Arg

1 5 10 15

Leu Pro Leu Asp Ala Ala Lys Arg Phe His Asp Val Leu Gly Asn Glu

20 25 30

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

35 40 45

Ser Asp Glu Asn Asp Trp Asn Glu Lys Leu Tyr Pro Val Trp Lys Arg

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

Leu Asn Gly Thr Phe Ser Leu Asn Leu Thr Val Lys Ala Ala Ala Pro
305 310 315 320

Gly Pro Cys Pro Pro Pro Pro Pro Pro Arg Pro Ser Lys Pro Thr
325 330 335

Pro Ser Leu Gly Pro Ala Gly Asp Asn Pro Leu Glu Leu Ser Arg Ile
340 345 350

Pro Asp Glu Asn Cys Gln Ile Asn Arg Tyr Gly His Phe Gln Ala Thr
355 360 365

Ile Thr Ile Val Glu Gly Ile Leu Glu Val Asn Ile Ile Gln Met Thr
370 375 380

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

Val Val Thr Cys Gln Gly Ser Ile Pro Thr Glu Val Cys Thr Ile Ile
405 410 415

Ser Asp Pro Thr Cys Glu Ile Thr Gln Asn Thr Val Cys Ser Pro Val
420 425 430

Asp Val Asp Glu Met Cys Leu Leu Thr Val Arg Arg Thr Phe Asn Gly
435 440 445

Ser Gly Thr Tyr Cys Val Asn Leu Thr Leu Gly Asp Asp Thr Ser Leu
450 455 460

Ala Leu Thr Ser Thr Leu Ile Ser Val Pro Asp Arg Asp Pro Ala Ser
465 470 475 480

Pro Leu Arg Met Ala Asn Ser Ala Leu Ile Ser Val Gly Cys Leu Ala
485 490 495

Ile Phe Val Thr Val Ile Ser Leu Leu Val Tyr Lys Lys His Lys Glu
500 505 510

Tyr Asn Pro Ile Glu Asn Ser Pro Gly Asn Val Val Arg Ser Lys Gly
515 520 525

Leu Ser Val Phe Leu Asn Arg Ala Lys Ala Val Phe Phe Pro Gly Asn
530 535 540

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

545	550	555	560	
<210>	179			
<211>	1440			
<212>	DNA			
<213>	Homo sapiens			
<400>	179			
gttacccagc attgtgagtg acagagcctg gatctgaacg ctgatcccat aatgcatcct				60
caagtgggtca tcttaagcct catcctacat ctggcagatt ctgtagctgg ttctgtaaag				120
gttgggtggag aggcagggtcc atctgtcaca ctaccctgcc actacagtgg agctgtcaca				180
tcaatgtgct ggaatagagg ctcatgttct ctattcacat gccaaaatgg cattgtctgg				240
accaatggaa cccacgtcac ctatcggaag gacacacgt ataagctatt gggggacctt				300
tcaagaaggg atgtctcttt gaccatagaa aatacagctg tgtctgacag tggcgtatat				360
tgttgccgtg ttgagcaccg tgggtgggtc aatgacatga aaatcacctg atcattggag				420
attgtgccac ccaaggtcac gactactcca attgtcaca ctgttccaac cgtcacgact				480
gttcgaacga gcaccactgt tccaacgaca acgactgttc caacgacaac tgttccaaca				540
acaatgagca ttccaacgac aacgactgtt cgcacgacaa tgactgtttc aacgacaacg				600
agcgttccaa cgacaacgag cattccaaca acaacaagtg ttccagtgc aacaacggtc				660
tctacctttg ttcttcaat gcctttgccc aggcagaacc atgaaccagt agccacttca				720
ccatcttcac ctacgccagc agaaaccac cctacgacac tgcagggagc aataaggaga				780
gaaccacca gctcaccatt gtactcttac acaacagatg ggaatgacac cgtgacagag				840
tcttcagatg gcctttggaa taacaatcaa actcaactgt tcctagaaca tagtctactg				900
acggccaata ccactaaagg aatctatgct ggagctctgta tttctgtctt ggtgcttctt				960
gctcttttgg gtgtcatcat tgccaaaaag tatttcttca aaaaggaggt tcaacaacta				1020
agtgtttcat ttagcagcct tcaaattaaa gctttgcaa atgcagttga aaaggaagtc				1080
caagcagaag acaatatcta cattgagaat agtctttatg ccacggacta agaccagtgc				1140
gtgtcttttg agagtttacg cccatgactg cagaagactg aacaggtatc agcacatcag				1200
atgtctttta gactccaaga caatttttct gtttcagttt catctggcat tccaacatgt				1260
cagtgatact gggtagagta actctccac tccaaactgt gtatagtcaa cctcatcatt				1320
aatgtagtcc taatttgttt tgctaaaact ggctcaatcc ttctgatcat tgcagagttt				1380
tctctcaaac atgaacactt tagaattgta tgttctcttt agaccccata aatcctgtat				1440
<210>	180			

<211> 359

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 180

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

1 5 10 15

Ser Val Ala Gly Ser Val Lys Val Gly Gly Glu Ala Gly Pro Ser Val

20 25 30

Thr Leu Pro Cys His Tyr Ser Gly Ala Val Thr Ser Met Cys Trp Asn

35 40 45

Arg Gly Ser Cys Ser Leu Phe Thr Cys Gln Asn Gly Ile Val Trp Thr

50 55 60

Asn Gly Thr His Val Thr Tyr Arg Lys Asp Thr Arg Tyr Lys Leu Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Phe Asn Asp Met Lys Ile Thr Val Ser Leu Glu Ile Val Pro Pro Lys

115 120 125

Val Thr Thr Thr Pro Ile Val Thr Thr Val Pro Thr Val Thr Thr Val

130 135 140

Arg Thr Ser Thr Thr Val Pro Thr Thr Thr Val Pro Thr Thr Thr

145 150 155 160

Val Pro Thr Thr Met Ser Ile Pro Thr Thr Thr Thr Val Pro Thr Thr

165 170 175

Met Thr Val Ser Thr Thr Thr Ser Val Pro Thr Thr Thr Ser Ile Pro

180 185 190

Thr Thr Thr Ser Val Pro Val Thr Thr Thr Val Ser Thr Phe Val Pro

195 200 205

Pro Met Pro Leu Pro Arg Gln Asn His Glu Pro Val Ala Thr Ser Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Ile Arg Arg Glu Pro Thr Ser Ser Pro Leu Tyr Ser Tyr Thr Thr Asp

245 250 255

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

260 265 270

Gln Thr Gln Leu Phe Leu Glu His Ser Leu Leu Thr Ala Asn Thr Thr

275 280 285

Lys Gly Ile Tyr Ala Gly Val Cys Ile Ser Val Leu Val Leu Leu Ala

290 295 300

Leu Leu Gly Val Ile Ile Ala Lys Lys Tyr Phe Phe Lys Lys Glu Val

305 310 315 320

Gln Gln Leu Ser Val Ser Phe Ser Ser Leu Gln Ile Lys Ala Leu Gln

325 330 335

Asn Ala Val Glu Lys Glu Val Gln Ala Glu Asp Asn Ile Tyr Ile Glu

340 345 350

Asn Ser Leu Tyr Ala Thr Asp

355

<210> 181

<211> 2671

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 181

ggtagtcac caaggaaggc agcggcagct ccactcagcc actgcaattg tgtccggaat 60

ttattccttc tggtaggttc atggtcttgc tgacttcaag aatgaagccg ctgacctcgc 120

gcataattag catcatcatt attctggctg gagcaattgc actcatcatt ggctttggta 180

tttcagggag acactccatc acagtcaacta ctgtcgctc agctgggaac attggggagg 240

atggaatcct gagctgcact tttgaacctg acatcaaact ttctgatac gtgatacaat 300

ggctgaagga aggtgtttta ggcttgggtcc atgagttcaa agaaggcaaa gatgagctgt 360

cggagcagga tgaatgttc agaggccgga cagcagtgtt tgctgatcaa gtgatagttg 420

gcaatgcctc ttgtaggtcgtg aaaaacgtgc aactcacaga tgctggcacc tacaaatgtt 480

atatcatcac ttctaaaggc aaggggaatg ctaaccttga gtataaaact ggagccttca	540
gcatgccgga agtgaatgtg gactataatg ccagctcaga gaccttgccg tgtgaggctc	600
cccgatggtt cccccggccc acagtgggtct ggcatccca agttgaccag ggagccaact	660
tctcggaagt ctccaatacc agctttgagc tgaactctga gaatgtgacc atgaaggtag	720
tgtctgtgct ctacaatgtt acgatcaaca acacatactc ctgtatggtt gaaaatgaca	780
ttgccaaagc aacaggggat atcaaagtga cagaatcgga gatcaaaagg cggagtcacc	840
tacagctgct aaactcaaag gcttctctgt gtgtctcttc tttctttgcc atcagctggg	900
cacttctgcc tctcagccct tacctgatgc taaaataatg tgccttgcc acaaaaaagc	960
atgcaaagtc attgttaca cagggatcta cagaactatt tcaccaccag atatgaccta	1020
gttttatatt tctgggagga aatgaattca tatctagaag tctggagtga gcaacaaga	1080
gcaagaaca aaaagaagcc aaaagcagaa ggctccaata tgaacaagat aaatctatct	1140
tcaaagacat attagaagtt gggaaaataa ttcattgtga ctagacaagt gtgttaagag	1200
tgataagtaa aatgcacgtg gagacaagt catccccaga tctcaggac ctccccctgc	1260
ctgtcacctg gggagtgaga ggacaggata gtgcatgttc tttgtctctg aatttttagt	1320
tatatgtgcc gtaatgttc tctgaggaag ccctggaaa gtctatcca acatatccac	1380
atcttatatt ccacaaatta agctgtagta tgtacctaa gacgtgcta attgactgcc	1440
acttcgaac tcaggggagg ctgcatttta gtaatgggtc aaatgattca ctttttatga	1500
tgcttccaaa ggtgccttgg cttctcttcc caactgaca atgccaaagt tgagaaaaat	1560
gatcataatt ttagcataaa cagagcagtc ggcgacaccg attttataa taaactgagc	1620
accttctttt taacaaaca aatgcgggtt tatttctcag atgatgttca tccgtgaatg	1680
gtccaggga ggacctttca cttgtctat atggcattat gtcacacaa gctctgagc	1740
ttctctttc catcctgcgt ggacagctaa gacctcagtt ttcaatagca tctagagcag	1800
tgggactcag ctggggtgat ttgcccccc atctcgggg gaatgtctga agacaatfff	1860
ggttacctca atgaggaggt ggaggaggat acagtgccac taccaactag tggatagagg	1920
ccagggatgc tgetcaacct cctaccatgt acaggacgtc tcccattac aactaccaa	1980
tccgaagtgt caactgtgc agggctaagg aaccctggtt ttgagtagaa aagggcctgg	2040
aaagagggga gccacaaat ctgtctgctt cctcacatta gtcattggca aataagcatt	2100
ctgtctcttt ggctgctgcc tcagcacaga gagccagaac tctatcgggc accaggataa	2160
catctctcag tgaacagagt tgacaaggcc tatgggaaat gcctgatggg attatcttca	2220
gcttgttag cttctaagtt tctttccctt cattctacce tgcaagccaa gttctgtaag	2280
agaaatgcct gatttctagc tcaggttttc ttactctgaa tttagatctc cagaccctgc	2340

ctggccacaa ttcaaattaa ggcaacaaac atataccttc catgaagcac acacagactt 2400
 ttgaaagcaa ggacaatgac tgcttgaatt gaggccttga ggaatgaagc tttgaaggaa 2460

aagaatactt tgtttccagc ccccttccca cactcttcat gtgttaacca ctgccttcct 2520
 ggaccttgga gccacggatga ctgtattaca tgttgttata gaaaactgat tttagagtgc 2580
 tgatcgttca agagaatgat taaatataca tttcctacaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2640
 aaaaaaaaaa aataaaaaaaaa aaaaaaaaaa a 2671

<210> 182
 <211> 1164
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 182

agtggggcca ggggagtcac ctttttccgt tgcgggtacc cacctgccgc tggccagcat 60
 tgccccagag gcatccttgg gtggctgctt gtataaactg caaggtccac aaagtgttga 120

acaagtgtgt gaatgttttg gccaacactg cacctgtctgt cttccctaca gatitgcagg 180
 ctgggaaggc tagacttctc cagcccgagg gctgcccttc caaactctat cggtgatgc 240
 agcgtctctg ggccttcagc cccaaggacc ggccttcctt cagttagatt gccagcgccc 300
 tgggagacag caccgtggac agcaagccgt gaggaggag cccgtcagg atggcctggg 360
 caggggagga catctctaga gggaagctca cagcatgatg ggcaagatcc ctgtcctcct 420
 gggccttag gcccctgccc tagtgcaaca ggcatctctg aggtctgagc agggcctggc 480
 ctttctcct cttcctcacc ctcatccttt gggaggctga cttggacca aactggcgca 540

ctagggttt gagctgggca gttttccctg ccacctcttc ctctatcagg gacagtgtgg 600
 gtgccacagg taacccaat ttctggcctt caacttctcc cttgaccgg gtccaactct 660
 gccactcacc tgccaacttt gcctggggag ggctaggctt gggatgagct gggtttgttg 720
 ggagtctctt aatattctca agttctgggc acacagggtt aatgagtctc ttggccact 780
 ggtccactt ggggtctag accaggatta tagaggacac agcaagttag tctccccac 840
 tctgggcttg tgcacactga cccagacca cgtcttcccc acccttctct ctttctcct 900
 tcctaagtgc ctggcagatg aaggagtgtt caggagcttt tgacactata taaaccgccc 960

tttttgtatg caccacgggc ggcttttata tgtaattgca gcgtggggtg ggtgggcatg 1020
 ggaggtaggg gtgggccttg gagatgagga ggggtggcca tccttacctt acacttttat 1080
 tgttgtcgtt ttttgttgtt tttgtttttt ttgtttttgt tttgtttttt acactcgctg 1140
 ctctcaataa ataagccttt tttt 1164

<210> 183

<211> 1070

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 183

Met Gly Ala Ala Arg Gly Ser Pro Ala Arg Pro Arg Arg Leu Pro Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Leu Leu Arg Cys Glu Val Glu Ala Pro Gly Pro Val His Val Tyr

50 55 60

Trp Leu Leu Asp Gly Ala Pro Val Gln Asp Thr Glu Arg Arg Phe Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Thr Phe Gln Cys Val Ala Arg Asp Asp Val Thr Gly Glu Glu Ala

100 105 110

Arg Ser Ala Asn Ala Ser Phe Asn Ile Lys Trp Ile Glu Ala Gly Pro

115 120 125

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

130 135 140

Gln Val Thr Leu Arg Cys His Ile Asp Gly His Pro Arg Pro Thr Tyr

145 150 155 160

Gln Trp Phe Arg Asp Gly Thr Pro Leu Ser Asp Gly Gln Ser Asn His

165 170 175

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

180 185 190

Glu His Ser Gly Leu Tyr Ser Cys Cys Ala His Ser Ala Phe Gly Gln

195 200 205

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

210 215 220

Ala Arg Val Val Leu Ala Pro Gln Asp Val Val Val Ala Arg Tyr Glu

225 230 235 240

Glu Ala Met Phe His Cys Gln Phe Ser Ala Gln Pro Pro Pro Ser Leu

245 250 255

Gln Trp Leu Phe Glu Asp Glu Thr Pro Ile Thr Asn Arg Ser Arg Pro

260 265 270

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

275 280 285

Thr Gln Val Arg Pro Arg Asn Ala Gly Ile Tyr Arg Cys Ile Gly Gln

290 295 300

Gly Gln Arg Gly Pro Pro Ile Ile Leu Glu Ala Thr Leu His Leu Ala

305 310 315 320

Glu Ile Glu Asp Met Pro Leu Phe Glu Pro Arg Val Phe Thr Ala Gly

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Val Tyr Gln Lys Gly His Glu Leu Val Leu Ala Asn Ile Ala Glu Ser

370 375 380

Asp Ala Gly Val Tyr Thr Cys His Ala Ala Asn Leu Ala Gly Gln Arg

385 390 395 400

Arg Gln Asp Val Asn Ile Thr Val Ala Thr Val Pro Ser Trp Leu Lys

405 410 415

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

420 425 430

Cys Leu Thr Gln Ala Thr Pro Lys Pro Thr Val Val Trp Tyr Arg Asn

435 440 445

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

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

 465 470 475 480
 Cys Met Ser Ser Thr Pro Ala Gly Ser Ile Glu Ala Gln Ala Arg Val

 485 490 495
 Gln Val Leu Glu Lys Leu Lys Phe Thr Pro Pro Pro Gln Pro Gln Gln

 500 505 510
 Cys Met Glu Phe Asp Lys Glu Ala Thr Val Pro Cys Ser Ala Thr Gly

 515 520 525
 Arg Glu Lys Pro Thr Ile Lys Trp Glu Arg Ala Asp Gly Ser Ser Leu

 530 535 540
 Pro Glu Trp Val Thr Asp Asn Ala Gly Thr Leu His Phe Ala Arg Val
 545 550 555 560
 Thr Arg Asp Asp Ala Gly Asn Tyr Thr Cys Ile Ala Ser Asn Gly Pro

 565 570 575
 Gln Gly Gln Ile Arg Ala His Val Gln Leu Thr Val Ala Val Phe Ile

 580 585 590
 Thr Phe Lys Val Glu Pro Glu Arg Thr Thr Val Tyr Gln Gly His Thr

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

 645 650 655
 Glu Asp Ser Gly Arg Tyr Thr Cys Ile Ala Gly Asn Ser Cys Asn Ile

 660 665 670
 Lys His Thr Glu Ala Pro Leu Tyr Val Val Asp Lys Pro Val Pro Glu
 675 680 685
 Glu Ser Glu Gly Pro Gly Ser Pro Pro Pro Tyr Lys Met Ile Gln Thr
 690 695 700

Ile Gly Leu Ser Val Gly Ala Ala Val Ala Tyr Ile Ile Ala Val Leu
705 710 715 720
Gly Leu Met Phe Tyr Cys Lys Lys Arg Cys Lys Ala Lys Arg Leu Gln
725 730 735
Lys Gln Pro Glu Gly Glu Glu Pro Glu Met Glu Cys Leu Asn Gly Gly
740 745 750
Pro Leu Gln Asn Gly Gln Pro Ser Ala Glu Ile Gln Glu Glu Val Ala
755 760 765
Leu Thr Ser Leu Gly Ser Gly Pro Ala Ala Thr Asn Lys Arg His Ser
770 775 780
Thr Ser Asp Lys Met His Phe Pro Arg Ser Ser Leu Gln Pro Ile Thr
785 790 795 800
Thr Leu Gly Lys Ser Glu Phe Gly Glu Val Phe Leu Ala Lys Ala Gln
805 810 815
Gly Leu Glu Glu Gly Val Ala Glu Thr Leu Val Leu Val Lys Ser Leu
820 825 830
Gln Ser Lys Asp Glu Gln Gln Gln Leu Asp Phe Arg Arg Glu Leu Glu
835 840 845
Met Phe Gly Lys Leu Asn His Ala Asn Val Val Arg Leu Leu Gly Leu
850 855 860
Cys Arg Glu Ala Glu Pro His Tyr Met Val Leu Glu Tyr Val Asp Leu
865 870 875 880
Gly Asp Leu Lys Gln Phe Leu Arg Ile Ser Lys Ser Lys Asp Glu Lys
885 890 895
Leu Lys Ser Gln Pro Leu Ser Thr Lys Gln Lys Val Ala Leu Cys Thr
900 905 910
Gln Val Ala Leu Gly Met Glu His Leu Ser Asn Asn Arg Phe Val His
915 920 925
Lys Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Leu Val Ser Ala Gln Arg Gln Val
930 935 940
Lys Val Ser Ala Leu Gly Leu Ser Lys Asp Val Tyr Asn Ser Glu Tyr

945 950 955 960
Tyr His Phe Arg Gln Ala Trp Val Pro Leu Arg Trp Met Ser Pro Glu
 965 970 975
Ala Ile Leu Glu Gly Asp Phe Ser Thr Lys Ser Asp Val Trp Ala Phe

 980 985 990
Gly Val Leu Met Trp Glu Val Phe Thr His Gly Glu Met Pro His Gly
 995 1000 1005
Gly Gln Ala Asp Asp Glu Val Leu Ala Asp Leu Gln Ala Gly Lys
 1010 1015 1020
Ala Arg Leu Pro Gln Pro Glu Gly Cys Pro Ser Lys Leu Tyr Arg
 1025 1030 1035
Leu Met Gln Arg Cys Trp Ala Leu Ser Pro Lys Asp Arg Pro Ser

 1040 1045 1050
Phe Ser Glu Ile Ala Ser Ala Leu Gly Asp Ser Thr Val Asp Ser
 1055 1060 1065
Lys Pro
 1070

<210> 184

<211> 1229

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 184

ttcctttctc tctcagctct ccgtctctct ttctctctca gcctctttct ttctccctgt	60
ctccccact gtcagcacct cttctgtgtg gtgagtggac cgcttacctt actaggtgaa	120
gatgtcagcc caggagagct gcctcagcct catcaagtcc tcggcagcct gatcttctgc	180
ttcggcatct ggatcctcat tgacaagacc agcttcgtgt cctttgtggg cttggccttc	240
gtgcctctgc agatctggtc caaagtcttg gccatctcag gaatcttcac catgggcac	300
gccctcctgg gttgtgtggg ggccctcaag gagctccgct gcctcctggg cctgtatatt	360
gggatgctgc tgctcctgtt tgccacacag atcacctgg gaatcctcat ctccactcag	420
cgggcccagc tggagcgaag cttgcgggac gtcgtagaga aaaccatcca aaagtacggc	480
accaaccccg aggagaccgc ggccgaggag agctgggact atgtgcagtt ccagctgcgc	540

tgctgcggct ggcactaccc gcaggactgg ttccaagtcc tcatcctgag aggtaacggg 600

tcggaggcgc accgcgtgcc ctgctcctgc tacaacttgt cggcgaccaa cgactccaca 660

atcctagata aggtgatctt gcccagctc agcaggett gacacctggc gcggtccaga 720

cacagtgcag acatctgcgc tgtccctgca gagagccaca tctaccgca gggctgcgcg 780

cagggcctcc agaagtggct gcacaacaac cttatttcca tagtgggcat ttgcctgggc 840

gtcggcctac tcgagctcgg gttcatgacg ctctcgatat tctgtgcag aaacctggac 900

cacgtctaca accggctcgc tcgataccgt taggccccgc cctcccaaaa gtcccgcccc 960

gcccccgta cgtgcgtgg gcacttcct gctgcctgta aatatttgtt taatccccag 1020

ttcgctgga gccctccgcc ttcacattcc cctggggacc cacgtggctg cgtgccctg 1080

ctgctgtcac ctctccacg ggacctgggg ctttctcca cagcttctg tccccatctg 1140

tcggcctacc accaccaca agattatttt tcacccaac ctcaaataaa tccccctgct 1200

ttttggtaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1229

<210> 185

<211> 213

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 185

Met Gly Ile Ala Leu Leu Gly Cys Val Gly Ala Leu Lys Glu Leu Arg

1 5 10 15

Cys Leu Leu Gly Leu Tyr Phe Gly Met Leu Leu Leu Leu Phe Ala Thr

20 25 30

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

35 40 45

Arg Ser Leu Arg Asp Val Val Glu Lys Thr Ile Gln Lys Tyr Gly Thr

50 55 60

Asn Pro Glu Glu Thr Ala Ala Glu Glu Ser Trp Asp Tyr Val Gln Phe

65 70 75 80

Gln Leu Arg Cys Cys Gly Trp His Tyr Pro Gln Asp Trp Phe Gln Val

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Leu Pro Gln Leu Ser Arg Leu Gly His Leu Ala Arg Ser Arg His

130 135 140

Ser Ala Asp Ile Cys Ala Val Pro Ala Glu Ser His Ile Tyr Arg Glu

145 150 155 160

Gly Cys Ala Gln Gly Leu Gln Lys Trp Leu His Asn Asn Leu Ile Ser

165 170 175

Ile Val Gly Ile Cys Leu Gly Val Gly Leu Leu Glu Leu Gly Phe Met

180 185 190

Thr Leu Ser Ile Phe Leu Cys Arg Asn Leu Asp His Val Tyr Asn Arg

195 200 205

Leu Ala Arg Tyr Arg

210

<210

> 186

<211> 3148

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 186

gtgggaaggg cctgtgggtt tattataagg cggagctcgg cgggagaggt gcgggccgaa 60
tccgagccga gcggagagga atccggcagt agagagcgga ctccagccgg cggaccctgc 120
agccctcgcc tgggacagcg gcgcgctggg caggcgccca agagagcatc gagcagcgga 180
acccgcaag ccggcccgca gccgcgaccc gcgcagcctg ccgctctccc gccgccggtc 240
cgggcagcat gaggcgcgcg gcgctctggc tctggctgtg cgcgctggcg ctgagcctgc 300
agccggccct gccgcaaatt gtggctacta atttgcccc tgaagatcaa gatggctctg 360

gggatgactc tgacaacttc tccggctcag gtgcaggtgc tttgcaagat atcaccttgt 420
cacagcagac cccctccact tggaaggaca cgcagctcct gacggctatt cccacgtctc 480
cagaaccac cggcctggag gctacagctg cctccacctc caccctgccg gctggagagg 540
ggcccaagga gggagaggct gtagtcctgc cagaagtga gcctggcctc accgcccggg 600
agcaggaggc cccccccga cccagggaga ccacacagct cccgaccact catcaggcct 660
caacgaccac agccaccacg gccaggagc ccgccacctc ccacccccac agggacatgc 720

agcctggcca ccatgagacc tcaacccctg caggaccag ccaagctgac cttcacactc 780

 cccacacaga ggatggaggt cttcttgcca ccgagagggc tgctgaggat ggagcctcca 840
 gtcagctccc agcagcagag ggctctgggg agcaggactt cacctttgaa acctcggggg 900
 agaatacggc tgiagtggcc gtggagcctg accgccggaa ccagtcacca gtggatcagg 960
 gggccacggg ggcttcacag ggcctcctgg acaggaaga ggtgctggga ggggtcattg 1020
 ccggaggcct cgtggggctc atctttgtg tgtgcctggt gggtttcattg ctgtaccgca 1080
 tgaagaaga ggacgaaggc agctactcct tggaggagcc gaaacaagcc aacggcgggg 1140
 cctaccagaa gccacacaaa caggaggaat tctatgcctg acgcgggagc catgcgcccc 1200

 ctccgcctg ccactcacta ggccccact tgctcttcc ttgaagaact gcaggccctg 1260
 gcctccctg ccaccaggcc acctccccag cattccagcc cctctggtcg ctctgcca 1320
 cggagtcgtg ggggtgtgtg ggagctccac tctgcttctc tgacttctgc ctggagactt 1380
 agggcaccag gggtttctcg cataggacct ttccaccaca gccagcacct ggcatcgac 1440
 cattctgact cggtttctcc aaactgaagc agcctctccc caggctccagc tctggagggg 1500
 agggggatcc gactgctttg gacctaaatg gcctcatgtg gctggaagat cctgcgggtg 1560
 gggcttgggg ctcacacacc tgtagcactt actggttaga ccaagcatct tgggggggtg 1620

 gccgctgagt ggcaggggac aggagtccac ttgtttcgt ggggaggtct aatctagata 1680
 tcgacttggt ttgacatg ttctcttag ttctttgttc atagcccagt agacctgtt 1740
 acttctgagg taagttaagt aagttagtc ggtatcccc catcttgctt ccctaacta 1800
 tggtcgggag acagcatcag ggttaagaag acttttttt tttttttta actaggagaa 1860
 ccaaactcgg aagccaaaat gtaggcttag ttgtgtgtt gtctcttgag ttgtcgctc 1920
 atgtgtgcaa cagggtatgg actatctgtc tgggtggccc gtttctggtg gtctgttggc 1980
 aggctggcca gtccagctg ccgtggggcc gccgcctctt tcaagcagtc gtgcctgtgt 2040

 ccatgcctc agggccatgc tgaggcctgg gccgctgcca cgttgagaa gccctgtga 2100
 gaagtgaat ctgggactca gccttcagac agagaggact gtagggaggc cggcaggggc 2160
 ctggagatcc tctgcagac cacgccctc ctgcctgtgg cgccgtctcc aggggctgct 2220
 tcctcctgga aattgacgag ggggtgtctt ggagagctg gctctgagc cctccatcca 2280
 aggccaggtt ctccgttagc tctgtggcc ccacctggg cctgggctg gaatcaggaa 2340
 tattttccaa agagtgatag tcttttgcct ttggcaaac tctacttaat ccaatgggtt 2400
 ttccctgta cagtagattt tccaaatgta ataaacttta atataaagta gtccctgtga 2460

tgccactgcc ttcgcttctt gcctctgtgc tgtgtgtgac gtgaccggac ttttctgcaa 2520
 acaccaacat gttaggaac ttggctcgaa tctctgtgcc ttctctttc ccatggggag 2580
 ggattctggt tccagggtcc ctctgtgtat ttgctttttt gttttggctg aaattctcct 2640
 ggaggtcggg aggttcagcc aagggtttat aaggctgatg tcaatttctg tgttgccaag 2700
 ctccaagccc catcttctaa atggcaaagg aagggtgatg gccccagcac agcttgacct 2760
 gaggtctgtg tcacagcgga ggtgtggagc cgaggcctac cccgcagaca ccttgacat 2820
 cctcctccca cccggctgca gaggccagag gccccagcc cagggtcctt gcacttactt 2880

gcttatttga caacgtttca gcgactccgt tggccactcc gagaggtggg ccagtctgtg 2940
 gatcagagat gcaccaccaa gccaaaggaa cctgtgtccg gtattcgata ctgcgacttt 3000
 ctgcctggag tgtatgactg cacatgactc gggggtgggg aaagggtcg gctgacctg 3060
 ctcatctgct ggtccgtggg acggtgcca agccagaggc tgggttcatt tgtgtaacga 3120
 caataaacgg tacttgtcat ttcgggca 3148

<210> 187

<211> 310

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 187

Met Arg Arg Ala Ala Leu Trp Leu Trp Leu Cys Ala Leu Ala Leu Ser

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

65 70 75 80
 Thr Gly Leu Glu Ala Thr Ala Ala Ser Thr Ser Thr Leu Pro Ala Gly
 85 90 95
 Glu Gly Pro Lys Glu Gly Glu Ala Val Val Leu Pro Glu Val Glu Pro
 100 105 110
 Gly Leu Thr Ala Arg Glu Gln Glu Ala Thr Pro Arg Pro Arg Glu Thr

115 120 125
Thr Gln Leu Pro Thr Thr His Gln Ala Ser Thr Thr Thr Ala Thr Thr

130 135 140
Ala Gln Glu Pro Ala Thr Ser His Pro His Arg Asp Met Gln Pro Gly

145 150 155 160
His His Glu Thr Ser Thr Pro Ala Gly Pro Ser Gln Ala Asp Leu His

165 170 175
Thr Pro His Thr Glu Asp Gly Gly Pro Ser Ala Thr Glu Arg Ala Ala

180 185 190
Glu Asp Gly Ala Ser Ser Gln Leu Pro Ala Ala Glu Gly Ser Gly Glu

195 200 205
Gln Asp Phe Thr Phe Glu Thr Ser Gly Glu Asn Thr Ala Val Val Ala

210 215 220
Val Glu Pro Asp Arg Arg Asn Gln Ser Pro Val Asp Gln Gly Ala Thr

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

245 250 255
Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly

260 265 270
Phe Met Leu Tyr Arg Met Lys Lys Lys Asp Glu Gly Ser Tyr Ser Leu

275 280 285
Glu Glu Pro Lys Gln Ala Asn Gly Gly Ala Tyr Gln Lys Pro Thr Lys

290 295 300
Gln Glu Glu Phe Tyr Ala

305 310

<210> 188

<211> 1506

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 188

ctgcctgggg agcccccccg ccccatatcc tgccccgcaa aaggcagctt caccaaagtg 60

gggtatttcc agccttttga gctttcacit ccacatctac caagtgggcg gagtggcctt 120
ctgtggacga atcagattcc tctccagcac cgactttaag aggcgagccg gggggtcagg 180
gtcccagatg cacaggagga gaagcaggag ctgtcgggaa gatcagaagc cagtcatgga 240
tgaccagcgc gaccttatct ccaacaatga gcaactgccc atgctgggcc ggcgccctgg 300
ggccccggag agcaagtga gccgcggagc cctgtacaca ggcttttcca tctgtgtgac 360
tctgtcctc gctggccagg ccaccaccgc ctacttctg taccagcagc agggccggct 420
ggacaaactg acagtcacct ccagaaacct gcagctggag aacctgcga tgaagcttcc 480

caagcctccc aagcctgtga gcaagatgcg catggccacc ccgtgctga tgcaggcgt 540
gccccggga gccctgcccc agggggcccat gcagaatgcc accaagtatg gcaacatgac 600
agaggacat gtgatgcacc tgctccagaa tgctgacccc ctgaaggtgt acccgccact 660
gaaggggagc ttcccgaga acctgagaca ccttaagaac accatggaga ccatagactg 720
gaaggctctt gagagctgga tgcaccattg gctcctgttt gaaatgagca ggcactcctt 780
ggagcaaaag ccactgacg ctccaccgaa agagtactg gaactggagg acccgcttcc 840
tgggctgggt gtgaccaagc aggatctggg ccagtcctcc atgtgagagc agcagaggcg 900

gtcttcaaca tctgccagc cccacacagc tacagcttcc ttgctccctt cagccccag 960
ccccccccc atctcccacc ctgtacctca tcccatgaga ccctgggtgcc tggtcttttc 1020
gtcaccttg gacaagacaa accaagtcgg aacagcagat aacaatgcag caaggccctg 1080
ctgcccattc tccatctgtc aacaggggcg tgagggtcca ggaagtggcc aaaagctaga 1140
cagatccccg ttctgacat cacagcagcc tccaacacaa ggctccaaga cctaggtcga 1200
tggacgagat gggaaggcac agggagaagg gataacccta caccagacc ccaggctgga 1260
catgtgact gtctctccc ctccagcctt tggccttggc ttttctagcc tatttacctg 1320

caggtgagc cactctcttc ctttcccca gcatcactcc ccaaggaaga gccaatgttt 1380
tccaccata atctttctg ccgaccccta gtccctctg ctgagccaag cttgttatca 1440
gctttcaggg ccatggttca cattagaata aaaggtagta attagaacaa aaaaaaaaaa 1500
aaaaaa 1506

<210> 189

<211> 232

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 189

Met His Arg Arg Arg Ser Arg Ser Cys Arg Glu Asp Gln Lys Pro Val

1 5 10 15

Met Asp Asp Gln Arg Asp Leu Ile Ser Asn Asn Glu Gln Leu Pro Met

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ala Thr Thr Ala Tyr Phe Leu Tyr Gln Gln Gln Gly Arg Leu Asp Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Pro Lys Pro Pro Lys Pro Val Ser Lys Met Arg Met Ala Thr Pro

100 105 110

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

115 120 125

Gln Asn Ala Thr Lys Tyr Gly Asn Met Thr Glu Asp His Val Met His

130 135 140

Leu Leu Gln Asn Ala Asp Pro Leu Lys Val Tyr Pro Pro Leu Lys Gly

145 150 155 160

Ser Phe Pro Glu Asn Leu Arg His Leu Lys Asn Thr Met Glu Thr Ile

165 170 175

Asp Trp Lys Val Phe Glu Ser Trp Met His His Trp Leu Leu Phe Glu

180 185 190

Met Ser Arg His Ser Leu Glu Gln Lys Pro Thr Asp Ala Pro Pro Lys

195 200 205

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

210 215 220

Gln Asp Leu Gly Pro Val Pro Met

225 230

<210> 190

<211> 5616

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 190

ccccggcgca gcgcggccgc agcagcctcc gccccccgca cgggtgtgagc gcccgcacgcg	60
gccgaggcgg ccggagtccc gagctagccc cggcggccgc cgccgcccag accggacgac	120
aggccacctc gtcggcgctc gcccgagtcc ccgcctcgcc gccaacgcca caaccaccgc	180
gcacggcccc ctgactccgt ccagtattga tcgggagagc cggagcgcgc tcttcgggga	240
gcagcgatgc gaccctccgg gacggccggg gcagcgctcc tggcgctgct ggctgcgctc	300
tgccccgcga gtcgggctct ggaggaaaag aaagtttgcc aaggcacgag taacaagctc	360
acgcagttgg gcacttttga agatcatttt ctcagcctcc agaggatgtt caataactgt	420
gaggtggctc ttgggaattt ggaaattacc tatgtgcaga ggaattatga tctttccttc	480
ttaaagacca tccaggaggt ggctggttat gtctctattg ccctcaacac agtggagcga	540
attcctttgg aaaacctgca gatcatcaga ggaaatatgt actacgaaaa ttcctatgcc	600
ttagcagtct tatctaacta tgatgcaaat aaaaccggac tgaaggagct gcccatgaga	660
aatttacagg aaatcctgca tggcgccgtg cggttcagca acaacctgc cctgtgcaac	720
gtggagagca tccagtggcg ggacatagtc agcagtgact ttctcagcaa catgtcgatg	780
gacttccaga accacctggg cagctgccaa aagtgtgatc caagctgtcc caatgggagc	840
tgctggggtg caggagagga gaactgccag aaactgacca aaatcatctg tgcccagcag	900
tgctccgggc gctgcctggc caagtcctcc agtgactgct gccacaacca gtgtgctgca	960
ggctgcacag gccccggga gagcgactgc ctggtctgcc gcaaattccg agacgaagcc	1020
acgtgcaagg acacctgccc cccactcatg ctctacaacc ccaccacgta ccagatggat	1080
gtgaaccccc agggcaata cagctttggt gccacctgcg tgaagaagtg tccccgtaat	1140
tatgtggtga cagatcacgg ctcgctgcgc cgagcctgtg gggccgacag ctatgagatg	1200
gaggaagacg gcgtccgcaa gtgtaagaag tgcgaagggc cttgccgcaa agtgtgtaac	1260
ggaataggta ttggtgaatt taaagactca ctctccataa atgctacgaa tattaacac	1320
ttcaaaaact gcacctccat cagtggcgat ctccacatcc tgccggtggc atttaggggt	1380
gactccttca cacatactcc tctctggat ccacaggaac tggatattct gaaaaccgta	1440
aaggaaatca cagggttttt gctgattcag gcttggcctg aaaacaggac ggacctccat	1500
gcctttgaga acctagaaat catacgcggc aggaccaagc aacatggtca gttttctctt	1560
gcagtcgtca gcctgaacat aacatccttg ggattacgct ccctcaagga gataagtgat	1620
ggagatgtga taatttcagg aaacaaaaat ttgtgctatg caaatacaat aaactggaaa	1680
aaactgtttg ggacctccgg tcagaaaacc aaaattataa gcaacagagg tgaacacgc	1740

tgcaaggcca caggccaggt ctgccatgcc ttgtgtctccc ccgagggctg ctggggcccc	1800
gagcccaggg actgcgtctc ttgccggaat gtcagccgag gcagggaatg cgttgacaag	1860
tgcaaccttc tggagggtga gccaaggagag tttgtggaga actctgagtg catacagtgc	1920
caccagagti gcctgcctca ggccatgaac atcacctgca caggacgggg accagacaac	1980
tgtatccagt gtgcccacta cattgacggc cccactgcg tcaagacctg cccggcagga	2040
gtcatgggag aaaacaacac cctggtcttg aagtacgag acgccggcca tgtgtgccac	2100
ctgtgccatc caaactgcac ctacggatgc actgggccag gtcttgaagg ctgtccaacg	2160
aatgggccta agatcccgtc catcgccact gggatggtgg gggccctcct ctgtctgtg	2220
gtggtggccc tggggatcgg cctcttcatg cgaaggcgcc acatcggttc gaagcgacg	2280
ctgcggaggc tgctgcagga gagggagctt gtggagcctc ttacaccag tggagaagct	2340
cccaaccaag ctctcttgag gatcttgaag gaaactgaat tcaaaaagat caaagtgtg	2400
ggctccggtg cgttcggcac ggtgtataag ggactctgga tcccagaagg tgagaaagtt	2460
aaaattcccc tcgtatcaa ggaattaaga gaagcaacat ctccgaaagc caacaaggaa	2520
atcctcgatg aagcctacgt gatggccagc gtggacaacc cccacgtgtg ccgcctgctg	2580
ggcatctgcc tcacctcac cgtgcagctc atcacgcagc tcatgccctt cggtgcctc	2640
ctggactatg tccgggaaca caaagacaat attggctccc agtacctgct caactggtgt	2700
gtgcagatcg caaagggat gaactacttg gaggaccgtc gcttgggtga ccgcgacctg	2760
gcagccagga acgtactggt gaaaacaccg cagcatgtca agatcacaga ttttgggctg	2820
gccaaactgc tgggtgcgga agagaaagaa taccatgcag aaggaggcaa agtgcctatc	2880
aagtggatgg cattggaatc aattttacac agaattctata cccaccagag tgatgtctgg	2940
agctacgggg tgaccgtttg ggagttgatg acctttggat ccaagccata tgacggaatc	3000
cctgccagcg agatctctc catcttgag aaaggagaac gcctccctca gccaccata	3060
tgtaccatcg atgtctacat gatcatggtc aagtgtgga tgatagacgc agatagtcgc	3120
ccaaagtcc gtgagttgat catcgaattc tccaaaatgg cccgagaccc ccagcgtac	3180
cttgtcattc agggggatga aagaatgcat ttgccaagtc ctacagactc caacttctac	3240
cgtgccctga tggatgaaga agacatggac gacgtggtgg atgccgacga gtacctcatc	3300
ccacagcagg gcttcttcag cagccctcc acgtcacgga ctccctcct gagctctctg	3360
agtgcaacca gcaacaattc caccgtggct tgcatgata gaaatgggt gcaaagctgt	3420
cccatcaagg aagacagctt cttgcagcga tacagctcag accccacagg cgccttgact	3480
gaggacagca tagacgacac ctctctccca gtgcctgaat acataaacca gtccgttccc	3540
aaaaggcccc ctggctctgt gcagaatcct gtctatcaca atcagcctct gaaccccgcg	3600

cccagcagag acccacacta ccaggacccc cacagcactg cagtgggcaa ccccagtat 3660

ctcaacactg tccagccac ctgtgtcaac agcacattcg acagccctgc ccactgggcc 3720

cagaaaggca gccaccaaat tagcctggac aacctgact accagcagga cttctttccc 3780

aaggaagcca agccaaatgg catctttaag ggctccacag ctgaaaatgc agaataccta 3840

agggtcgcgc cacaagcag tgaatttatt ggagcatgac cacggaggat agtatgagcc 3900

ctaaaaatcc agactctttc gatacccagg accaagccac agcaggtcct ccateccaac 3960

agccatgccc gcattagctc ttagaccac agactggttt tgcaacgttt acaccgacta 4020

gccaggaagt acttcacct cgggcacatt ttgggaagtt gcattccttt gtcttcaaac 4080

tgtgaagcat ttacagaaac gcatccagca agaatatgt cccittgagc agaaatttat 4140

ctttcaaaga ggtatatttg aaaaaaaaa aaagtatatg tgaggatttt tattgattgg 4200

ggatcttggg gtttttcatt gtcgtattg atttttactt caatgggctc ttccaacaag 4260

gaagaagctt gctggtagca cttgttacc tgagttcatc caggcccaac tgtgagcaag 4320

gagcacaagc cacaagtctt ccagaggatg cttgattcca gtggttctgc ttcaaggctt 4380

ccactgcaaa aactaaaga tccaagaagg cttcatggc cccagcaggc cggatcggtg 4440

ctgtatcaag tcatggcagg tacagtagga taagccactc tgtcccttcc tgggcaaaga 4500

agaaacggag gggatggaat tcttccttag acttactttt gtaaaaatgt ccccacggtg 4560

cttactcccc actgatggac cagtggtttc cagtcatgag cgttagactg acttgtttgt 4620

cttcattcc attgttttga aactcagat gctgccctg tcttgctgtc atgaaatcag 4680

caagagagga tgacacatca aataataact cggattccag cccacattgg attcatcagc 4740

atttggaaca atagcccaca gctgagaatg tggaatacct aaggatagca ccgcttttgt 4800

tctcgcaaaa acgtatctcc taatttgagg ctcatagaa atgcatcagg tcctttgggg 4860

catagatcag aagactaca aaatgaagct gctctgaaat ctcttttagc catcaccca 4920

acccccaaa attagtttgt gttacttatg gaagatagtt ttctcctttt acttcacttc 4980

aaaagctttt tactcaaaga gtatatgttc cctccaggtc agctgcccc aaacccctc 5040

cttacgcttt gtcacacaaa aagtgtctct gccttgagtc atctattcaa gcacttacag 5100

ctctggccac aacagggcat ttacagggtg cgaatgacag tagcattatg agtagtgtgg 5160

aattcaggta gtaaatatga aactagggtt tgaattgat aatgctttca caacatttgc 5220

agatgtttta gaaggaaaa agttccttcc taaaataatt tctctacaat tggaagattg 5280

gaagattcag ctagttagga gccaccttt tttcctaate tgtgtgtgcc ctgtaacctg 5340

actggttaac agcagtcctt tgtaaacagt gttttaaaact ctccagtca atatccaccc 5400
catccaattt atcaaggaag aaatggttca gaaaatattt tcagcctaca gttatgttca 5460
gtcacacaca catacaaaat gttccttttg cttttaaaagt aatttttgac tcccagatca 5520
gtcagagccc ctacagcatt gttaagaaag tatttgattt ttgtctcaat gaaaataaaa 5580
ctatattcat ttccactcta aaaaaaaaaa aaaaaa 5616

<210> 191

<211> 1210

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 191

Met Arg Pro Ser Gly Thr Ala Gly Ala Ala Leu Leu Ala Leu Leu Ala

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

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

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

Ser Met Asp Phe Gln Asn His Leu Gly Ser Cys Gln Lys Cys Asp Pro
 180 185 190
 Ser Cys Pro Asn Gly Ser Cys Trp Gly Ala Gly Glu Glu Asn Cys Gln
 195 200 205
 Lys Leu Thr Lys Ile Ile Cys Ala Gln Gln Cys Ser Gly Arg Cys Arg
 210 215 220
 Gly Lys Ser Pro Ser Asp Cys Cys His Asn Gln Cys Ala Ala Gly Cys
 225 230 235 240
 Thr Gly Pro Arg Glu Ser Asp Cys Leu Val Cys Arg Lys Phe Arg Asp
 245 250 255
 Glu Ala Thr Cys Lys Asp Thr Cys Pro Pro Leu Met Leu Tyr Asn Pro
 260 265 270
 Thr Thr Tyr Gln Met Asp Val Asn Pro Glu Gly Lys Tyr Ser Phe Gly
 275 280 285
 Ala Thr Cys Val Lys Lys Cys Pro Arg Asn Tyr Val Val Thr Asp His
 290 295 300
 Gly Ser Cys Val Arg Ala Cys Gly Ala Asp Ser Tyr Glu Met Glu Glu
 305 310 315 320
 Asp Gly Val Arg Lys Cys Lys Lys Cys Glu Gly Pro Cys Arg Lys Val
 325 330 335
 Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn
 340 345 350
 Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp
 355 360 365
 Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr
 370 375 380
 Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu
 385 390 395 400
 Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp
 405 410 415
 Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln

420 425 430
 His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu
 435 440 445
 Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser

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

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

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

 645 650 655
 Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe Met Arg Arg Arg His
 660 665 670

Ile Val Arg Lys Arg Thr Leu Arg Arg Leu Leu Gln Glu Arg Glu Leu
675 680 685

Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly Glu Ala Pro Asn Gln Ala Leu Leu
690 695 700

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

705 710 715 720

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

Lys Val Lys Ile Pro Val Ala Ile Lys Glu Leu Arg Glu Ala Thr Ser
740 745 750

Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Ser
755 760 765

Val Asp Asn Pro His Val Cys Arg Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser

770 775 780

Thr Val Gln Leu Ile Thr Gln Leu Met Pro Phe Gly Cys Leu Leu Asp
785 790 795 800

Tyr Val Arg Glu His Lys Asp Asn Ile Gly Ser Gln Tyr Leu Leu Asn
805 810 815

Trp Cys Val Gln Ile Ala Lys Gly Met Asn Tyr Leu Glu Asp Arg Arg
820 825 830

Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Lys Thr Pro

835 840 845

Gln His Val Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Ala Lys Leu Leu Gly Ala
850 855 860

Glu Glu Lys Glu Tyr His Ala Glu Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp
865 870 875 880

Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu His Arg Ile Tyr Thr His Gln Ser Asp
885 890 895

Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ser

900 905 910

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

915 920 925
 Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr
 930 935 940
 Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Ala Asp Ser Arg Pro Lys
 945 950 955 960
 Phe Arg Glu Leu Ile Ile Glu Phe Ser Lys Met Ala Arg Asp Pro Gln

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

 1025 1030 1035
 Ser Ala Thr Ser Asn Asn Ser Thr Val Ala Cys Ile Asp Arg Asn
 1040 1045 1050
 Gly Leu Gln Ser Cys Pro Ile Lys Glu Asp Ser Phe Leu Gln Arg
 1055 1060 1065
 Tyr Ser Ser Asp Pro Thr Gly Ala Leu Thr Glu Asp Ser Ile Asp
 1070 1075 1080
 Asp Thr Phe Leu Pro Val Pro Glu Tyr Ile Asn Gln Ser Val Pro

 1085 1090 1095
 Lys Arg Pro Ala Gly Ser Val Gln Asn Pro Val Tyr His Asn Gln
 1100 1105 1110
 Pro Leu Asn Pro Ala Pro Ser Arg Asp Pro His Tyr Gln Asp Pro
 1115 1120 1125
 His Ser Thr Ala Val Gly Asn Pro Glu Tyr Leu Asn Thr Val Gln
 1130 1135 1140
 Pro Thr Cys Val Asn Ser Thr Phe Asp Ser Pro Ala His Trp Ala

 1145 1150 1155

Gln Lys Gly Ser His Gln Ile Ser Leu Asp Asn Pro Asp Tyr Gln
1160 1165 1170
Gln Asp Phe Phe Pro Lys Glu Ala Lys Pro Asn Gly Ile Phe Lys
1175 1180 1185
Gly Ser Thr Ala Glu Asn Ala Glu Tyr Leu Arg Val Ala Pro Gln
1190 1195 1200
Ser Ser Glu Phe Ile Gly Ala
1205 1210

<210> 192

<211> 4975

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 192

ctctcacaca cacacacccc tccctcgcca tccctccccg gactccggct ccggctccga	60
ttgcaatttg caacctccgc tgccgtcgcc gcagcagcca ccaattcgcc agcgggttcag	120
gtggctcttg cctcgatgtc ctacgctagg gggccccggg ccggacttgg ctgggctccc	180
ttcacccctt gcggagtcac gagggcgaac gacgctctgc aggtgctggg ctgtcttttc	240
agcctggccc ggggctccga ggtgggcaac tctcaggcag tgtgtcctgg gactctgaat	300
ggcctgagtg tgaccggcga tgctgagaac caataccaga cactgtacaa gctctacgag	360
agggtgtgagg tggatgagg gaaccttgag attgtgtca cgggacacaa tgccgacctc	420
tccttctgc agtggattcg agaagtgaca ggctatgtcc tcgtggccat gaatgaattc	480
tctactctac cattgcccaa cctccgcgtg gtgcgaggga cccagggtcta cgatgggaag	540
tttgccatct tcgtcatgtt gaactataac accaactcca gccacgctct gcgccagctc	600
cgcttgactc agctcaccga gattctgtca ggggtgttt atattgagaa gaacgataag	660
ctttgtcaca tggacacaat tgactggagg gacatcgtga gggaccgaga tgctgagata	720
gtggtgaagg acaatggcag aagctgtccc cctgtcatg aggtttgcaa ggggcgatgc	780
tggggtcctg gatcagaaga ctgccagaca ttgaccaaga ccatctgtgc tcctcagtgt	840
aatggctact gctttgggcc caacccaac cagtgtgcc atgatgagtg tgccgggggc	900
tgctcaggcc ctcaggacac agactgcttt gcctgccggc acttcaatga cagtggagcc	960
tgtgtacctc gctgtccaca gcctcttgtc tacaacaagc taactttcca gctggaacct	1020
aatccccaca ccaagtatca gtatggagga gtttgtgtag ccagctgtcc ccataacttt	1080
gtggtggatc aaacatcctg tgtcagggcc tgtcctcctg acaagatgga agtagataaa	1140

aatgggctca agatgtgtga gccttgtggg ggactatgtc ccaaagcctg tgagggaaca 1200

ggctctggga gccgcttcca gactgtggac tcgagcaaca ttgatggatt tgtgaactgc 1260

accaagatcc tgggcaacct ggactttctg atcaccggcc tcaatggaga cccctggcac 1320

aagatccctg ccctggaccc agagaagctc aatgtcttcc ggacagtacg ggagatcaca 1380

ggttacatga acatccagtc ctggccgccc cacatgcaca acttcagtgt tttttccaat 1440

ttgacaacca ttggaggcag aagcctctac aaccggggct tctcattgtt gatcatgaag 1500

aacttgaatg tcacatctct gggcttccga tcctgaagg aaattagtc tgggcgtatc 1560

tatataagtg ccaataggca gctctgtctac caccactctt tgaactggac caaggtgctt 1620

cgggggccta cggaagagcg actagacatc aagcataatc ggccgcgcag agactgcgtg 1680

gcagagggca aagtgtgtga cccactgtgc tcctctgggg gatgctgggg cccaggccct 1740

ggtcagtgtc tgtcctgtcg aaattatagc cgaggaggtg tctgtgtgac cactgcaac 1800

tttctgaatg gggagcctcg agaatttgcc catgaggccg aatgcttctc ctgccaccg 1860

gaatgccaac ccatgggggg cactgccaca tgcaatggct cgggctctga tacttgtgtc 1920

caatgtgcc attttcgaga tgggccccac tgtgtgagca gctgccccca tggagtctta 1980

ggtgcccaagg gcccaatcta caagtacca gatgttcaga atgaatgtcg gcctgccat 2040

gagaactgca cccaggggtg taaaggacca gagcttcaag actgtttagg acaaactg 2100

gtgtgatcg gcaaaacca tctgacaatg gctttgacag tgatagcagg attggtagt 2160

attttcatga tctgtggcgg cacttttctc tactggcgtg ggcgccgat tcagaataaa 2220

agggtatga ggcgatactt ggaacggggt gagagcatag agcctctgga cccagtga 2280

aaggctaaca aagtcttggc cagaatcttc aaagagacag agctaaggaa gcttaaagt 2340

cttggtcgg gtgtctttgg aactgtgcac aaaggagtgt ggatccctga gggatgaatca 2400

atcaagattc cagtctgcat taaagtcatt gaggacaaga gtggacggca gagttttcaa 2460

gctgtgacag atcatatgtt ggccattggc agcctggacc atgccacat tgtaaggctg 2520

ctgggactat gccagggtc atctctgcag ctgtcactc aatatttgcc tctgggttct 2580

ctgtggatc atgtgagaca acaccggggg gcactggggc cacagtgtc gctcaactgg 2640

ggagtacaaa ttccaaggg aatgtactac cttaggaac atggtatggt gcatagaaac 2700

ctggctgcc gaaactgtc actcaagtca cccagtcagg ttcagggtgc agattttggt 2760

gtggctgacc tgctgcctcc tgatgataag cagctgctat acagtgaggc caagactcca 2820

attaagtgga tggcccttga gagtatccac tttgggaaat acacacacca gagtgtatgc 2880

tggagctatg gtgtgacagt ttgggagttg atgaccttcg gggcagagcc ctatgcaggg 2940
 ctacgattgg ctgaagtacc agacctgcta gagaaggggg agcggttggc acagccccag 3000
 atctgcacaa ttgatgtcta catggtgatg gtcaagtgtt ggatgattga tgagaacatt 3060
 cgcccaacct ttaaagaact agccaatgag ttcaccagga tggccccgaga cccaccacgg 3120
 tatctggtca taaagagaga gagtgggcct ggaatagccc ctgggccaga gccccatggt 3180
 ctgacaaaca agaagctaga ggaagtagag ctggagccag aactagacct agacctagac 3240
 ttggaagcag aggaggacaa cctggcaacc accacactgg gctccgcct cagcctacca 3300

 gtggaacac ttaatcgcc acgtgggagc cagagccttt taagtccatc atctggatac 3360
 atgccccatga accagggtaa tcttgggggg tcttgccagg agtctgcagt tcttgggagc 3420
 agtgaacggt gccccgtcc agtctctcta cacccaatgc cacggggatg cctggcatca 3480
 gagtcatcag aggggcatgt aacaggtctt gaggtgagc tccaggagaa agtgtcaatg 3540
 tgtagaagcc ggagcaggag ccggagccca cggccacgcg gagatagcgc ctaccattcc 3600
 cagcgccaca gtctgtgac tctgttacc ccactctccc caccgggtt agaggaagag 3660
 gatgtcaacg gttatgtcat gccagataca cactcaaag gtactccctc ctcccgggaa 3720

 ggcacccttt cticagtggg tctcagttct gtctgggta ctgaagaaga agatgaagat 3780
 gaggagtatg aatacatgaa ccggaggaga aggcacagtc cactcatcc ccctaggcca 3840
 agttcccttg aggagctggg ttatgagtac atggatgtgg ggtcagacct cagtgcctct 3900
 ctgggcagca cacagagttg cccactccac cctgtacca tcatgccac tgcaggcaca 3960
 actccagatg aagactatga atatatgaat cggcaacgag atggaggtgg tcttgggggt 4020
 gattatgcag ccatgggggc ctgccagca tctgagcaag ggtatgaaga gatgagagct 4080
 tttcaggggc ctggacatca ggcccccat gtccattatg cccgcctaaa aactctacgt 4140

 agcttagagg ctacagactc tgcctttgat aacctgatt actggcatag caggcttttc 4200
 cccaaggcta atgccagag aacgtaacct ctgctccctg tggcactcag ggagcattta 4260
 atggcagcta gtgcctttag agggtagcgt cttctcccta ttcctctct ctcccaggtc 4320
 ccagccctt tccccagtc ccagacaatt ccattcaatc tttggaggt tttaaacatt 4380
 ttgacacaaa attcttatgg tatgtagcca gctgtgact tcttctctt tcccaacccc 4440
 aggaaaggtt ttccttattt tgtgtgctt cccagtccca ttcctcagct tcttcacagg 4500
 cactcctgga gatatgaagg attactctcc atatccctc ctctcaggct ctgactact 4560

 tggaactagg ctcttatgtg tgcctttgtt tcccatcaga ctgtcaagaa gaggaagg 4620
 aggaaaccta gcagaggaaa gtgtaatttt ggtttatgac tcttaacccc ctagaaagac 4680
 agaagcttaa aatctgtgaa gaaagaggtt aggagtagat attgattact atcataattc 4740

agcacttaac tatgagccag gcatcatact aaacttcacc tacattatct cacttagtcc 4800
 tttatcatcc ttaaaacaat tctgtgacat acatattatc tcattttaca caaaggaag 4860
 tcgggcatgg tggtcatgc ctgtaatctc agcactttgg gaggtgagg cagaaggatt 4920
 acctgaggca aggagtttga gaccagctta gccaacatag taagaccccc atctc 4975

<210> 193

<211> 1342

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 193

Met Arg Ala Asn Asp Ala Leu Gln Val Leu Gly Leu Leu Phe Ser Leu

1 5 10 15

Ala Arg Gly Ser Glu Val Gly Asn Ser Gln Ala Val Cys Pro Gly Thr

20 25 30

Leu Asn Gly Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln Tyr Gln Thr

35 40 45

Leu Tyr Lys Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu

50 55 60

Ile Val Leu Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser Phe Leu Gln Trp Ile

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

His Ala Leu Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu Thr Glu Ile Leu Ser

130 135 140

Gly Gly Val Tyr Ile Glu Lys Asn Asp Lys Leu Cys His Met Asp Thr

145 150 155 160

Ile Asp Trp Arg Asp Ile Val Arg Asp Arg Asp Ala Glu Ile Val Val

165 170 175

Lys Asp Asn Gly Arg Ser Cys Pro Pro Cys His Glu Val Cys Lys Gly

180 185 190
Arg Cys Trp Gly Pro Gly Ser Glu Asp Cys Gln Thr Leu Thr Lys Thr

195 200 205
Ile Cys Ala Pro Gln Cys Asn Gly His Cys Phe Gly Pro Asn Pro Asn

210 215 220
Gln Cys Cys His Asp Glu Cys Ala Gly Gly Cys Ser Gly Pro Gln Asp
225 230 235 240

Thr Asp Cys Phe Ala Cys Arg His Phe Asn Asp Ser Gly Ala Cys Val

245 250 255
Pro Arg Cys Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu

260 265 270
Glu Pro Asn Pro His Thr Lys Tyr Gln Tyr Gly Gly Val Cys Val Ala
275 280 285

Ser Cys Pro His Asn Phe Val Val Asp Gln Thr Ser Cys Val Arg Ala
290 295 300

Cys Pro Pro Asp Lys Met Glu Val Asp Lys Asn Gly Leu Lys Met Cys

305 310 315 320
Glu Pro Cys Gly Gly Leu Cys Pro Lys Ala Cys Glu Gly Thr Gly Ser

325 330 335
Gly Ser Arg Phe Gln Thr Val Asp Ser Ser Asn Ile Asp Gly Phe Val
340 345 350

Asn Cys Thr Lys Ile Leu Gly Asn Leu Asp Phe Leu Ile Thr Gly Leu
355 360 365

Asn Gly Asp Pro Trp His Lys Ile Pro Ala Leu Asp Pro Glu Lys Leu

370 375 380
Asn Val Phe Arg Thr Val Arg Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Asn Ile Gln

385 390 395 400
Ser Trp Pro Pro His Met His Asn Phe Ser Val Phe Ser Asn Leu Thr

405 410 415
Thr Ile Gly Gly Arg Ser Leu Tyr Asn Arg Gly Phe Ser Leu Leu Ile

420 425 430
Met Lys Asn Leu Asn Val Thr Ser Leu Gly Phe Arg Ser Leu Lys Glu

435 440 445
Ile Ser Ala Gly Arg Ile Tyr Ile Ser Ala Asn Arg Gln Leu Cys Tyr

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

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

485 490 495
Gly Lys Val Cys Asp Pro Leu Cys Ser Ser Gly Gly Cys Trp Gly Pro

500 505 510
Gly Pro Gly Gln Cys Leu Ser Cys Arg Asn Tyr Ser Arg Gly Gly Val

515 520 525
Cys Val Thr His Cys Asn Phe Leu Asn Gly Glu Pro Arg Glu Phe Ala

530 535 540
His Glu Ala Glu Cys Phe Ser Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Met Gly

545 550 555 560
Gly Thr Ala Thr Cys Asn Gly Ser Gly Ser Asp Thr Cys Ala Gln Cys

565 570 575
Ala His Phe Arg Asp Gly Pro His Cys Val Ser Ser Cys Pro His Gly

580 585 590
Val Leu Gly Ala Lys Gly Pro Ile Tyr Lys Tyr Pro Asp Val Gln Asn

595 600 605
Glu Cys Arg Pro Cys His Glu Asn Cys Thr Gln Gly Cys Lys Gly Pro

610 615 620
Glu Leu Gln Asp Cys Leu Gly Gln Thr Leu Val Leu Ile Gly Lys Thr

625 630 635 640
His Leu Thr Met Ala Leu Thr Val Ile Ala Gly Leu Val Val Ile Phe

645 650 655
Met Met Leu Gly Gly Thr Phe Leu Tyr Trp Arg Gly Arg Arg Ile Gln

660 665 670

Asn Lys Arg Ala Met Arg Arg Tyr Leu Glu Arg Gly Glu Ser Ile Glu
 675 680 685
 Pro Leu Asp Pro Ser Glu Lys Ala Asn Lys Val Leu Ala Arg Ile Phe
 690 695 700
 Lys Glu Thr Glu Leu Arg Lys Leu Lys Val Leu Gly Ser Gly Val Phe
 705 710 715 720
 Gly Thr Val His Lys Gly Val Trp Ile Pro Glu Gly Glu Ser Ile Lys
 725 730 735
 Ile Pro Val Cys Ile Lys Val Ile Glu Asp Lys Ser Gly Arg Gln Ser
 740 745 750
 Phe Gln Ala Val Thr Asp His Met Leu Ala Ile Gly Ser Leu Asp His
 755 760 765
 Ala His Ile Val Arg Leu Leu Gly Leu Cys Pro Gly Ser Ser Leu Gln
 770 775 780
 Leu Val Thr Gln Tyr Leu Pro Leu Gly Ser Leu Leu Asp His Val Arg
 785 790 795 800
 Gln His Arg Gly Ala Leu Gly Pro Gln Leu Leu Leu Asn Trp Gly Val
 805 810 815
 Gln Ile Ala Lys Gly Met Tyr Tyr Leu Glu Glu His Gly Met Val His
 820 825 830
 Arg Asn Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Leu Lys Ser Pro Ser Gln Val
 835 840 845
 Gln Val Ala Asp Phe Gly Val Ala Asp Leu Leu Pro Pro Asp Asp Lys
 850 855 860
 Gln Leu Leu Tyr Ser Glu Ala Lys Thr Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu
 865 870 875 880
 Glu Ser Ile His Phe Gly Lys Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser
 885 890 895
 Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Glu Pro Tyr
 900 905 910
 Ala Gly Leu Arg Leu Ala Glu Val Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu

915	920	925	
Arg Leu Ala Gln Pro Gln Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Val Met			
930	935	940	
Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Glu Asn Ile Arg Pro Thr Phe Lys Glu			
945	950	955	960
Leu Ala Asn Glu Phe Thr Arg Met Ala Arg Asp Pro Pro Arg Tyr Leu			
965	970	975	
Val Ile Lys Arg Glu Ser Gly Pro Gly Ile Ala Pro Gly Pro Glu Pro			
980	985	990	
His Gly Leu Thr Asn Lys Lys Leu Glu Glu Val Glu Leu Glu Pro Glu			
995	1000	1005	
Leu Asp Leu Asp Leu Asp Leu Glu Ala Glu Glu Asp Asn Leu Ala			
1010	1015	1020	
Thr Thr Thr Leu Gly Ser Ala Leu Ser Leu Pro Val Gly Thr Leu			
1025	1030	1035	
Asn Arg Pro Arg Gly Ser Gln Ser Leu Leu Ser Pro Ser Ser Gly			
1040	1045	1050	
Tyr Met Pro Met Asn Gln Gly Asn Leu Gly Gly Ser Cys Gln Glu			
1055	1060	1065	
Ser Ala Val Ser Gly Ser Ser Glu Arg Cys Pro Arg Pro Val Ser			
1070	1075	1080	
Leu His Pro Met Pro Arg Gly Cys Leu Ala Ser Glu Ser Ser Glu			
1085	1090	1095	
Gly His Val Thr Gly Ser Glu Ala Glu Leu Gln Glu Lys Val Ser			
1100	1105	1110	
Met Cys Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Pro Arg Pro Arg Gly			
1115	1120	1125	
Asp Ser Ala Tyr His Ser Gln Arg His Ser Leu Leu Thr Pro Val			
1130	1135	1140	
Thr Pro Leu Ser Pro Pro Gly Leu Glu Glu Glu Asp Val Asn Gly			
1145	1150	1155	

Tyr Val Met Pro Asp Thr His Leu Lys Gly Thr Pro Ser Ser Arg
 1160 1165 1170
 Glu Gly Thr Leu Ser Ser Val Gly Leu Ser Ser Val Leu Gly Thr
 1175 1180 1185
 Glu Glu Glu Asp Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Arg
 1190 1195 1200
 Arg Arg His Ser Pro Pro His Pro Pro Arg Pro Ser Ser Leu Glu
 1205 1210 1215
 Glu Leu Gly Tyr Glu Tyr Met Asp Val Gly Ser Asp Leu Ser Ala
 1220 1225 1230
 Ser Leu Gly Ser Thr Gln Ser Cys Pro Leu His Pro Val Pro Ile
 1235 1240 1245
 Met Pro Thr Ala Gly Thr Thr Pro Asp Glu Asp Tyr Glu Tyr Met
 1250 1255 1260
 Asn Arg Gln Arg Asp Gly Gly Gly Pro Gly Gly Asp Tyr Ala Ala
 1265 1270 1275
 Met Gly Ala Cys Pro Ala Ser Glu Gln Gly Tyr Glu Glu Met Arg
 1280 1285 1290
 Ala Phe Gln Gly Pro Gly His Gln Ala Pro His Val His Tyr Ala
 1295 1300 1305
 Arg Leu Lys Thr Leu Arg Ser Leu Glu Ala Thr Asp Ser Ala Phe
 1310 1315 1320
 Asp Asn Pro Asp Tyr Trp His Ser Arg Leu Phe Pro Lys Ala Asn
 1325 1330 1335
 Ala Gln Arg Thr
 1340
 <210> 194
 <211> 4541
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 194

ggatcctcta ggggccccagc tcgcctcgat ggagctcctc cgcgcgtgc ctcagtcctt 60

cctgtttgctg ctgctgttgc ctgccaagcc cgcggcgggc gaggactggc agtgcccgcg 120
caccacctac gggcctctc gcgactttga cgtgaagtac gtggtgccca gcttctccgc 180

cggaggcctg gtacaggcca tggtagaccta cgaggcgac agaaatgaga gtgctgtgtt 240
ttagccata cgcaatcgcc tgcattgtct tgggcctgac ctgaagtctg tccagagcct 300
ggccacgggc cctgctggag accctggctg ccagacgtgt gcagcctgtg gccaggacc 360
ccacggccct cccggtgaca cagacacaaa ggtgctgggt ctggatcccg cgctgcctgc 420
gctggtcagt tgggtccca gcctgcaggg ccgctgcttc ctgcatgacc tagagcccca 480
agggacagcc gtgcatctgg cagcggcagc ctgcctcttc tcagcccacc ataaccggcc 540
cgatgactgc cccgactgtg tggccagccc attgggcacc cgtgtaactg tggttgagca 600

aggccaggcc tcctatttct acgtggcatc ctactggac gcagccgtgg ctggcagctt 660
cagcccagc tcagtgtcta tcaggcgtct caaggctgac gcctcgggat tcgcaccggg 720
ctttgtggcg ttgtcagtc tgccaagca tcttgtctcc tacagtattg aatacgtgca 780
cagcttccac acgggagcct tcgtatactt cctgactgta cagccggcca gcgtgacaga 840
tgatcctagt gccctgcaca cagcctggc acggcttagc gccactgagc cagagttggg 900
tgactatcgg gactgtgtcc tcgactgcag atttgtctca aaacgcagc gccggggggc 960
cccagaagc ggacagccct accctgtgct gcaggtggcc cactccgctc cagtgggtgc 1020

ccaacttgcc actgagctga gcatcgccga gggccaggaa gtactatttg ggtctttgt 1080
gactggcaag gatggtgttc ctggcgtggg cccaactct gtcgtctgtg ctttcccat 1140
tgacctgtg gacacactaa ttgatgaggg tgtggagcgc tgttgtgaat cccagttcca 1200
tccaggcctc cggcagggcc tcgacttctt ccagtcgccc agtttttgcc ccaaccgcc 1260
tggcctggaa gccctcagcc ccaacaccag ctgccgccac ttccctctgc tggtcagtag 1320
cagcttctca cgtgtggacc tattcaatgg gctgttggga ccagtacagg tcaactgcatt 1380
glatgtgaca cgcttgaca acgtcacagt ggcacacatg ggcacaatgg atgggcgtat 1440

cctgcagggtg gagctggta ggtcactaaa ctacttctg tatgtgtcca acttctcact 1500
gggtgacagt gggcagcccg tgcagcggga tgcagtcgt cttggggacc acctactctt 1560
tgctctggg gaccaggttt tccaggtacc tatccaggc cctggctgcc gccattcct 1620
gacctgtgg cgttgccaa gggcatggca ttcatgggc tgtggctggt gtgggaacat 1680
gtgcggccag cagaaggagt gtccctggct ctggcaacag gacctgcc cacctaagct 1740
tactgagttc caccaccaca gtggacctct aaggggcagt acaaggctga ccctgtgtgg 1800

ctccaacttc taccttcacc cttctggtct ggtgcctgag ggaacccatc aggtcactgt 1860

gggccaaagt ccttgccggc cactgcccac ggacagctca aaactcagac cagtgcctcg 1920

gaaagacttt gtagaggagt ttgagtgtga actggagccc ttgggcaccc aggcagtggg 1980

gcctaccaac gtcagcctca ccgtgactaa catgccaccg ggcaagcact tccgggtaga 2040

cggcacctcc gtgctgagag gcttctcttt catggagcca gtgctgatag cagtgaacc 2100

cctctttggc ccacgggcag gaggcacctg tctcactctt gaaggccaga gtctgtctgt 2160

aggcaccagc cgggctgtgc tggtaaatgg gactgagtgt ctgctagcac gggtcagtga 2220

ggggcagctt ttatgtgcca caccctctgg ggccacggtg gccagtgtcc cccttagcct 2280

gcagggtggg gggtcccagg tacctggttc ctggaccttc caglacagag aagacctgt 2340

ctgtctaagc atcagcccca actgtggcta catcaactcc cacatcacca tctgtggcca 2400

gcactaact tcagcatggc acttagtgct gtcatccat gacgggctta gggcagtga 2460

aagcaggtgt gagaggcagc ttccagagca gcagctgtgc cgccttcctg aatatgtggt 2520

ccgagacccc cagggatggg tggcaggga tctgagtgcc cgaggggatg gagctgctgg 2580

ctttacactg cctggcttcc gcttctacc cccacccat ccaccagtg ccaacctagt 2640

tccactgaag cctgaggagc atgccattaa gtttgagtat attgggctgg gcgctgtggc 2700

tgactgtgtg ggtatcaacg tgaccgtggg tggtagagac tgccagcacg agttccgggg 2760

ggacatggtt gtctgcccc tgccccatc cctgcagctt ggccaggatg gtgccccatt 2820

gcaggcttgc gtagatgggt aatgtcata cctgggtaga gtggtgcggc cagggccaga 2880

tggggtccca cagagcacgc tccttggtat cctgctgcct ttgtgctgc ttgtggtgc 2940

actggcgact gactggtct tcagctactg gtggcgagg aagcagctag ttcttctcc 3000

caactgaat gacctggcat cctggacca gactgctgga gccacaccc tgcctattct 3060

gtactcgggc tctgactaca gaagtggcct tgcactccct gccattgatg gtctggattc 3120

caccacttgt gtccatggag catccttctc cgatagtga gatgaatcct gtgtgccact 3180

gctgcggaaa gactccatcc agctaaggga cctggactct gcgctcttgg ctgaggtcaa 3240

ggatgtgctg attccccatg agcgggtggt caccacagt gaccagctca ttggcaaagg 3300

ccactttgga gttgtctacc acggagaata catagaccag gccagaatc gaatccaatg 3360

tgccatcaag tactaagtc gcatcacaga gatgcagcag gtggaggcct tcctgcgaga 3420

ggggctgctc atgcgtggcc tgaaccaccc gaatgtgctg gctctcattg gtatcatgtt 3480

gccacctgag ggctgcccc atgtgctgct gcctatatg tgccacggtg acctgctcca 3540

gttcatccgc tcacctcagc ggaacccac cgtgaaggac ctcatcagct ttggcctgca 3600
 ggtagcccg ggcatggagt acctggcaga gcagaagttt gtgcacaggg acctggctgc 3660
 gcggaactgc atgctggacg agtcattcac agtcaagggt gctgactttg gtttggcccc 3720
 cgacatcctg gacagggagt actatagtgt tcaacagcat cgccacgctc gcctacctgt 3780
 gaagtggatg gcgctggaga gcctgcagac ctatagattt accaccaagt ctgatgtgtg 3840
 gtcatttggt gtgctgtgtt gggaactgct gacacggggt gccccacat accgccacat 3900
 tgaccctttt gaccttacc acttcctggc ccagggtcgg cgcctgcccc agcctgagta 3960

ttgcctgat tctctgtacc aagtgatgca gcaatgctgg gaggcagacc cagcagtgcg 4020
 acccaccttc agagtactag tgggggaggt ggagcagata gtgtctgcac tgcttgggga 4080
 ccattatgtg cagctgccag caacctacat gaacttgggc cccagcacct cgcattgagat 4140
 gaatgtgcgt ccagaacagc cgcagttctc acctatgcca gggaatgtac gccggccccg 4200
 gccactctca gagcctctc ggcccacttg acttagttct tgggctggac ctgcttagct 4260
 gccttgagct aacccaagg ctgcctctgg gccatgccag gccagagcag tggccctcca 4320
 ccttgttctt gccctttaac tticagaggc aataggtaaa tgggcccatt aggtccctca 4380

ctccacagag tgagccagtg agggcagtcc tgcaacatgt atttatggag tgcctgctgt 4440
 ggaccctgtc ttctgggcac agtggactca gcagtacca caccaacact gacccttgaa 4500
 ccaataaagg aacaatgac tattaagca caaaaaaaaa a 4541

<210> 195

<211> 661

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 195

Met Glu Leu Leu Pro Pro Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu Leu Leu Leu

1 5 10 15

Leu Pro Ala Lys Pro Ala Ala Gly Glu Asp Trp Gln Cys Pro Arg Thr

20 25 30

Pro Tyr Ala Ala Ser Arg Asp Phe Asp Val Lys Tyr Val Val Pro Ser

35 40 45

Phe Ser Ala Gly Gly Leu Val Gln Ala Met Val Thr Tyr Glu Gly Asp

50 55 60

Arg Asn Glu Ser Ala Val Phe Val Ala Ile Arg Asn Arg Leu His Val

65 70 75 80

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

Gly Asp Pro Gly Cys Gln Thr Cys Ala Ala Cys Gly Pro Gly Pro His
100 105 110

Gly Pro Pro Gly Asp Thr Asp Thr Lys Val Leu Val Leu Asp Pro Ala
115 120 125

Leu Pro Ala Leu Val Ser Cys Gly Ser Ser Leu Gln Gly Arg Cys Phe
130 135 140

Leu His Asp Leu Glu Pro Gln Gly Thr Ala Val His Leu Ala Ala Pro
145 150 155 160

Ala Cys Leu Phe Ser Ala His His Asn Arg Pro Asp Asp Cys Pro Asp
165 170 175

Cys Val Ala Ser Pro Leu Gly Thr Arg Val Thr Val Val Glu Gln Gly
180 185 190

Gln Ala Ser Tyr Phe Tyr Val Ala Ser Ser Leu Asp Ala Ala Val Ala
195 200 205

Gly Ser Phe Ser Pro Arg Ser Val Ser Ile Arg Arg Leu Lys Ala Asp
210 215 220

Ala Ser Gly Phe Ala Pro Gly Phe Val Ala Leu Ser Val Leu Pro Lys
225 230 235 240

His Leu Val Ser Tyr Ser Ile Glu Tyr Val His Ser Phe His Thr Gly
245 250 255

Ala Phe Val Tyr Phe Leu Thr Val Gln Pro Ala Ser Val Thr Asp Asp
260 265 270

Pro Ser Ala Leu His Thr Arg Leu Ala Arg Leu Ser Ala Thr Glu Pro
275 280 285

Glu Leu Gly Asp Tyr Arg Glu Leu Val Leu Asp Cys Arg Phe Ala Pro
290 295 300

Lys Arg Arg Arg Arg Gly Ala Pro Glu Gly Gly Gln Pro Tyr Pro Val
305 310 315 320

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

325 330 335
 Leu Ser Ile Ala Glu Gly Gln Glu Val Leu Phe Gly Val Phe Val Thr
 340 345 350

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

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

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

 Cys Gly Trp Cys Gly Asn Met Cys Gly Gln Gln Lys Glu Cys Pro Gly
 545 550 555 560
 Ser Trp Gln Gln Asp His Cys Pro Pro Lys Leu Thr Glu Phe His Pro
 565 570 575

His Ser Gly Pro Leu Arg Gly Ser Thr Arg Leu Thr Leu Cys Gly Ser
 580 585 590
 Asn Phe Tyr Leu His Pro Ser Gly Leu Val Pro Glu Gly Thr His Gln
 595 600 605

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

<210> 196

<211> 3935

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 196

aggggcagaa gttgcgcgca ggccggcgagg cgaggagcgga caccgaggcc ggcgtgcagg	60
cgtgcgggtg tgcgggagcc gggctcgggg ggatcggacc gagagcgaga agcgcggcat	120
ggagctccag gcagcccgcg cctgcttcgc cctgctgtgg ggctgtgcgc tggccgcggc	180
cgcggcggcg cagggaagg aagtgtact gctggacttt gctgcagctg gaggggagct	240
cggttggtc acacaccgt atggcaaagg gtgggacctg atgcagaaca tcatgaatga	300
catgccgac tacatgtact ccgtgtgcaa cgtgatgtct ggcgaccagg acaactggct	360
ccgcaccaac tgggtgtacc gaggagaggc tgagcgtatc ttcattgagc tcaagtttac	420
tgtacgtgac tgcaacagct tccctggtgg cgccagctcc tgcaaggaga ctttcaacct	480
ctactatgcc gatlccgacc tggactacgg caccaacttc cagaagcgcc tgttcaccaa	540
gattgacacc attgcgccc atgagatcac cgtcagcagc gacttcgagg cagccacgt	600
gaagctgaac gtggaggagc gctccgtggg gccgctcacc cgcaaaggct tctacctggc	660
cttcaggat atcgggtgct gtgtggcgct gctctccgtc cgtgtctact acaagaagt	720
ccccgagctg ctgcagggcc tggcccaactt ccctgagacc atcgccggt ctgatgcacc	780
ttccctggcc actgtggccg gcacctgtgt ggaccatgcc gtggtgccac cggggggtga	840

agagccccgt atgcactgtg cagtggatgg cgagtggctg gtgcccattg ggcagtgcct 900
 tlgccaggca ggctacgaga aggtggagga tgcctgccag gcctgctcgc ctggattttt 960
 taagtttag gcatctgaga gccctgctt ggagtgcct gagcacacgc tgccatcccc 1020
 tgagggtgcc acctcctgcg agtgtgagga aggccttctt cgggcacctc aggaccacgc 1080
 gtcgatgcct tgcacacgac cccctcgc cccacactac ctacacgcg tgggcatggg 1140
 tgccaagggt gagctgcgt ggaccccc tcaggacagc gggggccgcg aggacattgt 1200
 ctacagcgtc acctgcgaac agtgcctggc cgagtctggg gaatgcgggc cgtgtgaggc 1260

 cagtgtgcgc tactcggagc ctectcacgg actgaccgc accagtgtga cagttagcga 1320
 cctggagccc cacatgaact acaccttcac cgtggaggcc cgcaatggcg tctcaggcct 1380
 ggtaaccagc cgagcttcc gtagtgccag tgcagcatc aaccagacag agcccccaa 1440
 ggtgaggctg gagggccga gccaccctc gcttagcgtc tctggagca tccccccgc 1500
 gcagcagagc cgagtgtgga agtacgaggt cacttacgc aagaaggag actccaacag 1560
 ctacaatgtg cgccgaccg agggtttctc cgtgacctg gacgacctg cccagacac 1620
 cacctacctg gtccagggtc aggcactgac gcaggagggc cagggggccg gcagcaagg 1680

 gcacgaattc cagacgtgt ccccgaggg atctggcaac ttggcggta ttggcgcg 1740
 ggctgtcggg gtggtcctgc ttctggtgct ggaggaggt ggcttcttta tccaccgag 1800
 gaggaagaac cagcgtgcc gccagtccc ggaggacgtt tacttctcca agtcagaaca 1860
 actgaagccc ctgaagacat acgtggacc ccacacatat gaggaccca accaggctgt 1920
 gttgaagttc actaccgaga tccatccatc ctgtgtcact cggcagaagg tgatcggagc 1980
 aggagagttt ggggagggt acaaggcat gctgaagaca tcctcgggga agaaggaggt 2040
 gccggtggcc atcaagacg tgaagccgg ctacacagag aagcagcgag tggacttct 2100

 cggcgaggcc ggcacatgg gccagttcag ccaccacaac atcatcgcc tagaggcg 2160
 catctccaaa tacaagcca tgatgatcat cactgagtac atggagaatg gggccctgga 2220
 caagttcctt cgggagaagg atggcgagtt cagcgtgctg cagctggtgg gcatgctgcg 2280
 gggcatcgca gctggcatga agtacctggc caacatgaac tatgtgcacc gtgacctggc 2340
 tggccgaac atctcgtca acagcaacct ggtctgcaag gtgtctgact ttggcctgtc 2400
 ccgctgctg gaggacgacc ccgaggccac ctacaccacc agtggcgga agatcccat 2460
 ccgtggacc gccccggagg ccatttccta ccggaagttc acctctgcca gcgacgtgtg 2520

 gagctttggc attgtcatgt gggagggtgat gacctatggc gagcgccct actgggagtt 2580
 gtccaaccac gaggtgatga aagccatcaa tgatggcttc cggtcccca cacccatgga 2640
 ctgcccctcc gccatctacc agctcatgat gcagtgtgg cagcaggagc gtgcccgcg 2700

ccccaaagttc gctgacatcg tcagcatcct ggacaagctc attcgtgccc ctgactccct 2760
 caagaccctg gctgactttg acccccgcgt gtctatccgg ctccccagca cgagcggctc 2820
 ggagggggtg cccttccgca cgggtgccga gtggctggag tccatcaaga tgcagcagta 2880
 tacggagcac ttcatggcgg ccggctacac tgccatcgag aaggtggtgc agatgaccaa 2940

cgacgacatc aagaggattg ggggtcggct gcccgccac cagaagcgca tcgcctacag 3000
 cctgctggga ctcaaggacc aggtgaacac tgtggggatc cccatctgag cctcgacagg 3060
 gcctggagcc ccatcgcca agaatacttg aagaaacaga gtggcctccc tgctgtgcca 3120
 tgctgggcca ctggggactt tatttatttc tagttcttct cccccctgc aacttccgt 3180
 gaggggtctc ggatgacacc ctggcctgaa ctgaggagat gaccagggat gctgggctgg 3240
 gccctctttc cctgcgagac gcacacagct gacacttag caggcaccgc cacgtcccag 3300
 catccctgga gcaggagccc cgccacagcc ttcggacaga catataggat attccaagc 3360

cgaccttccc tccgcttct cccacatgag gccatctcag gagatggagg gcttggccca 3420
 gcgccaagta aacagggtac ctcaagcccc atttctcac actaagaggg cagactgtga 3480
 acttgactgg gtgagaccca aagcggtecc tgcctctta gtgccttctt tagaccctcg 3540
 ggccccatcc tcatccctga ctggccaaac ccttgcttct ctgggccttt gcaagatgct 3600
 tggttgtgtt gaggttttta aatatatatt ttgtactttg tggagaaaat gtgtgtgtgt 3660
 ggaggggggc cccgccaggg ctggggacag aggggtgtcaa acattcgtga gctggggact 3720
 cagggaccgg tgctgcagga gtgtcctgcc catgccccag tcggcccat ctctcatcct 3780

tttggataag ttctattct gtcagtgtta aagattttgt tttgttgac attttttctg 3840
 aatcttaatt tattattttt ttatatttta ttgttagaaa atgacttatt tctgctctgg 3900
 aataaagttg cagatgattc aaaaaaaaaa aaaaa 3935

<210> 197

<211> 976

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 197

Met Glu Leu Gln Ala Ala Arg Ala Cys Phe Ala Leu Leu Trp Gly Cys

1 5 10 15

Ala Leu Ala Ala Ala Ala Ala Ala Gln Gly Lys Glu Val Val Leu Leu

20 25 30

Asp Phe Ala Ala Ala Gly Gly Glu Leu Gly Trp Leu Thr His Pro Tyr

35	40	45	
Gly Lys Gly Trp Asp Leu Met Gln Asn Ile Met Asn Asp Met Pro Ile			
50	55	60	
Tyr Met Tyr Ser Val Cys Asn Val Met Ser Gly Asp Gln Asp Asn Trp			
65	70	75	80
Leu Arg Thr Asn Trp Val Tyr Arg Gly Glu Ala Glu Arg Ile Phe Ile			
85	90	95	
Glu Leu Lys Phe Thr Val Arg Asp Cys Asn Ser Phe Pro Gly Gly Ala			
100	105	110	
Ser Ser Cys Lys Glu Thr Phe Asn Leu Tyr Tyr Ala Glu Ser Asp Leu			
115	120	125	
Asp Tyr Gly Thr Asn Phe Gln Lys Arg Leu Phe Thr Lys Ile Asp Thr			
130	135	140	
Ile Ala Pro Asp Glu Ile Thr Val Ser Ser Asp Phe Glu Ala Arg His			
145	150	155	160
Val Lys Leu Asn Val Glu Glu Arg Ser Val Gly Pro Leu Thr Arg Lys			
165	170	175	
Gly Phe Tyr Leu Ala Phe Gln Asp Ile Gly Ala Cys Val Ala Leu Leu			
180	185	190	
Ser Val Arg Val Tyr Tyr Lys Lys Cys Pro Glu Leu Leu Gln Gly Leu			
195	200	205	
Ala His Phe Pro Glu Thr Ile Ala Gly Ser Asp Ala Pro Ser Leu Ala			
210	215	220	
Thr Val Ala Gly Thr Cys Val Asp His Ala Val Val Pro Pro Gly Gly			
225	230	235	240
Glu Glu Pro Arg Met His Cys Ala Val Asp Gly Glu Trp Leu Val Pro			
245	250	255	
Ile Gly Gln Cys Leu Cys Gln Ala Gly Tyr Glu Lys Val Glu Asp Ala			
260	265	270	
Cys Gln Ala Cys Ser Pro Gly Phe Phe Lys Phe Glu Ala Ser Glu Ser			
275	280	285	

Pro Cys Leu Glu Cys Pro Glu His Thr Leu Pro Ser Pro Glu Gly Ala
290 295 300

Thr Ser Cys Glu Cys Glu Glu Gly Phe Phe Arg Ala Pro Gln Asp Pro
305 310 315 320

Ala Ser Met Pro Cys Thr Arg Pro Pro Ser Ala Pro His Tyr Leu Thr
325 330 335

Ala Val Gly Met Gly Ala Lys Val Glu Leu Arg Trp Thr Pro Pro Gln
340 345 350

Asp Ser Gly Gly Arg Glu Asp Ile Val Tyr Ser Val Thr Cys Glu Gln
355 360 365

Cys Trp Pro Glu Ser Gly Glu Cys Gly Pro Cys Glu Ala Ser Val Arg
370 375 380

Tyr Ser Glu Pro Pro His Gly Leu Thr Arg Thr Ser Val Thr Val Ser
385 390 395 400

Asp Leu Glu Pro His Met Asn Tyr Thr Phe Thr Val Glu Ala Arg Asn
405 410 415

Gly Val Ser Gly Leu Val Thr Ser Arg Ser Phe Arg Thr Ala Ser Val
420 425 430

Ser Ile Asn Gln Thr Glu Pro Pro Lys Val Arg Leu Glu Gly Arg Ser
435 440 445

Thr Thr Ser Leu Ser Val Ser Trp Ser Ile Pro Pro Pro Gln Gln Ser
450 455 460

Arg Val Trp Lys Tyr Glu Val Thr Tyr Arg Lys Lys Gly Asp Ser Asn
465 470 475 480

Ser Tyr Asn Val Arg Arg Thr Glu Gly Phe Ser Val Thr Leu Asp Asp
485 490 495

Leu Ala Pro Asp Thr Thr Tyr Leu Val Gln Val Gln Ala Leu Thr Gln
500 505 510

Glu Gly Gln Gly Ala Gly Ser Lys Val His Glu Phe Gln Thr Leu Ser
515 520 525

Pro Glu Gly Ser Gly Asn Leu Ala Val Ile Gly Gly Val Ala Val Gly

530 535 540
 Val Val Leu Leu Leu Val Leu Ala Gly Val Gly Phe Phe Ile His Arg
 545 550 555 560
 Arg Arg Lys Asn Gln Arg Ala Arg Gln Ser Pro Glu Asp Val Tyr Phe
 565 570 575
 Ser Lys Ser Glu Gln Leu Lys Pro Leu Lys Thr Tyr Val Asp Pro His
 580 585 590
 Thr Tyr Glu Asp Pro Asn Gln Ala Val Leu Lys Phe Thr Thr Glu Ile
 595 600 605

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

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

 His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile Leu Val Asn Ser Asn Leu Val
 740 745 750
 Cys Lys Val Ser Asp Phe Gly Leu Ser Arg Val Leu Glu Asp Asp Pro
 755 760 765
 Glu Ala Thr Tyr Thr Thr Ser Gly Gly Lys Ile Pro Ile Arg Trp Thr
 770 775 780

Ala Pro Glu Ala Ile Ser Tyr Arg Lys Phe Thr Ser Ala Ser Asp Val
785 790 795 800

Trp Ser Phe Gly Ile Val Met Trp Glu Val Met Thr Tyr Gly Glu Arg
805 810 815

Pro Tyr Trp Glu Leu Ser Asn His Glu Val Met Lys Ala Ile Asn Asp
820 825 830

Gly Phe Arg Leu Pro Thr Pro Met Asp Cys Pro Ser Ala Ile Tyr Gln
835 840 845

Leu Met Met Gln Cys Trp Gln Gln Glu Arg Ala Arg Arg Pro Lys Phe
850 855 860

Ala Asp Ile Val Ser Ile Leu Asp Lys Leu Ile Arg Ala Pro Asp Ser
865 870 875 880

Leu Lys Thr Leu Ala Asp Phe Asp Pro Arg Val Ser Ile Arg Leu Pro
885 890 895

Ser Thr Ser Gly Ser Glu Gly Val Pro Phe Arg Thr Val Ser Glu Trp
900 905 910

Leu Glu Ser Ile Lys Met Gln Gln Tyr Thr Glu His Phe Met Ala Ala
915 920 925

Gly Tyr Thr Ala Ile Glu Lys Val Val Gln Met Thr Asn Asp Asp Ile
930 935 940

Lys Arg Ile Gly Val Arg Leu Pro Gly His Gln Lys Arg Ile Ala Tyr
945 950 955 960

Ser Leu Leu Gly Leu Lys Asp Gln Val Asn Thr Val Gly Ile Pro Ile
965 970 975

<210> 198

<211> 1146

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 198

cctcaatgac actcatggag gaaatgctga gagaagcatt cagatgcatg acacaaggta 60

agactgccaa aaatcttggt cttgctctcc tcattttgtt atttgtttta tttttaggag 120

ttttgagagc aaaatgacaa caccagaaaa ttcagtaaat gggactttcc cggcagagcc 180
aatgaaaggc cctattgcta tgcaatctgg tccaaaacca ctcttcagga ggatgtcttc 240
actggtgggc cccacgcaaa gcttcttcat gagggaatct aagactttgg gggctgtcca 300
gattatgaat gggctcttcc acattgccct ggggggtctt ctgatgatcc cagcagggat 360
ctatgcaccc atctgtgtga ctgtgtggta cctctcttgg ggaggcatta tgtatattat 420
ttccggatca ctcttggcag caacggagaa aaactctagg aagtgtttgg tcaaaggaaa 480

aatgataatg aattcattga gcctctttgc tgccatttct ggaatgattc tttcaatcat 540
ggacatactt aatattaaaa tttcccatTT tttaaaaatg gagagtctga attttattag 600
agctcacaca ccatatatta acatatacaa ctgtgaacca gctaatecct ctgagaaaaa 660
ctccccatct acccaatact gttacagcat acaatctctg ttcttgggca tttgttcagt 720
gatgtctgac tttgccttct tccaggaact tgtaatagct ggcatcgttg agaatgaatg 780
gaaaagaacg tgctccagac ccaaactctaa catagtcttc ctgtcagcag aagaaaaaaa 840
agaacagact attgaaataa aagaagaagt ggttgggcta actgaaacat cttccaacc 900

aaagaatgaa gaagacattg aaattattcc aatccaagaa gaggaagaag aagaaacaga 960
gacgaacttt ccagaacctc cccaagatca ggaatcctca ccaatagaaa atgacagctc 1020
tccttaagtg atttcttctg ttttctgttt ccttttttaa acattagtgt tcatagcttc 1080
caagagacat gctgactttc atttcttgag gtactctgca catacgcacc acatctctat 1140
ctggcc 1146

<210> 199

<211> 297

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 199

Met Thr Thr Pro Arg Asn Ser Val Asn Gly Thr Phe Pro Ala Glu Pro

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

Ala Leu Gly Gly Leu Leu Met Ile Pro Ala Gly Ile Tyr Ala Pro Ile

65 70 75 80

Cys Val Thr Val Trp Tyr Pro Leu Trp Gly Gly Ile Met Tyr Ile Ile

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Met Ile Leu Ser Ile Met Asp Ile Leu Asn Ile Lys Ile Ser

130 135 140

His Phe Leu Lys Met Glu Ser Leu Asn Phe Ile Arg Ala His Thr Pro

145 150 155 160

Tyr Ile Asn Ile Tyr Asn Cys Glu Pro Ala Asn Pro Ser Glu Lys Asn

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ala Gly Ile Val Glu Asn Glu Trp Lys Arg Thr Cys Ser Arg Pro Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Lys Asn Glu Glu Asp Ile Glu Ile Ile Pro Ile Gln Glu Glu Glu Glu

260 265 270

Glu Glu Thr Glu Thr Asn Phe Pro Glu Pro Pro Gln Asp Gln Glu Ser

275 280 285

Ser Pro Ile Glu Asn Asp Ser Ser Pro

290 295

<210> 200

<211> 8605

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 200

aattcgccaa ctgaaaaagt gggaaaggat gtctggaggc gaggcgtccc attacagagg	60
aaggagctcg ctatataagc cagccaaagt tggctgcacc ggccacagcc tgcctactgt	120
caccgcctc tcccgcgcgc agatacacgc cccgcctcc gtgggcacaa aggcagcgt	180
gctggggaac tcgggggaac gcgcacgtgg gaaccgccgc agtccacac tccaggtact	240
tcttccaagg acctaggctc ctgcgccatc ggaaagaaaa taattctttc aagaagatca	300
gggacaactg atttgaagtc tactctgtgc ttctaaatcc ccaattctgc tgaagttag	360
ataccctaga gccctagagc cccagcagca cccagccaaa cccacctcca ccatgggggc	420
catgactcag ctgttggcag gtgtctttct tgccttcctt gccctcgcta ccgaagtgg	480
ggctctcaag aaagtcattc ggcacaagcg acagagtggg gtgaacgcca cctgccaga	540
agagaaccag ccagtgggtg ttaaccacgt ttacaacatc aagctgccag tgggatccca	600
gtgttcggtg gatctggagt cagccagtgg ggagaaagac ctggcaccgc cttcagagcc	660
cagcgaaagc tttcaggagc acacagtgga tggggaaaac cagattgtct tcacacatcg	720
catcaacatc cccgcgccgg cctgtggctg tccgcagcc cctgatgtta aggagctgct	780
gagcagactg gaggagctgg agaacctggt gtcttccttg agggagcaat gtactgcagg	840
agcaggtgc tgtctccagc ctgccacagg ccgcttggac accaggccct tctgtagcgg	900
tcggggcaac ttcagactg aaggatgtgg ctgtgtctgc gaacctggct ggaaaggccc	960
caactgctct gagccccaat gtccaggcaa ctgtcacctt cgaggccggt gcattgatgg	1020
gcagtgcac tgtgacgacg gcttcacggg cgaggactgc agccagctgg cttgccccag	1080
cgactgcaat gaccagggca agtgcgtaaa tggagtctgc atctgtttcg aaggctacgc	1140
cggggctgac tgcagccgtg aaatctgccc agtgcctgc agtgaggagc acggcacatg	1200
tgtagatggc ttgtgtgtgt gccacgatgg ctttgcaggc gatgactgca acaagcctct	1260
gtgtctcaac aattgctaca accgtggacg atgcgtggag aatgagtgcg tgtgtgatga	1320
gggtttcacg ggcaagact gcagtgagct catctgcccc aatgactgct tcgaccgggg	1380
ccgtgcac taaatggacct gctactgcga agaaggcttc acaggtgaag actgcgggaa	1440
accacactgc ccacatgcct gccacacca ggcccggtgt gaggaggggc agtgtgtatg	1500
tgtatgagggc tttgccggtg tggactgcag cgagaagagg tgtcctgctg actgtcacia	1560
tcgtggccgc tgttagacg ggcggtgtga gtgtgatgat gggttctactg gagctgactg	1620

tggggagctc aagtgtccca atggctgcag tggccatggc cgctgtgtca atgggcagtg	1680
tgtgtgtgat gagggtata ctggggagga ctgcagccag ctacggtgcc ccaatgactg	1740
tcacagtccg ggccgctgtg tgcagggcaa atgtgtatgt gagcaaggct tcaagggcta	1800
tgactgcagt gacatgagct gccctaata ctgtcaccag cacggccgct gtgtgaatgg	1860
catgtgtgtt tgtgatgacg gctacacagg ggaagactgc cgggatcgcc aatgccccag	1920
ggactgcagc aacaggggcc tctgtgtgga cggacagtgc gtctgtgagg acggcttcac	1980
cggccctgac tgtgcagaac tctcctgtcc aaatgactgc catggccagg gtcgctgtgt	2040
gaatgggcag tgcgtgtgcc atgaaggatt tatgggcaaa gactgcaagg agcaaagatg	2100
tcccagtgac tgcacatggc agggccgctg cgtggacggc cagtgcattc gccacgaggg	2160
cttcacaggc ctggactgtg gccagcactc ctccccagt gactgcaaca acttaggaca	2220
atgcgtctcg ggccgctgca tctgcaacga gggctacagc ggagaagact gctcagaggt	2280
gtctcctccc aaagacctcg ttgtgacaga agtgacggaa gagacggtca acctggcctg	2340
ggacaatgag atgcgggtca cagagtacct tgcgtgtac acgcccaccc acgagggtgg	2400
tctggaaatg cagtccctgt tgcctgggga ccagacgtcc accatcatcc aggagctgga	2460
gcctggtgtg gactacttta tccgtgtatt tgccatcctg gagaacaaga agagcattcc	2520
tgtcagcgcc aggggtggcca cgtacttacc tgcacctgaa ggcttgaaat tcaagtccat	2580
caaggagaca tctgtggaag tggagtggga tctctagac attgcttttg aaacctggga	2640
gatcatcttc cggaatatga ataaagaaga tgaggagag atcaccaaaa gcctgaggag	2700
gccagagacc tcttaccggc aaactggtct agctcctggg caagagtatg agatatctct	2760
gcacatagtg aaaaacaata cccggggccc tggcctgaag agggtagacca ccacacgctt	2820
ggatgcccc agccagatcg aggtgaaaga tgtcacagac accactgcct tgatcacctg	2880
gttcaagccc ctggctgaga tcgatggcat tgagctgacc tacggcatca aagacgtgcc	2940
aggagaccgt accaccatcg atctcacaga ggacgagaac cagtactcca tcgggaacct	3000
gaagcctgac actgagtacg aggtgtccct catctccgc agaggtagaca tgtcaagcaa	3060
cccagccaaa gagaccttca caacaggcct cgtatgctcc aggaatcttc gacgtgttc	3120
ccagacagat aacagcatca ccctggaatg gaggaatggc aaggcagcta ttgacagtta	3180
cagaattaag tatgccccca tctctggagg ggaccacgt gaggttgatg ttccaaagag	3240
ccaacaagcc acaacaaaa ccacactcac aggtctgagg ccgggaactg aatatgggat	3300
tggagtcttct gctgtgaagg aagacaagga gagcaatcca gcgaccatca acgcagccac	3360
agagtggac acgcccagg accttcaggt ttctgaaact gcagagacca gcctgacct	3420
gctctggaag acaccgttg ccaaatgtga ccgctaccgc ctcaattaca gtctccccac	3480

aggccagtgg gtgggagtg agcttccaag aaacaccact tcctatgtcc tgagaggcct 3540

ggaaccagga caggagtaca atgtcctcct gacagccgag aaaggcagac acaagagcaa 3600

gcccgcacgt gtgaaggcat ccaactgaaca agccccctgag ctggaaaacc tcaccgtgac 3660

tgaggttggc tgggatggcc tcagactcaa ctggaccgca gctgaccagg cctatgagca 3720

ctttatcatt caggtgcagg aggccaaaca ggtggaggca gctcggaacc tcaccgtgcc 3780

tggcagcctt cgggctgtgg acataccggg cctcaaggct gctacgcctt atacagtctc 3840

catctatggg gtgatccagg gctatagaac accagtgtct tctgctgagg cctccacagg 3900

ggaaactccc aatttgggag aggtcgtggt ggccgaggtg ggctgggatg ccctcaaact 3960

caactggact gctccagaag gggcctatga gtactttttc attcaggtgc aggaggctga 4020

cacagtagag gcagcccaga acctcaccgt cccaggagga ctgaggtcca cagacctgcc 4080

tgggctcaaa gcagccactc attataccat caccatccgc ggggtcactc aggacttcag 4140

cacaaccctt ctctctgttg aagtcttgac agaggagggt ccagatatgg gaaacctcac 4200

agtgaccgag gttagctggg atgctctcag actgaactgg accacgccag atggaaccta 4260

tgaccagttt actattcagg tccaggaggc tgaccaggtg gaagaggctc acaatctcac 4320

ggttcctggc agcctgcgtt ccatggaaat cccaggcctc agggctggca ctcttacac 4380

agtcacctg caccggcagg tcaggggcca cagcactga ccccttgctg tagaggtcgt 4440

cacagaggat ctcccacagc tgggagattt agccgtgtct gaggttggct gggatggcct 4500

cagactcaac tggaccgag ctgacaatgc ctatgagcac ttgtcattc aggtgcagga 4560

ggtcaacaaa gtggaggcag cccagaacct cagttgcct ggcagcctca gggctgtgga 4620

catcccgggc ctgaggctg ccacgcctta tagagtctcc atctatgggg tgatccgggg 4680

ctatagaaca ccagtactct ctgctgaggc ctccacagcc aaagaacctg aaattggaaa 4740

cttaaatgtt tctgacataa ctcccagag cttcaatctc tctgggatgg ctaccgatgg 4800

gatcttcgag acctttacca ttgaaattat tgattccaat aggttgctgg agactgtgga 4860

atataatctc tctggtgctg aacgaactgc ccatatctca gggctacccc ctagtactga 4920

ttttattgtc tacctctctg gacttgctcc cagcatccgg accaaaacca tcagtgccac 4980

agccacgaca gaggccctgc ccttctgga aaacctaac atttccgaca ttaatcccta 5040

cgggttcaca gtttctgga tggcatcgga gaatgccttt gacagctttc tagtaacggt 5100

ggtggattct gggaagctgc tggaccccca ggaattcaca ctttcaggaa cccagaggaa 5160

gctggagctt agaggcctca taactggcat tgctatgag gttatggtct ctggcttcac 5220

ccaagggcat caaaccaagc ccttgagggc tgagattgtt acagaagccg aaccggaagt 5280
 tgacaacctt ctggtttcag atgccacccc agacggtttc cgtctgtcct ggacagctga 5340
 tgaaggggtc ttcgacaatt ttgtttctaa aatcagagat accaaaaagc agtctgagcc 5400
 actggaaata accctacttg ccccggaacg taccaggagc ataacaggtc tcagagagcc 5460
 tactgaatac gaaattgaac tctatggaat aagcaaagga aggcgatccc agacagtcag 5520
 tgctatagca acaacagcca tgggctcccc aaaggaagtc attttctcag acatcactga 5580
 aaattcggct actgtcagct ggagggcacc cacagcccaa gtggagagct tccggattac 5640

ctatgtgccc attacaggag gtacacctc catggtaact gtggacggaa ccaagactca 5700
 gaccaggctg gtgaaactca tacctggcgt ggagtacctt gtcagcatca tcgcatgaa 5760
 gggcttttag gaaagtgaac ctgtctcagg gtcattcacc acagctctgg atggcccatc 5820
 tggcctgggt acagccaaca tcaactgactc agaagccttg gccagggtggc agccagccat 5880
 tgccactgtg gacagttatg tcatctccta cacaggcgag aaagtgccag aaattacacg 5940
 cacggtgtcc gggaacacag tggagtatgc tctgaccgac ctcgagcctg ccacggaata 6000
 cacactgaga atctttgcag agaaagggcc ccagaagagc tcaacatca ctgccaagtt 6060

cacaacagac ctcgattctc caagagactt gactgtact gaggttcagt cggaaactgc 6120
 cctccttacc tggcgacccc cccgggcacg agtcaccggt tacctgctgg tctatgaatc 6180
 agtggatggc acagtcaagg aagtcattgt gggtcagat accacctcct acagcctggc 6240
 agacctgagc ccatccccc actacacagc caagatccag gcactcaatg gggccctgag 6300
 gagcaatatg atccagacca tcttcaccac aattggactc ctgtaccct tccccagga 6360
 ctgtcccaa gcaatgtga atggagacac gacctctggc ctctacacca tttatctgaa 6420
 tgggtgataag gctgaggcgc tggaaagtctt ctgtgacatg acctctgatg ggggtggatg 6480

gatttgtttc ctgagacgca aaaacggacg cgagaacttc tacaaaaact ggaaggcata 6540
 tgctgtctga ttgggggacc gcagagaaga attctggctt gggctggaca acctgaacaa 6600
 aatcacagcc caggggcagt acgagctccg ggtggacctg cgggacctat gggagacagc 6660
 ctttctgtc tatgacaagt tcagcgtggg agatgccaag actcgctaca agctgaaggt 6720
 ggaggggtac agtgggacag cagggtactc catggcctac cacaatggca gatccttctc 6780
 cacctttgac aaggacacag attcagccat caccaactgt gctctgtcct acaaaggggc 6840
 tttctggtac aggaactgtc accgtgtcaa cctgatgggg agatatgggg acaataacca 6900

cagtcagggc gttaactggt tccactggaa ggccacgaa cactcaatcc agtttgctga 6960
 gatgaagctg agaccaagca acttcagaaa tcttgaaggc aggcgcaaac gggcataaat 7020
 tccagggacc actgggtgag agaggaataa ggcccagagc gaggaaagga ttttaccaaa 7080

gcatcaatac aaccagccca accatcgggc cacacctggg catttggtga gagtcaaagc 7140
 tgacatgga tccctggggc caacggcaac agcatgggcc tcacctctc tgtgatttct 7200
 ttctttgcac caaagacatc agtctccaac atgtttctgt tttgtgttt gattcagcaa 7260
 aaatctccca gtgacaacat cgcaatagtt ttttacttct cttaggtggc tctgggaatg 7320

 ggagaggggt aggatgtaca ggggtagttt gttttagaac cagccgtatt ttacatgaag 7380
 ctgtataatt aattgtcatt atttttgtta gcaaagatta aatgtgtcat tggaagccat 7440
 cccttttttt acatttcata caacagaaac cagaaaagca atactgtttc cattttaagg 7500
 atatgattaa tattattaat ataataatga tgatgatgat gatgaaaact aaggattttt 7560
 caagagatct ttctttccaa aacatttctg gacagtacct gattgtattt tttttttaa 7620
 taaaagcaca agtacttttg agtttgttat ttgtcttga attgttgagt ctgaatttca 7680
 ccaaagccaa tcatttgaac aaagcgggga atgttgggat aggaaaggta agtagggata 7740

 gtggtcaagt gggaggggtg gaaaggagac taaagactgg gagagaggga agcacttttt 7800
 ttaaataaag ttgaacacac ttgggaaaag cttacaggcc aggcctgtaa tcccaacact 7860
 ttgggaggcc aagggtgggag gatagcttaa cccaggagt ttgagaccag cctgagcaac 7920
 atagtagaa ctgtctcta cagaaaaaaa aaaaaaaaaa aatttaatta ggcaagcgtg 7980
 gtagtgcga cctgtctcc cagctactca ggaggctgag gtaggaaaat cactggagcc 8040
 caggagttag aggttacagt gagctatgat cacactactg cactccagcc tgggcaacag 8100
 agggagaccc tgtctctaaa taaaaaaga aaagaaaaaa aaagcttaca acttgagatt 8160

 cagcatcttg ctcagtattt ccaagactaa tagattatgg tttaaaagat gcttttatac 8220
 tcattttcta atgcaactcc tagaaactct atgatatagt tgaggtaagt attgttacca 8280
 cacatgggct aagatcccca gaggcagact gcctgagttc aattcttggc tccaccattc 8340
 ccaagttccc taacctctct atgcctcagt ttctcttct gttaaagtagg gacactcata 8400
 ctctcattt cagaacattt ttgtgaagaa taaattatgt tatccatttg aggcccttag 8460
 aatggtaccc ggtgtatatt aagtgttagt acatgttagc tatcatcatt atcactttat 8520
 atgagatgga ctggggttca tagaaacca atgacttgat tgtggctact actcaataaa 8580

 taatagaatt tggatttaaa aaaaa 8605

 <210> 201
 <211> 2201
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 201

Met Gly Ala Met Thr Gln Leu Leu Ala Gly Val Phe Leu Ala Phe Leu
1 5 10 15
Ala Leu Ala Thr Glu Gly Gly Val Leu Lys Lys Val Ile Arg His Lys
20 25 30
Arg Gln Ser Gly Val Asn Ala Thr Leu Pro Glu Glu Asn Gln Pro Val
35 40 45
Val Phe Asn His Val Tyr Asn Ile Lys Leu Pro Val Gly Ser Gln Cys
50 55 60
Ser Val Asp Leu Glu Ser Ala Ser Gly Glu Lys Asp Leu Ala Pro Pro
65 70 75 80
Ser Glu Pro Ser Glu Ser Phe Gln Glu His Thr Val Asp Gly Glu Asn
85 90 95
Gln Ile Val Phe Thr His Arg Ile Asn Ile Pro Arg Arg Ala Cys Gly
100 105 110
Cys Ala Ala Ala Pro Asp Val Lys Glu Leu Leu Ser Arg Leu Glu Glu
115 120 125
Leu Glu Asn Leu Val Ser Ser Leu Arg Glu Gln Cys Thr Ala Gly Ala
130 135 140
Gly Cys Cys Leu Gln Pro Ala Thr Gly Arg Leu Asp Thr Arg Pro Phe
145 150 155 160
Cys Ser Gly Arg Gly Asn Phe Ser Thr Glu Gly Cys Gly Cys Val Cys
165 170 175
Glu Pro Gly Trp Lys Gly Pro Asn Cys Ser Glu Pro Glu Cys Pro Gly
180 185 190
Asn Cys His Leu Arg Gly Arg Cys Ile Asp Gly Gln Cys Ile Cys Asp
195 200 205
Asp Gly Phe Thr Gly Glu Asp Cys Ser Gln Leu Ala Cys Pro Ser Asp
210 215 220
Cys Asn Asp Gln Gly Lys Cys Val Asn Gly Val Cys Ile Cys Phe Glu
225 230 235 240
Gly Tyr Ala Gly Ala Asp Cys Ser Arg Glu Ile Cys Pro Val Pro Cys

245	250	255
Ser Glu Glu His Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Cys Val Cys His Asp		
260	265	270
Gly Phe Ala Gly Asp Asp Cys Asn Lys Pro Leu Cys Leu Asn Asn Cys		
275	280	285
Tyr Asn Arg Gly Arg Cys Val Glu Asn Glu Cys Val Cys Asp Glu Gly		
290	295	300
Phe Thr Gly Glu Asp Cys Ser Glu Leu Ile Cys Pro Asn Asp Cys Phe		
305	310	315
320		
Asp Arg Gly Arg Cys Ile Asn Gly Thr Cys Tyr Cys Glu Glu Gly Phe		
325	330	335
Thr Gly Glu Asp Cys Gly Lys Pro Thr Cys Pro His Ala Cys His Thr		
340	345	350
Gln Gly Arg Cys Glu Glu Gly Gln Cys Val Cys Asp Glu Gly Phe Ala		
355	360	365
Gly Val Asp Cys Ser Glu Lys Arg Cys Pro Ala Asp Cys His Asn Arg		
370	375	380
Gly Arg Cys Val Asp Gly Arg Cys Glu Cys Asp Asp Gly Phe Thr Gly		
385	390	395
400		
Ala Asp Cys Gly Glu Leu Lys Cys Pro Asn Gly Cys Ser Gly His Gly		
405	410	415
Arg Cys Val Asn Gly Gln Cys Val Cys Asp Glu Gly Tyr Thr Gly Glu		
420	425	430
Asp Cys Ser Gln Leu Arg Cys Pro Asn Asp Cys His Ser Arg Gly Arg		
435	440	445
Cys Val Glu Gly Lys Cys Val Cys Glu Gln Gly Phe Lys Gly Tyr Asp		
450	455	460
Cys Ser Asp Met Ser Cys Pro Asn Asp Cys His Gln His Gly Arg Cys		
465	470	475
480		
Val Asn Gly Met Cys Val Cys Asp Asp Gly Tyr Thr Gly Glu Asp Cys		
485	490	495

Arg Asp Arg Gln Cys Pro Arg Asp Cys Ser Asn Arg Gly Leu Cys Val
500 505 510

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

Glu Leu Ser Cys Pro Asn Asp Cys His Gly Gln Gly Arg Cys Val Asn
530 535 540

Gly Gln Cys Val Cys His Glu Gly Phe Met Gly Lys Asp Cys Lys Glu
545 550 555 560

Gln Arg Cys Pro Ser Asp Cys His Gly Gln Gly Arg Cys Val Asp Gly
565 570 575

Gln Cys Ile Cys His Glu Gly Phe Thr Gly Leu Asp Cys Gly Gln His
580 585 590

Ser Cys Pro Ser Asp Cys Asn Asn Leu Gly Gln Cys Val Ser Gly Arg
595 600 605

Cys Ile Cys Asn Glu Gly Tyr Ser Gly Glu Asp Cys Ser Glu Val Ser
610 615 620

Pro Pro Lys Asp Leu Val Val Thr Glu Val Thr Glu Glu Thr Val Asn
625 630 635 640

Leu Ala Trp Asp Asn Glu Met Arg Val Thr Glu Tyr Leu Val Val Tyr
645 650 655

Thr Pro Thr His Glu Gly Gly Leu Glu Met Gln Phe Arg Val Pro Gly
660 665 670

Asp Gln Thr Ser Thr Ile Ile Gln Glu Leu Glu Pro Gly Val Glu Tyr
675 680 685

Phe Ile Arg Val Phe Ala Ile Leu Glu Asn Lys Lys Ser Ile Pro Val
690 695 700

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

Lys Ser Ile Lys Glu Thr Ser Val Glu Val Glu Trp Asp Pro Leu Asp
725 730 735

Ile Ala Phe Glu Thr Trp Glu Ile Ile Phe Arg Asn Met Asn Lys Glu

740	745	750	
Asp Glu Gly Glu Ile Thr Lys Ser Leu Arg Arg Pro Glu Thr Ser Tyr			
755	760	765	
Arg Gln Thr Gly Leu Ala Pro Gly Gln Glu Tyr Glu Ile Ser Leu His			
770	775	780	
Ile Val Lys Asn Asn Thr Arg Gly Pro Gly Leu Lys Arg Val Thr Thr			
785	790	795	800
Thr Arg Leu Asp Ala Pro Ser Gln Ile Glu Val Lys Asp Val Thr Asp			
805	810	815	
Thr Thr Ala Leu Ile Thr Trp Phe Lys Pro Leu Ala Glu Ile Asp Gly			
820	825	830	
Ile Glu Leu Thr Tyr Gly Ile Lys Asp Val Pro Gly Asp Arg Thr Thr			
835	840	845	
Ile Asp Leu Thr Glu Asp Glu Asn Gln Tyr Ser Ile Gly Asn Leu Lys			
850	855	860	
Pro Asp Thr Glu Tyr Glu Val Ser Leu Ile Ser Arg Arg Gly Asp Met			
865	870	875	880
Ser Ser Asn Pro Ala Lys Glu Thr Phe Thr Thr Gly Leu Asp Ala Pro			
885	890	895	
Arg Asn Leu Arg Arg Val Ser Gln Thr Asp Asn Ser Ile Thr Leu Glu			
900	905	910	
Trp Arg Asn Gly Lys Ala Ala Ile Asp Ser Tyr Arg Ile Lys Tyr Ala			
915	920	925	
Pro Ile Ser Gly Gly Asp His Ala Glu Val Asp Val Pro Lys Ser Gln			
930	935	940	
Gln Ala Thr Thr Lys Thr Thr Leu Thr Gly Leu Arg Pro Gly Thr Glu			
945	950	955	960
Tyr Gly Ile Gly Val Ser Ala Val Lys Glu Asp Lys Glu Ser Asn Pro			
965	970	975	
Ala Thr Ile Asn Ala Ala Thr Glu Leu Asp Thr Pro Lys Asp Leu Gln			
980	985	990	

Val	Ser	Glu	Thr	Ala	Glu	Thr	Ser	Leu	Thr	Leu	Leu	Trp	Lys	Thr	Pro
995				1000				1005							
Leu	Ala	Lys	Phe	Asp	Arg	Tyr	Arg	Leu	Asn	Tyr	Ser	Leu	Pro	Thr	
1010				1015				1020							
Gly	Gln	Trp	Val	Gly	Val	Gln	Leu	Pro	Arg	Asn	Thr	Thr	Ser	Tyr	
1025				1030				1035							
Val	Leu	Arg	Gly	Leu	Glu	Pro	Gly	Gln	Glu	Tyr	Asn	Val	Leu	Leu	
1040				1045				1050							
Thr	Ala	Glu	Lys	Gly	Arg	His	Lys	Ser	Lys	Pro	Ala	Arg	Val	Lys	
1055				1060				1065							
Ala	Ser	Thr	Glu	Gln	Ala	Pro	Glu	Leu	Glu	Asn	Leu	Thr	Val	Thr	
1070				1075				1080							
Glu	Val	Gly	Trp	Asp	Gly	Leu	Arg	Leu	Asn	Trp	Thr	Ala	Ala	Asp	
1085				1090				1095							
Gln	Ala	Tyr	Glu	His	Phe	Ile	Ile	Gln	Val	Gln	Glu	Ala	Asn	Lys	
1100				1105				1110							
Val	Glu	Ala	Ala	Arg	Asn	Leu	Thr	Val	Pro	Gly	Ser	Leu	Arg	Ala	
1115				1120				1125							
Val	Asp	Ile	Pro	Gly	Leu	Lys	Ala	Ala	Thr	Pro	Tyr	Thr	Val	Ser	
1130				1135				1140							
Ile	Tyr	Gly	Val	Ile	Gln	Gly	Tyr	Arg	Thr	Pro	Val	Leu	Ser	Ala	
1145				1150				1155							
Glu	Ala	Ser	Thr	Gly	Glu	Thr	Pro	Asn	Leu	Gly	Glu	Val	Val	Val	
1160				1165				1170							
Ala	Glu	Val	Gly	Trp	Asp	Ala	Leu	Lys	Leu	Asn	Trp	Thr	Ala	Pro	
1175				1180				1185							
Glu	Gly	Ala	Tyr	Glu	Tyr	Phe	Phe	Ile	Gln	Val	Gln	Glu	Ala	Asp	
1190				1195				1200							
Thr	Val	Glu	Ala	Ala	Gln	Asn	Leu	Thr	Val	Pro	Gly	Gly	Leu	Arg	
1205				1210				1215							
Ser	Thr	Asp	Leu	Pro	Gly	Leu	Lys	Ala	Ala	Thr	His	Tyr	Thr	Ile	

1220	1225	1230
Thr Ile Arg Gly Val Thr Gln Asp Phe Ser Thr Thr Pro Leu Ser		
1235	1240	1245
Val Glu Val Leu Thr Glu Glu Val Pro Asp Met Gly Asn Leu Thr		
1250	1255	1260
Val Thr Glu Val Ser Trp Asp Ala Leu Arg Leu Asn Trp Thr Thr		
1265	1270	1275
Pro Asp Gly Thr Tyr Asp Gln Phe Thr Ile Gln Val Gln Glu Ala		
1280	1285	1290
Asp Gln Val Glu Glu Ala His Asn Leu Thr Val Pro Gly Ser Leu		
1295	1300	1305
Arg Ser Met Glu Ile Pro Gly Leu Arg Ala Gly Thr Pro Tyr Thr		
1310	1315	1320
Val Thr Leu His Gly Glu Val Arg Gly His Ser Thr Arg Pro Leu		
1325	1330	1335
Ala Val Glu Val Val Thr Glu Asp Leu Pro Gln Leu Gly Asp Leu		
1340	1345	1350
Ala Val Ser Glu Val Gly Trp Asp Gly Leu Arg Leu Asn Trp Thr		
1355	1360	1365
Ala Ala Asp Asn Ala Tyr Glu His Phe Val Ile Gln Val Gln Glu		
1370	1375	1380
Val Asn Lys Val Glu Ala Ala Gln Asn Leu Thr Leu Pro Gly Ser		
1385	1390	1395
Leu Arg Ala Val Asp Ile Pro Gly Leu Glu Ala Ala Thr Pro Tyr		
1400	1405	1410
Arg Val Ser Ile Tyr Gly Val Ile Arg Gly Tyr Arg Thr Pro Val		
1415	1420	1425
Leu Ser Ala Glu Ala Ser Thr Ala Lys Glu Pro Glu Ile Gly Asn		
1430	1435	1440
Leu Asn Val Ser Asp Ile Thr Pro Glu Ser Phe Asn Leu Ser Trp		
1445	1450	1455

Met Ala Thr Asp Gly Ile Phe	Glu Thr Phe Thr Ile	Glu Ile Ile
1460	1465	1470
Asp Ser Asn Arg Leu Leu Glu	Thr Val Glu Tyr Asn	Ile Ser Gly
1475	1480	1485
Ala Glu Arg Thr Ala His Ile	Ser Gly Leu Pro Pro	Ser Thr Asp
1490	1495	1500
Phe Ile Val Tyr Leu Ser Gly	Leu Ala Pro Ser Ile	Arg Thr Lys
1505	1510	1515
Thr Ile Ser Ala Thr Ala Thr	Thr Glu Ala Leu Pro	Leu Leu Glu
1520	1525	1530
Asn Leu Thr Ile Ser Asp Ile	Asn Pro Tyr Gly Phe	Thr Val Ser
1535	1540	1545
Trp Met Ala Ser Glu Asn Ala	Phe Asp Ser Phe Leu	Val Thr Val
1550	1555	1560
Val Asp Ser Gly Lys Leu Leu	Asp Pro Gln Glu Phe	Thr Leu Ser
1565	1570	1575
Gly Thr Gln Arg Lys Leu Glu	Leu Arg Gly Leu Ile	Thr Gly Ile
1580	1585	1590
Gly Tyr Glu Val Met Val Ser	Gly Phe Thr Gln Gly	His Gln Thr
1595	1600	1605
Lys Pro Leu Arg Ala Glu Ile	Val Thr Glu Ala Glu	Pro Glu Val
1610	1615	1620
Asp Asn Leu Leu Val Ser Asp	Ala Thr Pro Asp Gly	Phe Arg Leu
1625	1630	1635
Ser Trp Thr Ala Asp Glu Gly	Val Phe Asp Asn Phe	Val Leu Lys
1640	1645	1650
Ile Arg Asp Thr Lys Lys Gln	Ser Glu Pro Leu Glu	Ile Thr Leu
1655	1660	1665
Leu Ala Pro Glu Arg Thr Arg	Asp Ile Thr Gly Leu	Arg Glu Ala
1670	1675	1680
Thr Glu Tyr Glu Ile Glu Leu	Tyr Gly Ile Ser Lys	Gly Arg Arg

1685	1690	1695
Ser Gln Thr Val Ser Ala Ile	Ala Thr Thr Ala Met	Gly Ser Pro
1700	1705	1710
Lys Glu Val Ile Phe Ser Asp	Ile Thr Glu Asn Ser	Ala Thr Val
1715	1720	1725
Ser Trp Arg Ala Pro Thr Ala	Gln Val Glu Ser Phe	Arg Ile Thr
1730	1735	1740
Tyr Val Pro Ile Thr Gly Gly	Thr Pro Ser Met Val	Thr Val Asp
1745	1750	1755
Gly Thr Lys Thr Gln Thr Arg	Leu Val Lys Leu Ile	Pro Gly Val
1760	1765	1770
Glu Tyr Leu Val Ser Ile Ile	Ala Met Lys Gly Phe	Glu Glu Ser
1775	1780	1785
Glu Pro Val Ser Gly Ser Phe	Thr Thr Ala Leu Asp	Gly Pro Ser
1790	1795	1800
Gly Leu Val Thr Ala Asn Ile	Thr Asp Ser Glu Ala	Leu Ala Arg
1805	1810	1815
Trp Gln Pro Ala Ile Ala Thr	Val Asp Ser Tyr Val	Ile Ser Tyr
1820	1825	1830
Thr Gly Glu Lys Val Pro Glu	Ile Thr Arg Thr Val	Ser Gly Asn
1835	1840	1845
Thr Val Glu Tyr Ala Leu Thr	Asp Leu Glu Pro Ala	Thr Glu Tyr
1850	1855	1860
Thr Leu Arg Ile Phe Ala Glu	Lys Gly Pro Gln Lys	Ser Ser Thr
1865	1870	1875
Ile Thr Ala Lys Phe Thr Thr	Asp Leu Asp Ser Pro	Arg Asp Leu
1880	1885	1890
Thr Ala Thr Glu Val Gln Ser	Glu Thr Ala Leu Leu	Thr Trp Arg
1895	1900	1905
Pro Pro Arg Ala Ser Val Thr	Gly Tyr Leu Leu Val	Tyr Glu Ser
1910	1915	1920

Val	Asp	Gly	Thr	Val	Lys	Glu	Val	Ile	Val	Gly	Pro	Asp	Thr	Thr
1925						1930					1935			
Ser	Tyr	Ser	Leu	Ala	Asp	Leu	Ser	Pro	Ser	Thr	His	Tyr	Thr	Ala
1940						1945					1950			
Lys	Ile	Gln	Ala	Leu	Asn	Gly	Pro	Leu	Arg	Ser	Asn	Met	Ile	Gln
1955						1960					1965			
Thr	Ile	Phe	Thr	Thr	Ile	Gly	Leu	Leu	Tyr	Pro	Phe	Pro	Lys	Asp
1970						1975					1980			
Cys	Ser	Gln	Ala	Met	Leu	Asn	Gly	Asp	Thr	Thr	Ser	Gly	Leu	Tyr
1985						1990					1995			
Thr	Ile	Tyr	Leu	Asn	Gly	Asp	Lys	Ala	Glu	Ala	Leu	Glu	Val	Phe
2000						2005					2010			
Cys	Asp	Met	Thr	Ser	Asp	Gly	Gly	Gly	Trp	Ile	Val	Phe	Leu	Arg
2015						2020					2025			
Arg	Lys	Asn	Gly	Arg	Glu	Asn	Phe	Tyr	Gln	Asn	Trp	Lys	Ala	Tyr
2030						2035					2040			
Ala	Ala	Gly	Phe	Gly	Asp	Arg	Arg	Glu	Glu	Phe	Trp	Leu	Gly	Leu
2045						2050					2055			
Asp	Asn	Leu	Asn	Lys	Ile	Thr	Ala	Gln	Gly	Gln	Tyr	Glu	Leu	Arg
2060						2065					2070			
Val	Asp	Leu	Arg	Asp	His	Gly	Glu	Thr	Ala	Phe	Ala	Val	Tyr	Asp
2075						2080					2085			
Lys	Phe	Ser	Val	Gly	Asp	Ala	Lys	Thr	Arg	Tyr	Lys	Leu	Lys	Val
2090						2095					2100			
Glu	Gly	Tyr	Ser	Gly	Thr	Ala	Gly	Asp	Ser	Met	Ala	Tyr	His	Asn
2105						2110					2115			
Gly	Arg	Ser	Phe	Ser	Thr	Phe	Asp	Lys	Asp	Thr	Asp	Ser	Ala	Ile
2120						2125					2130			
Thr	Asn	Cys	Ala	Leu	Ser	Tyr	Lys	Gly	Ala	Phe	Trp	Tyr	Arg	Asn
2135						2140					2145			
Cys	His	Arg	Val	Asn	Leu	Met	Gly	Arg	Tyr	Gly	Asp	Asn	Asn	His

2150 2155 2160
Ser Gln Gly Val Asn Trp Phe His Trp Lys Gly His Glu His Ser

2165 2170 2175
Ile Gln Phe Ala Glu Met Lys Leu Arg Pro Ser Asn Phe Arg Asn

2180 2185 2190
Leu Glu Gly Arg Arg Lys Arg Ala

2195 2200

<210> 202

<211> 2814

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 202

```
aagaacgcc ccaaaatctg tttctaattt tacagaaatc ttttgaaact tggcacggta    60
ttcaaaagtc cgtggaaaga aaaaaacctt gtcttggtt cagcttccaa ctacaaagac    120
agacttggtc cttttcaacg gttttcacag atccagtgc ccacgctctg aagacagaat    180
tagctaactt tcaaaaacat ctggaaaaat gaagacttgg gtaaaaatcg tatttggagt    240
tgccacctct gctgtgcttg ctttatitgt gatgtgcatt gtcttacgcc ctccaagagt    300
tcataactct gaagaaaata caatgagagc actcactctg aaggatattt taaatggaac    360
attttcttat aaaacatttt ttccaaactg gatttcagga caagaatac ttcataatc    420

tgcagataac aatatagtac tttataatat tgaacagga caatcatata ccattttgag    480
taatagaacc atgaaaagtg tgaatgcttc aaattacggc ttatcacctg atcggaatt    540
tgtatatcta gaaagtgatt attcaaagct ttggagatac tcttacacag caacatatta    600
catctatgac cttagcaatg gagaatttgt aagaggaaat gagcttcctc gtccaattca    660
gtatttatgc tggtcgcttg ttgggagtaa attagcatat gtctatcaa acaatatcta    720
tttgaacaa agaccaggag atccaccttt tcaaataaca tttaatggaa gagaaaataa    780
aatatttaat ggaatcccag actgggttta tgaagaggaa atgcttccta caaatatgc    840

tctctggtgg tctcctaag gaaaattttt ggcatatgcg gaatttaatg ataaggatat    900
accagttatt gcctattcct attatggcga tgaacaatat cctagaacaa taaatatcc    960
atacccaaag gctggagcta agaatcccg ttttcggata tttattatcg ataccactta   1020
ccctgcgtat gtaggtcccc aggaagtgcc tgttcagca atgatagcct caagtgatta   1080
ttatttcagt tggctcacgt gggttactga tgaacagta tgtttgcagt ggctaaaaag   1140
agtccagaat gtttcggtcc tgtctatatg tgacttcagg gaagactggc agacatggga   1200
```

ttgtccaaag acccaggagc atatagaaga aagcagaact ggatgggctg gtggattctt 1260

tgtttcaaga ccagttttca gctatgatgc catttcgtac tacaaaatat ttagtgacaa 1320

ggatggctac aaacatatc actatatcaa agacactgtg gaaaatgcta ttcaaattac 1380

aagtggcaag tgggaggcca taaatatatt cagagtaaca caggattcac tgttttattc 1440

tagcaatgaa tttaagaat accctggaag aagaaacatc tacagaatta gcattggaag 1500

ctatctcca agcaagaagt gtgttacttg ccatctaagg aaagaaagg gccaatatta 1560

cacagcaagt ttcagcgact acgccaagta ctatgcactt gtctgctacg gccaggcat 1620

ccccatttc acccttcattg atggacgcac tgatcaagaa attaaatcc tggaagaaaa 1680

caaggaattg gaaaatgctt tgaaaaatat ccagctgcct aaagaggaaa ttaagaaact 1740

tgaagtagat gaaattactt tatggtacaa gatgattctt cctcctcaat ttgacagatc 1800

aaagaagtat ccttctcaa ttcaagtgtg tgggtggccc tgcagtcaga gtgtaaggtc 1860

tgtatttgct gttaatgga tatcttatct tgcaagtaag gaagggatgg tcattgcctt 1920

ggtggatggt cgaggaacag ctttccaagg tgacaaactc ctctatgcag tgtatcgaaa 1980

gctgggtgtt tatgaagtig aagaccagat tacagctgtc agaaaattca tagaaatggg 2040

tttcattgat gaaaaagaa tagccatatg gggctgggtcc tatggaggat acgtttcatc 2100

actggccctt gcacttgga ctggtctttt caaatgtgtt atagcagtgg ctccagtctc 2160

cagctgggaa tattacgct ctgtctacac agagagattc atgggtctcc caacaaagga 2220

tgataatctt gagcactata agaattcaac tgtgatggca agagcagaat atttcagaaa 2280

tgtagactat cttctcatcc acggaacagc agatgataat gtgcactttc aaaactcagc 2340

acagattgct aaagctctgg ttaatgcaca agtggatttc caggcaatgt ggtactctga 2400

ccagaaccac ggcttatccg gcctgtccac gaaccactta tacaccaca tgaccactt 2460

cctaaagcag tgtttctctt tgtcagacta aaaacgatgc agatgcaagc ctgtatcaga 2520

atctgaaaac cttatataaa cccctcagac agtttgctta ttttattttt tatgttgtaa 2580

aatgctagta taaacaaca aattaatgtt gttctaaagg ctgttaaaaa aaagatgagg 2640

actcagaagt tcaagctaaa tattgtttac attttctggt actctgtgaa agaagagaaa 2700

agggagtcac gcattttgct ttggacacag tgttttatca cctgttcatt tgaagaaaaa 2760

taataaaagtc agaagttcaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaagcgcccg ctgc 2814

<210> 203

<211> 760

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 203

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

1 5 10 15

Leu Ala Leu Leu Val Met Cys Ile Val Leu Arg Pro Ser Arg Val His

20 25 30

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

35 40 45

Asn Gly Thr Phe Ser Tyr Lys Thr Phe Phe Pro Asn Trp Ile Ser Gly

50 55 60

Gln Glu Tyr Leu His Gln Ser Ala Asp Asn Asn Ile Val Leu Tyr Asn

65 70 75 80

Ile Glu Thr Gly Gln Ser Tyr Thr Ile Leu Ser Asn Arg Thr Met Lys

85 90 95

Ser Val Asn Ala Ser Asn Tyr Gly Leu Ser Pro Asp Arg Gln Phe Val

100 105 110

Tyr Leu Glu Ser Asp Tyr Ser Lys Leu Trp Arg Tyr Ser Tyr Thr Ala

115 120 125

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

130 135 140

Glu Leu Pro Arg Pro Ile Gln Tyr Leu Cys Trp Ser Pro Val Gly Ser

145 150 155 160

Lys Leu Ala Tyr Val Tyr Gln Asn Asn Ile Tyr Leu Lys Gln Arg Pro

165 170 175

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

180 185 190

Phe Asn Gly Ile Pro Asp Trp Val Tyr Glu Glu Glu Met Leu Pro Thr

195 200 205

Lys Tyr Ala Leu Trp Trp Ser Pro Asn Gly Lys Phe Leu Ala Tyr Ala

210 215 220

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

225 230 235 240

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

485 490 495
 Ala Leu Lys Asn Ile Gln Leu Pro Lys Glu Glu Ile Lys Lys Leu Glu
 500 505 510
 Val Asp Glu Ile Thr Leu Trp Tyr Lys Met Ile Leu Pro Pro Gln Phe

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

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

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

 705 710 715 720
 Gln Val Asp Phe Gln Ala Met Trp Tyr Ser Asp Gln Asn His Gly Leu
 725 730 735

Ser Gly Leu Ser Thr Asn His Leu Tyr Thr His Met Thr His Phe Leu

740

745

750

Lys Gln Cys Phe Ser Leu Ser Asp

755

760

<210> 204

<211> 1815

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 204

gcagagctct gtgctccctg cagtcaggac tctgggaccg cagggggctc ccggaccctg 60

actctgcagc cgaaccggca cggtttcgtg gggaccacagg cttgcaaagt gacggtcatt 120

ttctctttct ttctccctct tgagtccttc tgagatgatg gctctgggcg cagcgggagc 180

taccggggtc ttgtcgcga tggtagcggc ggctctcggc ggccaccctc tgctgggagt 240

gagcgccacc ttgaactcgg ttctcaattc caacgtatc aagaacctgc ccccaccgt 300

gggcggcgct gcggggcacc caggctctgc agtcagcgcc gcgccgggaa tcctgtaccc 360

gggcgggaat aagtaaccaga ccattgacaa ctaccagccg taccctgtcg cagaggacga 420

ggagtgcggc actgatgagt actgcgctag tcccaccgc ggaggggacg caggcgtgca 480

aatctgtctc gcctgcagga agcgccgaaa acgctgcatg cgtcacgcta tgtgtgccc 540

cgggaattac tgcaaaaatg gaatatgtgt gtcttctgat caaaatcatt tccgaggaga 600

aattgaggaa accatcactg aaagctttgg taatgatcat agcaccttgg atgggtattc 660

cagaagaacc acctgtctt caaaaatgta tcacaccaa ggacaagaag gttctgtttg 720

tctccggtca tcagactgtg cctcaggatt gtgttgtgt agacatttct ggtccaagat 780

ctgtaaacct gtctgaaag aaggtaaggt gtgtaccaag cataggagaa aaggctctca 840

tggactagaa atattccagc gttgttactg tggagaaggt ctgtcttgcc ggatacagaa 900

agatcaccat caagccagta attcttctag gcttcacact tgtcagagac actaaaccag 960

ctatccaaat gcagtgaact ccttttataa aatagatgct atgaaaacct tttatgacct 1020

tcatcaactc aatcctaagg atatacaagt tctgtggttt cagttaagca ttccaataac 1080

accttccaaa aacctggagt gtaagagctt tgtttcttta tggaactccc ctgtgattgc 1140

agtaaatlac tgtattgtaa attctcagtg tggcacttac ctgtaaatgc aatgaaactt 1200

ttaattattt ttctaaaggt gctgcactgc ctatttttcc tcttgttatg taaatttttg 1260

tacacattga ttgttatctt gactgacaaa tattctatat tgaactgaag taaatcattt 1320

cagcttatag ttcttaaaag cataaccctt taccccattht aattctagag tctagaacgc 1380
aaggatctct tggaatgaca aatgataggt acctaaaatg taacatgaaa atactagctt 1440
atthttctgaa atgtactatc ttaatgctta aattatattt ccttttaggc tgtgatagtt 1500
tttgaaataa aatttaacat ttaatatcat gaaatgttat aagtagacat acattttggg 1560
attgtgatct tagaggtttg tgtgtgtgta cgtatgtgtg tgttctacaa gaacggaagt 1620
gtgatatgtt taaagatgat cagagaaaag acagtgtcta aatataagac aatattgatc 1680
agctctagaa taactttaaa gaaagacgtg ttctgcattg ataaactcaa atgatcatgg 1740

cagaatgaga gtgaatctta cattactact ttcaaaaata gtttccaata aattaataat 1800
acctaaaaaa aaaaa 1815

<210> 205

<211> 266

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 205

Met Met Ala Leu Gly Ala Ala Gly Ala Thr Arg Val Phe Val Ala Met

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Leu Gly Gly Ala Ala Gly His Pro Gly Ser Ala Val Ser Ala Ala Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala Cys Arg Lys Arg Arg Lys Arg Cys Met Arg His Ala Met Cys Cys

115 120 125

Pro Gly Asn Tyr Cys Lys Asn Gly Ile Cys Val Ser Ser Asp Gln Asn

130 135 140

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

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

225 230 235 240
 Glu Gly Leu Ser Cys Arg Ile Gln Lys Asp His His Gln Ala Ser Asn
 245 250 255
 Ser Ser Arg Leu His Thr Cys Gln Arg His
 260 265

<210> 206

<211> 523

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 206

ctcctggttc aaaagcagct aaacaaaaag aagcctccag acagccctga gatcacctaa	60
aaagctgcta ccaagacagc cacgaagatc ctacaaaaat gaagcgcttc ctcttcctcc	120
tactcaccat cagcctcctg gttatggtac agatacaaac tggactctca ggacaaaacg	180
acaccagcca aaccagcagc ccctcagcat ccagcaacat aagcggaggc attttccttt	240
tcttcgtggc caatgccata atccacctct tctgcttcag ttgaggtgac acgtctcagc	300
cttagccctg tgccccctga aacagctgcc accatcactc gcaagagaat cccctccatc	360
tttgggaggg gttgatgcca gacatcacca ggtttagtaa gttgacaggc agtgccatgg	420
gggcaacagc caaaataggg gggtaatgat gtaggggcca agcagtgcc agctgggggt	480
caataaagtt acccttgtagc ttgcaaaaaa aaaaaaaaaa aaa	523

<210> 207

<211> 61

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400

> 207

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

1 5 10 15

Val Gln Ile Gln Thr Gly Leu Ser Gly Gln Asn Asp Thr Ser Gln Thr

20 25 30

Ser Ser Pro Ser Ala Ser Ser Asn Ile Ser Gly Gly Ile Phe Leu Phe

35 40 45

Phe Val Ala Asn Ala Ile Ile His Leu Phe Cys Phe Ser

50 55 60

<210> 208

<211> 2672

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 208

cttcagaga gcaatatggc tggttcccca acatgcctca cctcatcta tacccttgg 60

cagctcacag ggtcagcagc ctctggaccc gtgaaagagc tggtcggttc cgttggtggg 120

gccgtgactt tccccctgaa gtccaaagta aagcaagttg actctattgt ctggaccttc 180

aacacaaccc ctcttgtcac catacagcca gaagggggca ctatcatagt gacccaaaat 240

cgtaataggg agagagtaga cttcccagat ggaggctact ccctgaagct cagcaaaactg 300

aagaagaatg actcagggat ctactatgtg gggatatata gctcatcact ccagcagccc 360

tccaccaggg agtacgtgct gcatgtctac gaggacctgt caaagcctaa agtcaccatg 420

ggtctgcaga gcaataagaa tggcacctgt gtgaccaatc tgacatgtg catggaacat 480

ggggaagagg atgtgattta tacctggaag gccctggggc aagcagccaa tgagtcccat 540

aatgggtcca tctccccat ctctggaga tggggagaaa gtgatatgac cttcatctgc 600

gttgccagga accctgtcag cagaaacttc tcaagcccca tcttgccag gaagctctgt 660

gaaggtgctg ctgatgacce agattcctcc atggctctcc tgtgtctcct gttggtgccc 720

ctctgtctca gtctctttgt actggggcta tttctttggt ttctgaagag agagagacaa 780

gaagagtaca ttgaagagaa gaagagagtg gacatttgtc gggaaactcc taacatatgc 840

ccccattctg gagagaacac agagtiacgac acaatccctc acactaatag aacaatccta 900

aaggaagatc cagcaaatac ggtttactcc actgtggaaa taccgaaaaa gatggaaaat 960
ccccactcac tgctcacgat gccagacaca ccaaggctat ttgcctatga gaatgttate 1020
tagacagcag tgcactcccc taagtctctg ctcaaaaaaa aaacaattct cggcccaaag 1080
aaaacaatca gaagaattca ctgatttgac tagaaacatc aaggaagaat gaagaacgtt 1140
gacttttttc caggataaat tatctctgat gcttcttttag atttaagagt tcataattcc 1200

atccactgct gagaaatctc ctcaaaccca gaaggtttaa tcacttcac ccaaaaatgg 1260
gattgtgaat gtcagcaaac cataaaaaaa gtgcttagaa gtattcctat agaaatgtaa 1320
atgcaaggtc acacatatta atgacagcct gttgtattaa tgatggctcc aggtcagtgt 1380
ctggagtttc attccatccc agggcttggg tgtaaggatt ataccaagag tcttgctacc 1440
aggagggcaa gaagaccaa acagacagac aagtcagca gaagcagatg cacctgacaa 1500
aatggatgt attaatggc tctataaact atgtgcccag cactatgctg agcttacct 1560
aattggtcag acgtgctgct tgccctcatg aaattggctc caaatgaatg aactactttc 1620

atgagcagtt gtagcaggcc tgaccacaga ttcccagagg gccaggtgtg gatccacagg 1680
acttgaaggt caaagttcac aaagatgaag aatcagggtg gctgacctg tttggcagat 1740
actataatgg agacacagaa gtgtgcatgg cccaaggaca aggacctcca gccaggcttc 1800
atztatgcac ttgtgctgca aaagaaaagt ctaggtttta aggtctgtgc agaaccatc 1860
ccaataaaga gaccgagctt gaagtcacat tgtaaacta gtgtaggaga ctggagtc 1920
ggcagtgaga ctggtggggc acggggggca gtgggtactt gtaaaccttt aaagatggtt 1980
aattcattca atagatat tttaagaacc tatgcgcccc ggcatggtgg ctcacacctg 2040

taatccagc actttgggag gccaaaggtg gtgggtcatc tgaggtcagg agttcaagac 2100
cagcttgccc aacatggtga aacccatct ctactaaaga taaaaaatt tgctgagcgt 2160
ggtggtgtgc acctgtaac ccagctactc gagaggccaa ggcatgagaa tcgcttgaac 2220
ctgggaggtg gaggttgacg tgagctgaga tggcaccact gcactccggc ctaggcaacg 2280
agagcaaaac tccaatacaa acaacaaaac aaacacctgt gctaggtcag tctggcacgt 2340
aagatgaaca tcctaccaa cacagagctc accatctctt atacttaagt gaaaaacatg 2400
gggaagggga aagggaatg gctgcttttg atatgttccc tgacacatat cttgaatgga 2460

gacctcccta ccaagtgatg aaagtgttga aaaacttaat aacaaatgct tgttgggcaa 2520
gaatgggatt gaggattatc ttctctcaga aaggcattgt gaaggaattg agccagatct 2580
ctctccctac tgcaaaaccc tattgtagta aaaaagtctt ctttactatc ttaataaaac 2640
agatatgtg agattcaaaa aaaaaaaaaa aa 2672

<210> 209

<211> 335

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 209

Met Ala Gly Ser Pro Thr Cys Leu Thr Leu Ile Tyr Ile Leu Trp Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Asp Ser Ile Val Trp Thr Phe Asn Thr Thr Pro Leu Val Thr Ile Gln

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Asp Phe Pro Asp Gly Gly Tyr Ser Leu Lys Leu Ser Lys Leu Lys

85 90 95

Lys Asn Asp Ser Gly Ile Tyr Tyr Val Gly Ile Tyr Ser Ser Ser Leu

100 105 110

Gln Gln Pro Ser Thr Gln Glu Tyr Val Leu His Val Tyr Glu His Leu

115 120 125

Ser Lys Pro Lys Val Thr Met Gly Leu Gln Ser Asn Lys Asn Gly Thr

130 135 140

Cys Val Thr Asn Leu Thr Cys Cys Met Glu His Gly Glu Glu Asp Val

145 150 155 160

Ile Tyr Thr Trp Lys Ala Leu Gly Gln Ala Ala Asn Glu Ser His Asn

165 170 175

Gly Ser Ile Leu Pro Ile Ser Trp Arg Trp Gly Glu Ser Asp Met Thr

180 185 190

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

195 200 205

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

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

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

<210> 210

<211> 3292

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 210

ccgcggtggt cccaatctct tccttcctcc atgaggtgtc tggggtcggg gccccagttc 60
 ttcttgaggt ccatctggag tctctcctac ttcttagaga atccattggg tcttgtttac 120
 aacgtggatg gggacagact gtgcagcgtg gagggaaggg gagggaggga ggtttgggaa 180
 gagcctcctg tggggtcctg tcactgcccc agatgcccc acaccctgtg atacctgcac 240
 ccctgccaca tctgtccctc actccaaact cagctcaagg ggatggtggc agggaagaag 300
 gtgagcttgg aaccaggca gccctggggt caccacctcc agctgggggt cctcctctgt 360
 aaagtggagg tataacggta cccacctcct ggggtggctg tgaggattca gagctgataa 420

 gtgaacgcc tagggcgggc cctggtgcag agagagcgct cagctcctag gctggattaa 480
 ctgtccctgg ggcacagatc tcggtctggg gcctgtggaa acctcagagc caccctgaa 540
 cccccaccga gccaccttg cctgcagtg ccatggcctc gtctccgagt tacaggaaaa 600
 ggagagaaat gcctttctca ggtggccctc tgggagagac actctccttg actccaaagc 660
 cagccttggc tgcaaacctg gccagcacca caaggctggg caagcaaaca tcctaatccc 720

acaaaaacca caccgacctc caccctgtga cactctgcaa caaacacacg gcctactctt	780
gtcaccgagg ccggccaata agcacggaag aggcaaggcc tcagaccctg gacagacatc	840
ctccctccag aggcaaccag ggcctcagcc ttctctctcc tccttggcct caatttctec	900
acctgtgacc cagggcaggt ggatccaggg agaagaacct tctggctcca tctaccgtg	960
ggtctgcca gcacacacaa agatttggcc tctcaaagcc tagctctgcc agcgtccttc	1020
tgctcaagaa ctctccatga ctcccagtgg ccctaaggac aaagtccctg catittgaggc	1080
cctccaatg cagggccaga ctctgcctct ccagcttctt gtccccacca caccctgct	1140
gtctcacggt ggtccgactg ttctctgctt ctgttgcttt gcttagtctg gcaccctgct	1200
ggcatgcttt ctacccttc ttccccaatc ccaactcacc cagtctttca aagggcaggc	1260
taaataccag gcctccaggt ggcccaggat tcttctctga gctttcatgg gcctggccct	1320
gggtgctacc tgtgagtagt cccacggtgg gtacatagta ggtgcgctta ctgtttgcaa	1380
gaatgaacat gggacagttt ggggactgtc acccagctca gggagcactg atggggaagc	1440
atctcctgta tgtcccaggg ctacagtctg tagtgtctg accctcagaa atctcataat	1500
ggcttggtca ggaaggcatc gtgcccact ttgcaaacag ggggtgctga gaattgaggg	1560
gccttgctca aggtctcatg gctaggagca agcagaatcg gatttgaacc cagggccacg	1620
tgacttcaga agtgccatta aagtcccat aatttggagc tgtcttcttt tttttttct	1680
tttctttttt tttagaccg agcctcactc tgtcacctag gccaggagtg cagtggctctg	1740
atctcagctc actgcaacct ccgctctcta ggttcaagtg attctctagc ctacgcctcc	1800
caagtagctg ggactacagg cgcacgtcat catgccagc taacttttgt atttttagta	1860
gagatgggtt ttaccatgt tggtcaggct ggtctcgaac tctgacctc aagtgatccg	1920
tctgcctcgg cctctcaaa tgctgggatt ataaggcttg agccactaca ctcggcctgg	1980
agctgtgttt tgtcggtgaa ggattttcca ccatgaagg ggtcagacgt gaagtgtgtg	2040
gccctgggca gtcctctga gccagagac gccagcccta gccgccttg tgtgccactt	2100
tgggacttcc ctccctagcc tgagcttcag ttttctgccc tgtaggcag ccccatgtca	2160
actgcactta gtaggccggg ttgatgccc gacaagacgt gaagtgggtg aggtgggcag	2220
gatccagcg ctaccatctt cttgaaccag tgatctcaac acatcggtt tctgtttct	2280
catctgcaaa atgggatcag tgagctcagg tgggtcacia attctacagg aactacttta	2340
gccaaagccc gccccctgaa agttccctc ggtgggctgt tagggtgatt gttttcatct	2400
gtggggctcc tgatgcgtcc caccaccag ccttgagag ggtgggatgg gaggggtggg	2460

tgcttgggga gacaagccta gagcctgggc ctcccacccc actgcctccc cccatcccag 2520

ggccccccac ccagtgacaa agcccgtggc acttcctcta cccggttggc aggcggcctg 2580

gcccagcccc ttctctaagg aagcgcatit cctgcctccc tgggccggcc gggctggatg 2640

agccgggagc tccttctgc cggtcatacc acagccttca tctgcgcctt ggggccagga 2700

ctgctgctgt cactgccatc cattggagcc cagcaccccc tccccgccca tccttcggac 2760

agcaactcca gccagcccc gcgtccctgt gtccacttct cctgaccctc ggccgccacc 2820

ccagaaggct ggagcaggga cgccgtcgtt cggccgcctt gctccctcgt ggtccccgtg 2880

cgagcccacg cgggccccgg tggccgcccg cagccctgcc actggacaca ggataaggcc 2940

cagcgcacag gccccacgt ggacagcatg gaccgaggca cgctccctct ggctgttgcc 3000

ctgctgctgg ccagctgcag cctcagcccc acaagtaggt gtccaggagc ccagggtggg 3060

gagactgggc ctccggtgca cggaccaggc cccaagtatt cccggcctcc ttctgtatc 3120

ctgagctcac gccagcaga gccatccttg gggctctgga gggtcacaa ccctcccagt 3180

ttgctggaac taaatggta tgcaggactt tcagtgtga aagaaagcct cgggcaaact 3240

gggctgactc ttctacttta accctgggtt ctggcgtctg ctcaccagc tg 3292

<210> 211

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400>

> 211

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

1 5 10 15

Cys Ser Leu Ser Pro Thr

20

<210> 212

<211> 1399

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 212

agtgtgaaat cticagagaa gaatttctct ttagttcttt gcaagaaggt agagataaag 60

acactttttc aaaaatggca atggatcag aattcctcaa gcaggcctgg ttatttgaaa 120

atgaagagca ggaatatgtt caaactgtga agtcatccaa aggtgggtccc ggatcagcgg 180

tgagccccta tctaccttc aatccatcct cggatgtcgc tgccttgcat aaggccataa 240

 tggttaaagg tgtggatgaa gcaaccatca ttgacattct aactaagcga aacaatgcac 300
 agcgtcaaca gatcaaagca gcatatctcc aggaaacagg aaagcccctg gatgaaacac 360
 ttaagaaagc ccttacaggt caccttgagg aggttgtttt agctctgcta aaaactccag 420
 cgcaatttga tgcctgatgaa cttcgtgctg ccatgaaggg ccttggaact gatgaagata 480
 ctctaattga gattttggca tcaagaacta acaaagaaat cagagacatt aacagggtct 540
 acagagagga actgaagaga gatctggcca aagacataac ctgagacaca tctggagatt 600
 ttcggaacgc tttgctttct cttgctaagg gtgaccgac tgaggacttt ggtgtgaatg 660

 aagacttggc tgattcagat gccagggcct tgtatgaagc aggagaaagg agaaagggga 720
 cagacgtaaa cgtgttcaat accatcctta ccaccagaag ctatccaca cttcgcagag 780
 tgtttcagaa atacaccaag tacagtaagc atgacatgaa caaagttctg gacctggagt 840
 tgaaaggtga cattgagaaa tgcctcacag ctatcgtgaa gtgcgccaca agcaaaccag 900
 ctttctttgc agagaagctt catcaagcca tgaaggtgt tggaactcgc cataaggcat 960
 tgatcaggat tatggtttcc cgttctgaaa ttgacatgaa tgatatcaaa gcattctatc 1020
 agaagatgta tggatatctc ctttgccaag ccacctgga tgaaaccaaa ggagattatg 1080

 agaaaaatcct ggtggctctt tgtggaggaa actaaacatt cccttgatgg tctcaagcta 1140
 tgatcagaag actttaatta tatattttca tctataagc ttaaatagga aagtttcttc 1200
 aacaggatta cagtgtagct acctacatgc tgaaaaatat agcctttaaa tcatttttat 1260
 attataactc tgtataatag agataagtcc attttttaaa aatgttttcc ccaaaccata 1320
 aaacctata caagttgttc tagtaacaat acatgagaaa gatgtctatg tagctgaaaa 1380
 taaaatgacg tcacaagac 1399

 <210> 213
 <211> 346
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400

 > 213
 Met Ala Met Val Ser Glu Phe Leu Lys Gln Ala Trp Phe Ile Glu Asn
 1 5 10 15
 Glu Glu Gln Glu Tyr Val Gln Thr Val Lys Ser Ser Lys Gly Gly Pro
 20 25 30
 Gly Ser Ala Val Ser Pro Tyr Pro Thr Phe Asn Pro Ser Ser Asp Val

35	40	45
Ala Ala Leu His Lys Ala Ile Met Val Lys Gly Val Asp Glu Ala Thr		
50	55	60
Ile Ile Asp Ile Leu Thr Lys Arg Asn Asn Ala Gln Arg Gln Gln Ile		
65	70	75
Lys Ala Ala Tyr Leu Gln Glu Thr Gly Lys Pro Leu Asp Glu Thr Leu		
85	90	95
Lys Lys Ala Leu Thr Gly His Leu Glu Glu Val Val Leu Ala Leu Leu		
100	105	110
Lys Thr Pro Ala Gln Phe Asp Ala Asp Glu Leu Arg Ala Ala Met Lys		
115	120	125
Gly Leu Gly Thr Asp Glu Asp Thr Leu Ile Glu Ile Leu Ala Ser Arg		
130	135	140
Thr Asn Lys Glu Ile Arg Asp Ile Asn Arg Val Tyr Arg Glu Glu Leu		
145	150	155
Lys Arg Asp Leu Ala Lys Asp Ile Thr Ser Asp Thr Ser Gly Asp Phe		
165	170	175
Arg Asn Ala Leu Leu Ser Leu Ala Lys Gly Asp Arg Ser Glu Asp Phe		
180	185	190
Gly Val Asn Glu Asp Leu Ala Asp Ser Asp Ala Arg Ala Leu Tyr Glu		
195	200	205
Ala Gly Glu Arg Arg Lys Gly Thr Asp Val Asn Val Phe Asn Thr Ile		
210	215	220
Leu Thr Thr Arg Ser Tyr Pro Gln Leu Arg Arg Val Phe Gln Lys Tyr		
225	230	235
Thr Lys Tyr Ser Lys His Asp Met Asn Lys Val Leu Asp Leu Glu Leu		
245	250	255
Lys Gly Asp Ile Glu Lys Cys Leu Thr Ala Ile Val Lys Cys Ala Thr		
260	265	270
Ser Lys Pro Ala Phe Phe Ala Glu Lys Leu His Gln Ala Met Lys Gly		
275	280	285

Val Gly Thr Arg His Lys Ala Leu Ile Arg Ile Met Val Ser Arg Ser

290 295 300

Glu Ile Asp Met Asn Asp Ile Lys Ala Phe Tyr Gln Lys Met Tyr Gly

305 310 315 320

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

325 330 335

Lys Ile Leu Val Ala Leu Cys Gly Gly Asn

340 345

<210> 214

<211> 3080

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 214

cactggcttc aggagctgaa taccctccca ggcacacaca ggtgggacac aaataagggt 60

tttggaaacca ctattttctc atcacgacag caacttaaaa tgcctgggaa gatggtcgtg 120

atccttggag cctcaaafat actttggata atgtttgcag cttctcaagc ttttaaaatc 180

gagaccaccc cagaatctag atatcttgcg cagattgggtg actccgtctc attgacttgc 240

agcaccacag gctgtgagtc cccatttttc tcttggagaa cccagataga tagtccactg 300

aatgggaagg tgacgaatga ggggaccaca tctacgtctga caatgaatcc tgtagttttt 360

gggaacgaac actcttacct gtgcacagca acttgtgaat ctaggaaatt ggaaaaagga 420

atccaggtgg agatctactc ttttcctaag gatccagaga ttcatttgag tggccctctg 480

gaggctggga agccgatcac agtcaagtgt tcagttgctg atgtataccc atttgacagg 540

ctggagatag acttactgaa aggagatcat ctcatgaaga gtcaggaatt tctggaggat 600

gcagacagga agtccctgga aaccaagagt ttggaagtaa cctttactcc tgcatttgag 660

gatattggaa aagtctctgt ttgccgagct aaattacaca ttgatgaaat ggattctgtg 720

cccacagtaa ggcaggctgt aaaagaattg caagtctaca tatcacccaa gaatacagtt 780

atttctgtga atccatccac aaagctgcaa gaaggtggct ctgtgacat gacctgttcc 840

agcgagggtc taccagctcc agagattttc tggagtaaga aattagataa tgggaatcta 900

cagcaccttt ctggaaatgc aactctcacc ttaattgcta tgaggatgga agattctgga 960

atttatgtgt gtgaaggagt taatttgatt gggaaaaaca gaaaagaggt ggaattaatt 1020

gttcaagaga aaccatttac tgttgagatc tcccctggac cccggattgc tgctcagatt 1080

ggagactcag tcatgttgac atgtagtgtc atgggctgtg aatccccatc tttctcctgg 1140
 agaaccaga tagacagccc tctgagcggg aaggtgagga gtgaggggac caattccacg 1200
 ctgaccctga gccctgtgag ttttgagaac gaacactctt atctgtgcac agtgacttgt 1260
 ggacataaga aactggaaaa gggaatccag gtggagctct actcattccc tagagatcca 1320
 gaaatcgaga tgagtgggtg cctcgtgaat gggagctctg tcactgtaag ctgcaaggtt 1380
 cctagcgtgt acccccttga cggcctggag attgaattac ttaaggggga gactattctg 1440

 gagaatatag agtttttggg ggatacggat atgaaatctc tagagaacaa aagtttggaa 1500
 atgaccttca tccctaccat tgaagatact ggaaaagctc ttgtttgtca ggctaagtta 1560
 catattgatg acatggaatt cgaacccaaa caaaggcaga gtacgcaaac actttatgtc 1620
 aatgttgccc ccagagatac aaccgtcttg gtcagccctt cctccatcct ggaggaaggc 1680
 agttctgtga atatgacatg cttgagccag ggctttcctg ctccgaaaat cctgtggagc 1740
 aggcagctcc ctaacgggga gctacagcct ctttctgaga atgcaactct caccttaatt 1800
 tctacaaaaa tggaagattc tggggtttat ttatgtgaag gaattaacca ggctggaaga 1860

 agcagaaagg aagtggaatt aattatccaa gttactccaa aagacataaa acttacagct 1920
 tttccttctg agagtgtcaa agaaggagac actgtcatca tctcttgtac atgtggaaat 1980
 gttccagaaa catggataat cctgaagaaa aaagcggaga caggagacac agtactaaaa 2040
 tctatagatg ggcctatac catccgaaaag gccagttga aggatgcggg agtatatgaa 2100
 tgtgaatcta aaaacaaagt tggctcacia ttaagaagtt taacacttga tgttcaagga 2160
 agagaaaaca acaaagacta tttttctcct gagcttctcg tgctctatit tgcacctcc 2220
 ttaataatac ctgccattgg aatgataatt tactttgcaa gaaaagccaa catgaagggg 2280

 tcatatagtc ttgtagaagc acagaaatca aaagtgtagc taatgcttga tatgttcaac 2340
 tggagacact atttatctgt gcaaatcctt gatactgtc atcattcctt gagaaaaaca 2400
 atgagctgag aggagactt ccctgaatgt attgaacttg gaaagaaatg cccatctatg 2460
 tcccttgctg tgagcaagaa gtcaaagtaa aacttgctgc ctgaagaaca gtaactgcca 2520
 tcaagatgag agaactggag gagttccttg atctgtatat acaataacat aatttgtaca 2580
 tatgtaaaat aaaattatgc catagcaaga ttgcttaaaa tagcaacact ctatatitag 2640
 attgttaaaa taactagtgt tgcttggact attataattt aatgcatgtt aggaaaattt 2700

 cacattaata ttigtgaca gctgaccttt gtcactcttc ttctatttta ttccctttca 2760
 caaaatttta ttctatata gtttattgac aataatttca ggttttgtaa agatgccggg 2820
 ttttatattt ttatagacaa ataataagca aaggagcac tgggttgact ttcaggtact 2880
 aaatactca acctatggta taatggttga ctgggtttct ctgtatagta ctggcatggt 2940

acggagatgt ttcacgaagt ttgttcacga gactcctgtg caactttccc aatgtggcct 3000
 aaaaatgcaa cttcttttta tttcttttg taaatgttta ggttttttg tatagtaaag 3060
 tgataatttc tggaattaaa 3080

<210> 215

<211> 739

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 215

Met Pro Gly Lys Met Val Val Ile Leu Gly Ala Ser Asn Ile Leu Trp

1 5 10 15

Ile Met Phe Ala Ala Ser Gln Ala Phe Lys Ile Glu Thr Thr Pro Glu

20 25 30

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

35 40 45

Thr Thr Gly Cys Glu Ser Pro Phe Phe Ser Trp Arg Thr Gln Ile Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Phe Asp Arg Leu Glu Ile Asp Leu Leu Lys Gly Asp His Leu Met Lys

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180	185	190	
Leu Val Cys Arg Ala Lys Leu His Ile Asp Glu Met Asp Ser Val Pro			
195	200	205	
Thr Val Arg Gln Ala Val Lys Glu Leu Gln Val Tyr Ile Ser Pro Lys			
210	215	220	
Asn Thr Val Ile Ser Val Asn Pro Ser Thr Lys Leu Gln Glu Gly Gly			
225	230	235	240
Ser Val Thr Met Thr Cys Ser Ser Glu Gly Leu Pro Ala Pro Glu Ile			
245	250	255	
Phe Trp Ser Lys Lys Leu Asp Asn Gly Asn Leu Gln His Leu Ser Gly			
260	265	270	
Asn Ala Thr Leu Thr Leu Ile Ala Met Arg Met Glu Asp Ser Gly Ile			
275	280	285	
Tyr Val Cys Glu Gly Val Asn Leu Ile Gly Lys Asn Arg Lys Glu Val			
290	295	300	
Glu Leu Ile Val Gln Glu Lys Pro Phe Thr Val Glu Ile Ser Pro Gly			
305	310	315	320
Pro Arg Ile Ala Ala Gln Ile Gly Asp Ser Val Met Leu Thr Cys Ser			
325	330	335	
Val Met Gly Cys Glu Ser Pro Ser Phe Ser Trp Arg Thr Gln Ile Asp			
340	345	350	
Ser Pro Leu Ser Gly Lys Val Arg Ser Glu Gly Thr Asn Ser Thr Leu			
355	360	365	
Thr Leu Ser Pro Val Ser Phe Glu Asn Glu His Ser Tyr Leu Cys Thr			
370	375	380	
Val Thr Cys Gly His Lys Lys Leu Glu Lys Gly Ile Gln Val Glu Leu			
385	390	395	400
Tyr Ser Phe Pro Arg Asp Pro Glu Ile Glu Met Ser Gly Gly Leu Val			
405	410	415	
Asn Gly Ser Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Val Pro Ser Val Tyr Pro			
420	425	430	

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

435 440 445

Asn Ile Glu Phe Leu Glu Asp Thr Asp Met Lys Ser Leu Glu Asn Lys

450 455 460

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

465 470 475 480

Leu Val Cys Gln Ala Lys Leu His Ile Asp Asp Met Glu Phe Glu Pro

485 490 495

Lys Gln Arg Gln Ser Thr Gln Thr Leu Tyr Val Asn Val Ala Pro Arg

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

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

545 550 555 560

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

565 570 575

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

580 585 590

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

595 600 605

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

610 615 620

Cys Gly Asn Val Pro Glu Thr Trp Ile Ile Leu Lys Lys Lys Ala Glu

625 630 635 640

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

645 650 655

Lys Ala Gln Leu Lys Asp Ala Gly Val Tyr Glu Cys Glu Ser Lys Asn

660 665 670

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

675 680 685
Glu Asn Asn Lys Asp Tyr Phe Ser Pro Glu Leu Leu Val Leu Tyr Phe

690 695 700
Ala Ser Ser Leu Ile Ile Pro Ala Ile Gly Met Ile Ile Tyr Phe Ala
705 710 715 720
Arg Lys Ala Asn Met Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Val Glu Ala Gln Lys
725 730 735
Ser Lys Val

<210> 216
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic sequence: Heavy chain CDR1
<400> 216
Asp Asn Tyr Met His

1 5
<210> 217
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic sequence: Heavy chain CDR2
<400> 217
Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Pro Lys Phe Arg
1 5 10 15
Gly

<210> 218
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic sequence: Heavy chain CDR3
<400> 218

Leu Ile Tyr Ala Gly Tyr Leu Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 219

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Light chain CDR1

<400> 219

Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Tyr Met His

1 5 10

<210> 220

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Light chain CDR2

<400> 220

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 221

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Light chain CDR3

<400> 221

Gln Gln Arg Ser Thr Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 222

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Light chain CDR1

<400> 222

Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ser Val Ala

1 5 10

<210> 223

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Light chain CDR2

<400> 223

Trp Thr Ser Thr Arg His Thr

1 5

<210> 224

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Light chain CDR3

<400> 224

Gln Gln Tyr Ser Leu Tyr Arg Ser

1 5

<210> 225

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Heavy chain CDR1

<400> 225

Thr Tyr Trp Met Ser

1 5

<210> 226

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Heavy chain CDR2

<400> 226

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

1 5 10 15

Asp

<210> 227

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Heavy chain CDR3

<400> 227

Leu Tyr Phe Gly Phe Pro Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 228

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Light chain CDR1

<400> 228

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

1 5 10 15

<210> 229

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Light chain CDR2

<400> 229

Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser

1 5

<210> 230

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Light chain CDR3

<400> 230

Gln Gln Ser Thr Glu Asp Pro Trp Thr

1 5

<210> 231

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Heavy chain CDR1

<400> 231

Ser Tyr Trp Met Asn

1 5

<210> 232

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Heavy chain CDR2

<400> 232

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

1 5 10 15

Gly

<210> 233

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Heavy chain CDR3

<400> 233

Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10 15