



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년10월02일

(11) 등록번호 10-2711884

(24) 등록일자 2024년09월25일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) **A61K 39/00** (2006.01)
A61P 29/00 (2023.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/28 (2013.01)
A61P 29/00 (2023.02)
- (21) 출원번호 10-2019-7030092
- (22) 출원일자(국제) 2019년03월16일
 심사청구일자 2021년03월08일
- (85) 번역문제출일자 2019년10월14일
- (65) 공개번호 10-2019-0129925
- (43) 공개일자 2019년11월20일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2018/056776
- (87) 국제공개번호 WO 2018/167322
 국제공개일자 2018년09월20일
- (30) 우선권주장
 62/472,462 2017년03월16일 미국(US)
 62/637,766 2018년03월02일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 W02011031695 A1
 W02011111007 A2

- (73) 특허권자
메디쿰 리미티드
 영국 씨비2 0에이에이 케임브리지 케임브리지 바
 이오메디컬 캠퍼스 프랜시스 크릭 애비뉴 1
- (72) 발명자
딥슨, 클레어
 영국 씨비21 6지에이치 캠프리지 그랜타 파크 밀
 스타인 빌딩
윌리엄스, 리차드
 영국 씨비21 6지에이치 캠프리지 그랜타 파크 밀
 스타인 빌딩
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
장덕순, 류현경

전체 청구항 수 : 총 17 항

심사관 : 이소영

(54) 발명의 명칭 **항-PAR2 항체 및 그의 용도**

(57) 요약

본 개시내용은 PAR2와 결합할 수 있는 항체 및 항원 결합 단편을 제공한다. 일부 구현예에서, 항-PAR2 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 pH 의존적 방식으로 PAR2에 결합한다. 본 개시내용은 항체 및 항원 결합 단편의 제조 및 사용 방법을 추가로 제공한다.

대표도

기타 설명	VH 서열																			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Par00001	T	T	S	T	S	G	S	L	L	S	Y	A	Q	S	Y	K	Q	T	N	Q
Par00002																				
Par00003																				
Par00004																				
Par00005																				
Par00006																				
Par00007																				
Par00008																				
Par00009																				
Par00010																				
Par00011																				
Par00012																				
Par00013																				
Par00014																				
Par00015																				
Par00016																				
Par00017																				
Par00018																				
Par00019																				
Par00020																				
Par00021																				
Par00022																				
Par00023																				
Par00024																				
Par00025																				
Par00026																				
Par00027																				
Par00028																				
Par00029																				
Par00030																				
Par00031																				
Par00032																				
Par00033																				
Par00034																				
Par00035																				
Par00036																				
Par00037																				
Par00038																				
Par00039																				
Par00040																				
Par00041																				
Par00042																				
Par00043																				
Par00044																				
Par00045																				
Par00046																				
Par00047																				
Par00048																				
Par00049																				
Par00050																				
Par00051																				
Par00052																				
Par00053																				
Par00054																				
Par00055																				
Par00056																				
Par00057																				
Par00058																				
Par00059																				
Par00060																				
Par00061																				
Par00062																				
Par00063																				
Par00064																				
Par00065																				
Par00066																				
Par00067																				
Par00068																				
Par00069																				
Par00070																				
Par00071																				
Par00072																				
Par00073																				
Par00074																				
Par00075																				
Par00076																				
Par00077																				
Par00078																				
Par00079																				
Par00080																				
Par00081																				
Par00082																				
Par00083																				
Par00084																				
Par00085																				
Par00086																				
Par00087																				
Par00088																				
Par00089																				
Par00090																				
Par00091																				
Par00092																				
Par00093																				
Par00094																				
Par00095																				
Par00096																				
Par00097																				
Par00098																				
Par00099																				
Par00100																				

(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/565 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

C07K 2317/94 (2013.01)

(72) 발명자

구렐, 이안

영국 씨비21 6지에이치 캠프리지 그랜타 파크 밀스
타인 빌딩

포디체티, 사다나

영국 씨비21 6지에이치 캠프리지 그랜타 파크 밀스
타인 빌딩

페어맨, 데이비드

영국 씨비21 6지에이치 캠프리지 그랜타 파크 밀스
타인 빌딩

손턴, 피터

영국 씨비21 6지에이치 캠프리지 그랜타 파크 밀스
타인 빌딩

뉴턴, 필립

영국 씨비21 6지에이치 캠프리지 그랜타 파크 밀스
타인 빌딩

명세서

청구범위

청구항 1

중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는, PAR2에 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편으로서, VH는

- i) SEQ ID NO: 13의 아미노산 서열로 이루어진 VH-CDR1;
 - ii) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열로 이루어진 VH-CDR2; 및
 - iii) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열로 이루어진 VH-CDR3
- 을 포함하고;

VL은

- i) SEQ ID NO: 18의 아미노산 서열로 이루어진 VL-CDR1;
 - ii) SEQ ID NO: 19의 아미노산 서열로 이루어진 VL-CDR2; 및
 - iii) SEQ ID NO: 20의 아미노산 서열로 이루어진 VL-CDR3
- 을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 단편.

청구항 2

제1항에 있어서, VH는 SEQ ID NO: 12에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 17에 상응하는 아미노산 서열을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 단편.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 항체 또는 항원 결합 단편은 항원 결합 단편인, 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 항체 또는 항원 결합 단편은 항체인, 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 5

제4항에 있어서, 항체는 단일클론 항체인, 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 6

제4항에 있어서, 항체는 IgG 항체인, 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 항체 또는 항원 결합 단편은 인간화된 것이거나 또는 인간의 것인, 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 8

제1항의 항체 또는 항원 결합 단편을 발현할 수 있는 핵산.

청구항 9

제1항의 항체 또는 항원 결합 단편의 VH 도메인을 인코딩하는 핵산.

청구항 10

제1항의 항체 또는 항원 결합 단편의 VL 도메인을 인코딩하는 핵산.

청구항 11

제8항의 핵산을 포함하는 벡터.

청구항 12

a) 제9항의 핵산 및 b) 제10항의 핵산을 포함하는 벡터의 세트.

청구항 13

제11항의 벡터; 또는

a) 제9항의 핵산 및 b) 제10항의 핵산을 포함하는 벡터의 세트를 포함하는 단리된 숙주 세포.

청구항 14

제1항 또는 제2항의 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하는, 통증 치료가 필요한 대상체에서 통증을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 통증은 통각수용성, 신경병증성 및 혼합형 통증으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 16

제14항에 있어서, 통증은 두통, 만성 두통, 편두통, 암, 바이러스 감염, 류머티스 관절염, 골관절염, 크론병, 간 질병, 다발성 경화증, 척수 손상, 포진후 신경통, 당뇨병성 신경병증, 요통, 염증성 심장 질병, 신장 질병, 위염, 치은염, 치주 질병, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질병, 자가 면역 질병, 과민성 대장증후군, 섬유근육통, 다리 통증, 하지 불안 증후군, 알레르기 질환, 수술 절차, 급성 또는 만성 신체 손상, 골절 또는 압제 손상, 척수 손상, 염증성 질병, 비염증성 신경병증 또는 기능이상성 통증 질환 또는 이들의 조합과 관련된, 약제학적 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 통증은 골관절염 통증인, 약제학적 조성물.

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

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

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

발명의 설명

배경 기술

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 3월 16일에 출원된 미국 가출원 제 62/472,462호 및 2018년 3월 2일에 출원된 미국 가출원 제 62/637,766호의 우선권의 이익을 주장한다. 상기 출원은 그 전문이 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 ASCII 형식으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하며, 이는 그 전문이 본 명세서에 참조로 포함된다. 상기 ASCII 사본은 2018년 3월 8일에 작성되었고, 파일명은 1848081-0002-093-W01_SL.txt이며, 크기는 351,668 바이트이다.

[0005] 만성 통증은 모든 사람에게 발생할 수 있는 질환이며, 환자, 건강 관리 시스템 및 경제에 부담을 준다. 대략 1억 명의 미국인이 만성 통증으로 고통 받고 있으며, 의료 비용 및 손실된 시간과 임금의 경제적 비용을 포함하여, 통증으로 인한 총 연간 증분 건강 관리 비용은 560억 달러 내지 635억 달러로 추정된다(미국 국립 의학 아카데미, 2011). 그러나 만성 통증 환자를 대상으로 한 설문 조사에서 절반을 초과하는 환자가 통증이 거의 조절되지 않는다고 느꼈다(2006년 만성 통증 설문 조사, 미국 통증 재단). 통증은 암, 당뇨병, 관절염에 이르기까지 다양한 질환 및 질병에 의해 유발될 수 있으며, 통각수용성, 신경병증성 및 혼합형 통증 범주로 분류될 수 있다. 통각수용성 통증은 신경 섬유의 자극(예를 들어, 열적, 물리적 또는 화학적 자극)에 의해 규정되며, 신경병증성 통증은 신경 손상, 질병 및 주요하게는 염증과 같은 다양한 원인에 의해 야기되는 통증이다. 유기체가 면역 세포를 모으고, 손상 또는 감염 부위에 면역 인자를 방출하는 과정인 염증은 손상 회복의 유용한 과정 및 통증의 원인 둘 모두가 될 수 있다.

[0006] 통증에 대한 많은 치료는 염증을 억제한다. 항염증성 진통제의 2가지 일반적인 부류는 스테로이드성 항염증제 및 비 스테로이드성 항염증제(NSAID)이다. 스테로이드성 항염증제는 일반적으로 염증의 산물인 프로스타글란딘(prostaglandin) 및 류코트리엔(leukotriene)을 억제한다. 이러한 약물은 신뢰할 수 있고 강력하지만, 예를 들어, 골 밀도 감소, 중량 변동, 면역 체계 억제 및 성장/사춘기 불규칙성과 같은 심각한 부작용의 위험이 있다(문헌[Irving, P. M. et al.(2007) Aliment Pharmacol Ther. 26(3):313-329; Goodman et al. J Am Acad Orthop Surg. 2007 Aug;15(8):450-60]). NSAID는 시클로옥시게나제-1 및/또는 2(COX-1 및/또는 COX-2)를 억제하며, 이는 아라키돈산에서 프로스타글란딘으로의 반응을 촉매한다. 만성 통증 및 염증은 연장된 치료가 필요할 수 있으며, COX 효소의 연장된 억제는 위 출혈 및 궤양과 같은 위장관 문제를 유발할 수 있다. 이러한 항염증성 통증 치료와 관련된 위험을 고려할 때, 통증 치료를 위한 대안적인 접근법이 필요하다.

[0007] G-단백질 커플링 수용체(GPCR)는 N-말단 세포외 도메인 및 C-말단 세포내 도메인을 연결하는 7개의 막관통 도메인의 공통 구조적 모티프를 공유하는 막 단백질 계열이다(문헌[Granier et al, Nat Chem Biol. 2012 Aug; 8(8): 670-673]). GPCR은 광자, 호르몬, 케모카인 등과 같은 세포외 신호를 감지하고, 세포내 G 단백질을 활성화한다. Frizzled, Rhodopsin, Secretin, Adhesion, 및 프로테아제 활성화 수용체(PAR) 계열과 같은 많은 GPCR 계열이 존재한다(문헌[Zhang et al. Nature. 2012 Dec 20; 492(7429): 387-392; Zhang et al. Mol Cells. 2015 Oct;38(10):836-42]). 다양한 GPCR 계열은 전체 구조적 특징을 공유하지만, 이는 상이한 기능을 나타내고, 상이한 리간드에 결합하고, 상이한 메커니즘에 의해 활성화된다. GPCR의 PAR 계열의 활성화는 염증 및 통각과 관련이 있다(문헌[Gieseler et al Cell Commun Signal. 2013; 11: 86]).

[0008] 4개의 PAR 수용체가 확인되었다: PAR1, PAR2, PAR3 및 PAR4(문헌[Macfarlane et al. Pharmacol Rev. 2001

Jun;53(2):245-82; Gieseler et al Cell Commun Signal. 2013; 11: 86]). PAR2 활성화는 염증 및 통각을 증폭시키는 것으로 나타났으며, 그의 억제제는 항염증성 통증 요법의 매력적인 표적이 되었다. PAR은 다른 GPCR과 달리 세포의 도메인의 단백질 분해 절단에 의해 활성화되며, 이는 테더링(tethering)-활성화 리간드로서 작용하는 N-말단 서열을 노출시킨다. 특히, PAR2는 트립신 및 트립타제에 의해 절단되고 활성화된다.

[0009] PAR2 발현은 혈관화된 조직, 기도, 조골 세포, 심혈관 조직, 각질 세포, 외분비선, 백혈구, 비만 세포, 장 상피, 신장, 뉴런, 체장 및 다양한 평활근 유형에서 검출되었다(문헌[Macfarlane supra]). PAR2는 또한 신경성 염증, 통각 및 통증의 전달과 관련된 다양한 질병 또는 질환에 관여한다. PAR2는 수개의 숙주 및 병원체 유래 세린 프로테아제(예를 들어, 트립신, 비만 세포 트립타제, 조직 칼리크레인 또는 응고 단계의 구성원 TF-FVIIa 및 FVa-FXa)에 의해 활성화될 수 있다.

[0010] 단일클론 항체는 다양한 치료 용도에 유용한 것으로 나타났으며, 많은 항체 치료제가 현재 시판되고 있다(문헌[Maggon, Curr Med Chem. 2007;14(18):1978-87; Brekke and Sandlie, Nat Rev Drug Discov 2: 52-62, 2003]). 혈류에서 순환하는 가장 일반적인 유형의 항체는 면역글로불린 G(IgG)이다. 치료 목적을 위한 IgG 항체의 유용성은 표적에 대한 항체의 특이성, 표적에 대한 그의 결합 강도, 및 항체가 얼마나 효율적으로 생성될 수 있는지 및 얼마나 빨리 항체가 혈청으로부터 제거되는지(항체의 혈청 반감기)를 포함하는 여러 가지 인자에 따라 다르다. 항체의 혈청 반감기는 대개, 면역글로불린 G(IgG)의 Fc 도메인에 결합하는 FcRn(신생아 Fc 수용체)에 의해 조절된다. 생체내에서, IgG는 유체상 음세포작용에 의해 비특이적으로 흡수되는 것으로 여겨진다(문헌[Pyzik et al, J Immunol. 2015 May 15;194(10):4595-603]). 엔도솜 내에서 IgG는 FcRn에 결합하는데, 이는 IgG를 재순환 엔도솜으로 분류하고, 세포 표면으로 되돌아가도록 하고, 리소좀이 작용하지 못하도록 하여, 분해되지 않도록 한다. IgG의 재순환 속도는 분획 이화율의 44%인 것으로 추정되었지만, 항체 치료제는 투여 후 대략 수 일내에 여전히 고갈될 수 있다(문헌[Kim, Jonghan, et al. Clin. Immunol. 122.2(2007): 146-155]).

[0011] 염증과 관련된 통증은 종종 만성 질환이다. 치료 분자의 투여량 및 투여 빈도를 최소화하는 것이 바람직하다. 따라서, 신규의 항염증성 통증 치료제가 필요하다. 표준 단일클론 항체는 매력적인 후보이지만, 일부 경우에는 혈청 반감기에 의해 제한될 수 있다. 이와 같이, 대안적인 치료가 요구될 수 있다.

발명의 내용

[0012] 본 개시내용은 PAR2와 결합하는 항체를 제공한다. 본 개시내용의 항체는 특히 PAR2-매개 신호전달을 억제하고, PAR2 활성화 및/또는 신호전달에 의해 유발되거나 이와 관련된 질병 및 장애를 치료하는 데 유용하다.

[0013] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 pH 7.4에서 pH 6.0에서보다 더 큰 친화도로 PAR2에 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 제공한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 pH 7.4에서 pH 6.0보다 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100배 더 큰 친화도로 PAR2에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 제공하고, VH는 i) SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 가지나, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 삽입이 선택적으로 SEQ ID NO: 3의 서열 내에 존재하는 VH-CDR1; ii) SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 가지나, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 삽입이 선택적으로 SEQ ID NO: 4의 서열 내에 존재하는 VH-CDR2; 및 iii) SEQ ID NO: 5의 아미노산 서열을 가지나, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 삽입이 선택적으로 SEQ ID NO: 5의 서열 내에 존재하는 VH-CDR3을 포함하고; VL은 i) SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열을 가지나, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 삽입이 선택적으로 SEQ ID NO: 8의 서열 내에 존재하는 VL-CDR1; ii) SEQ ID NO: 9의 아미노산 서열을 가지나, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 삽입이 선택적으로 SEQ ID NO: 9의 서열 내에 존재하는 VL-CDR2; 및 iii) SEQ ID NO: 10의 아미노산 서열을 가지나, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 삽입이 선택적으로 SEQ ID NO: 10의 서열 내에 존재하는 VL-CDR3을 포함하고; 아미노산 치환, 결실 또는 삽입이, PAR2 결합 분석에서 pH 7.4에서 시험하는 경우, SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열의 VH 및 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열의 VL을 갖는 항체 또는 항원 결합 단편과 비교하여, 항체 또는 그의 항원 결합 단편과 인간 PAR2의 결합 친화도를 1000, 800, 700, 500, 400, 300, 200, 100, 50 또는 10배 이하만큼 감소시킨다. 일부 구현예에서, 아미노산 치환, 결실 또는 삽입은 상동성 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 2의 서열에 존재하는 CDR 아미노산 서열과 비교하여, VH CDR에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 이하의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 7의 서열에 존재하는 CDR 아미노산 서열과 비교하여, VL CDR에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 이하의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 갖는다. 일부 구현예에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8,

9, 또는 10개의 히스티딘으로의 치환이다.

[0014]

일부 구현예에서, 본 개시내용은 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 제공하고, VH는 i) SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1; ii) SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 가지나, 히스티딘이 선택적으로 SEQ ID NO: 4의 위치 1 내지 17(예를 들어, 위치 4, 5 및 7 내지 17)에 상응하는 아미노산 위치 중 어느 하나 이상에 존재하는 VH-CDR2; 및 iii) SEQ ID NO: 5의 아미노산 서열을 가지나, 히스티딘이 선택적으로 SEQ ID NO: 5의 위치 1 내지 8에 상응하는 아미노산 위치 중 어느 하나 이상에 존재하는 VH-CDR3을 포함하고; VL은 i) SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR1; ii) SEQ ID NO: 9의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR2; 및 iii) SEQ ID NO: 10의 아미노산 서열을 가지나, 히스티딘이 선택적으로 SEQ ID NO: 10의 위치 1 내지 14에 상응하는 아미노산 위치 중 어느 하나 이상에 존재하는 VL-CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, VH는 i) SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1, ii) SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2, iii) SEQ ID NO: 5의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3을 포함하고, VL은 i) SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR1, ii) SEQ ID NO: 9의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR2, iii) SEQ ID NO: 10의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 제공하고, VH는 i) SEQ ID NO: 13의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1, ii) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2, iii) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3을 포함하고, VL은 i) SEQ ID NO: 18의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR1, ii) SEQ ID NO: 19의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR2, iii) SEQ ID NO: 20의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 히스티딘은 SEQ ID NO: 4의 위치 5, 8, 12, 16, 및 17에 상응하는 아미노산 위치에 존재하고; 히스티딘은 SEQ ID NO: 5의 위치 2 및 3에 상응하는 아미노산 위치에 존재한다. 일부 구현예에서, 히스티딘은 SEQ ID NO: 4의 위치 5에 상응하는 아미노산 위치에 존재한다. 일부 구현예에서, 히스티딘은 SEQ ID NO: 4의 위치 7에 상응하는 아미노산 위치에 존재한다. 일부 구현예에서, 히스티딘은 SEQ ID NO: 4의 위치 8에 상응하는 아미노산 위치에 존재한다. 일부 구현예에서, 히스티딘은 SEQ ID NO: 4의 위치 12에 상응하는 아미노산 위치에 존재한다. 일부 구현예에서, 히스티딘은 SEQ ID NO: 4의 위치 15에 상응하는 아미노산 위치에 존재한다. 일부 구현예에서, 히스티딘은 SEQ ID NO: 4의 위치 16에 상응하는 아미노산 위치에 존재한다. 일부 구현예에서, 히스티딘은 SEQ ID NO: 4의 위치 17에 상응하는 아미노산 위치에 존재한다. 일부 구현예에서, 히스티딘은 SEQ ID NO: 4의 위치 5 및 8에 상응하는 아미노산 위치에 존재한다. 일부 구현예에서, 히스티딘은 SEQ ID NO: 4의 위치 5, 8, 12, 및 16에 상응하는 아미노산 위치에 존재한다. 일부 구현예에서, 히스티딘은 SEQ ID NO: 4의 위치 5, 8, 12, 16 및 17에 상응하는 아미노산 위치에 존재한다. 일부 구현예에서, 히스티딘은 SEQ ID NO: 5의 위치 2에 상응하는 아미노산 위치에 존재한다. 일부 구현예에서, 히스티딘은 SEQ ID NO: 5의 위치 3에 상응하는 아미노산 위치에 존재한다. 일부 구현예에서, 히스티딘은 SEQ ID NO: 5의 위치 2 및 3에 상응하는 아미노산 위치에 존재한다. 일부 구현예에서, 히스티딘은 SEQ ID NO: 10의 위치 1에 상응하는 아미노산 위치에 존재한다. 일부 구현예에서, 히스티딘은 SEQ ID NO: 10의 위치 5에 상응하는 아미노산 위치에 존재한다. 일부 구현예에서, 히스티딘은 SEQ ID NO: 10의 위치 6에 상응하는 아미노산 위치에 존재한다. 일부 구현예에서, 히스티딘은 SEQ ID NO: 10의 위치 14에 상응하는 아미노산 위치에 존재한다. 일부 구현예에서, VH-CDR2는 SEQ ID NO: 4, 14, 24, 34, 44, 54, 64, 74, 84, 94, 104, 114, 124, 134, 144, 154, 164, 174, 184, 194, 204, 214, 224, 234, 244, 254, 264, 274, 284, 294, 304, 314, 324, 334, 344, 354, 364, 374, 384, 394, 404, 414, 424, 434, 444, 454, 464, 474, 484, 494, 504, 514, 524, 534, 544, 554, 564, 574, 584, 594, 604, 614, 624, 634, 644, 654, 664, 674, 684, 694, 704, 714, 724, 734, 744, 754, 764, 774, 784, 794, 및 811 내지 818로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH-CDR3은 SEQ ID NO: 5, 15, 25, 35, 45, 55, 65, 75, 85, 95, 105, 115, 125, 135, 145, 155, 165, 175, 185, 195, 205, 215, 225, 235, 245, 255, 265, 275, 285, 295, 305, 315, 325, 335, 345, 355, 365, 375, 385, 395, 405, 415, 425, 435, 445, 455, 465, 475, 485, 495, 505, 515, 525, 535, 545, 555, 565, 575, 585, 595, 605, 615, 625, 635, 645, 655, 665, 675, 685, 695, 705, 715, 725, 735, 745, 755, 765, 775, 785, 795, 및 819 내지 820으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VL-CDR3은 SEQ ID NO: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790 및 800으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH-CDR2는 SEQ ID NO: 14에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고; VH-CDR3은 SEQ ID NO: 15에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고, VL-CDR3은 SEQ ID NO: 20에 상응하는 아미노산 서열을 포함한다.

일부 구현예에서, VH-CDR2는 SEQ ID NO: 811에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고; VH-CDR3은 SEQ ID NO: 819에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고, VL-CDR3은 SEQ ID NO: 10 또는 20에 상응하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH-CDR2는 SEQ ID NO: 814에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고; VH-CDR3은 SEQ ID NO: 820에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고, VL-CDR3은 SEQ ID NO: 10 또는 20에 상응하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH-CDR2는 SEQ ID NO: 816에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고; VH-CDR3은 SEQ ID NO: 15에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고, VL-CDR3은 SEQ ID NO: 10 또는 20에 상응하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH-CDR2는 SEQ ID NO: 818에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고; VH-CDR3은 SEQ ID NO: 15에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고, VL-CDR3은 SEQ ID NO: 10 또는 20에 상응하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH는 SEQ ID NO: 803 내지 806 각각에 적어도 90% 동일한 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, VH는 SEQ ID NO: 803 내지 806 각각에 적어도 95% 동일한 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, VH는 SEQ ID NO: 803 내지 806에 상응하는 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, VL은 SEQ ID NO: 807 내지 810 각각에 적어도 90% 동일한 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, VL은 SEQ ID NO: 807 내지 810 각각에 적어도 95% 동일한 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, VL은 SEQ ID NO: 807 내지 810에 상응하는 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, VH는 SEQ ID NO: 2, 12, 22, 32, 42, 52, 62, 72, 82, 92, 102, 112, 122, 132, 142, 152, 162, 172, 182, 192, 202, 212, 222, 232, 242, 252, 262, 272, 282, 292, 302, 312, 322, 332, 342, 352, 362, 372, 382, 392, 402, 412, 422, 432, 442, 452, 462, 472, 482, 492, 502, 512, 522, 532, 542, 552, 562, 572, 582, 592, 602, 612, 622, 632, 642, 652, 662, 672, 682, 692, 702, 712, 722, 732, 742, 752, 762, 772, 782, 및 792로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 93%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VL은 SEQ ID NO: 7, 17, 27, 37, 47, 57, 67, 77, 87, 97, 107, 117, 127, 137, 147, 157, 167, 177, 187, 197, 207, 217, 227, 237, 247, 257, 267, 277, 287, 297, 307, 317, 327, 337, 347, 357, 367, 377, 387, 397, 407, 417, 427, 437, 447, 457, 467, 477, 487, 497, 507, 517, 527, 537, 547, 557, 567, 577, 587, 597, 607, 617, 627, 637, 647, 657, 667, 677, 687, 697, 707, 717, 727, 737, 747, 757, 767, 777, 787, 및 797로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 93%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH는 SEQ ID NO: 12에 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 93%, 95%, 97%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 17에 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 93%, 95%, 97%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH는 SEQ ID NO: 12에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 17에 상응하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH는 SEQ ID NO: 821에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 7 또는 17에 상응하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH는 SEQ ID NO: 824에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 7 또는 17에 상응하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH는 SEQ ID NO: 827에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 7 또는 17에 상응하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH는 SEQ ID NO: 831에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 7 또는 17에 상응하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 항원 결합 단편이다. 일부 구현예에서, 항원 결합 단편은 scFv이다. 일부 구현예에서, 항원 결합 단편은 Fab'이다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 항체이다. 일부 구현예에서, 항체는 단일클론 항체이다. 일부 구현예에서, 항체는 IgG 항체이다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 인간화된 것이다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 인간의 것이다. 일부 구현예에서, VH는 SEQ ID NO: 1, 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 141, 151, 161, 171, 181, 191, 201, 211, 221, 231, 241, 251, 261, 271, 281, 291, 301, 311, 321, 331, 341, 351, 361, 371, 381, 391, 401, 411, 421, 431, 441, 451, 461, 471, 481, 491, 501, 511, 521, 531, 541, 551, 561, 571, 581, 591, 601, 611, 621, 631, 641, 651, 661, 671, 681, 691, 701, 711, 721, 731, 741, 751, 761, 771, 781, 791, 및 833 내지 841 중 어느 하나에 적어도 90% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, VH는 SEQ ID NO: 1, 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 141, 151, 161, 171, 181, 191, 201, 211, 221, 231, 241, 251, 261, 271, 281, 291, 301, 311, 321, 331, 341, 351, 361, 371, 381, 391, 401, 411, 421, 431, 441, 451, 461, 471, 481, 491, 501, 511, 521, 531, 541, 551, 561, 571, 581, 591, 601, 611, 621, 631, 641, 651, 661, 671, 681, 691, 701, 711, 721, 731, 741, 751, 761, 771, 781, 791, 및 833 내지 841 중 어느 하나에 적어도 95% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, VH는 SEQ ID NO: 1, 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 141, 151, 161, 171, 181, 191, 201, 211, 221, 231, 241, 251, 261, 271, 281, 291, 301, 311, 321, 331, 341, 351, 361, 371, 381, 391, 401, 411, 421, 431, 441, 451, 461, 471, 481, 491, 501, 511, 521, 531, 541, 551, 561, 571, 581, 591,

601, 611, 621, 631, 641, 651, 661, 671, 681, 691, 701, 711, 721, 731, 741, 751, 761, 771, 781, 791, 및 833 내지 841 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, VL은 SEQ ID NO: 6, 16, 26, 36, 46, 56, 66, 76, 86, 96, 106, 116, 126, 136, 146, 156, 166, 176, 186, 196, 206, 216, 226, 236, 246, 256, 266, 276, 286, 296, 306, 316, 326, 336, 346, 356, 366, 376, 386, 396, 406, 416, 426, 436, 446, 456, 466, 476, 486, 496, 506, 516, 526, 536, 546, 556, 566, 576, 586, 596, 606, 616, 626, 636, 646, 656, 666, 676, 686, 696, 706, 716, 726, 736, 746, 756, 766, 776, 786, 및 796 중 어느 하나에 적어도 90% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, VL은 SEQ ID NO: 6, 16, 26, 36, 46, 56, 66, 76, 86, 96, 106, 116, 126, 136, 146, 156, 166, 176, 186, 196, 206, 216, 226, 236, 246, 256, 266, 276, 286, 296, 306, 316, 326, 336, 346, 356, 366, 376, 386, 396, 406, 416, 426, 436, 446, 456, 466, 476, 486, 496, 506, 516, 526, 536, 546, 556, 566, 576, 586, 596, 606, 616, 626, 636, 646, 656, 666, 676, 686, 696, 706, 716, 726, 736, 746, 756, 766, 776, 786, 및 796 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, VH는 SEQ ID NO: 11에 적어도 90% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, VH는 SEQ ID NO: 11에 적어도 95% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, VH는 SEQ ID NO: 11의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, VL은 SEQ ID NO: 16에 적어도 90% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, VL은 SEQ ID NO: 16에 적어도 95% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, VL은 SEQ ID NO: 16의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 PAR2에 결합한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 트립신, 트립타제 및/또는 매트립타제가 PAR2와 상호작용하는 것을 방지한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 트립신, 트립타제 및/또는 매트립타제가 PAR2를 절단하는 것을 방지한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 PAR2 세포외 도메인의 절단을 방지한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 테더링된 리간드의 노출을 억제한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 PAR2의 제2 막관통 루프와 테더링된 리간드가 상호작용하는 것을 방지한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 pH 7.4에서 pH 6.0보다 더 큰 친화도로 PAR2에 결합한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 pH 7.4에서 PAR2 결합 분석에서 SEQ ID NO: 3 내지 5 및 8 내지 10의 CDR을 갖는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 경우, 100 nM 미만의 IC₅₀을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 pH 7.4에서 PAR2 결합 분석에서 SEQ ID NO: 3 내지 5 및 8 내지 10의 CDR을 갖는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 경우, 50 nM 미만의 IC₅₀을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 pH 7.4에서 PAR2 결합 분석에서 SEQ ID NO: 3 내지 5 및 8 내지 10의 CDR을 갖는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 경우, 40 nM 미만의 IC₅₀을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 pH 6.0에서 PAR2 결합 분석에서 SEQ ID NO: 3 내지 5 및 8 내지 10의 CDR을 갖는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 경우, 500 nM 초과 IC₅₀을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 pH 6.0에서 PAR2 결합 분석에서 SEQ ID NO: 3 내지 5 및 8 내지 10의 CDR을 갖는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 경우, 1000 nM 초과 IC₅₀을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 pH 6.0에서 PAR2 결합 분석에서 SEQ ID NO: 3 내지 5 및 8 내지 10의 CDR을 갖는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 경우, 1100 nM 초과 IC₅₀을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 PAR2 결합 분석에서 SEQ ID NO: 3 내지 5 및 8 내지 10의 CDR을 갖는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 경우, pH 7.4에서 pH 6.0에서보다 20배 초과만큼 더 낮은 IC₅₀을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 PAR2 결합 분석에서 SEQ ID NO: 3 내지 5 및 8 내지 10의 CDR을 갖는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 경우, pH 7.4에서 pH 6.0에서보다 25배 초과만큼 더 낮은 IC₅₀을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 PAR2 결합 분석에서 SEQ ID NO: 3 내지 5 및 8 내지 10의 CDR을 갖는 항체 또는 항원 결합 단편과 경쟁하는 경우, pH 7.4에서 pH 6.0에서보다 30배 초과만큼 더 낮은 IC₅₀을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 인간 A549 세포에서의 칼슘 유입 분석에서 3.0×10^{-10} M 미만의 IC₅₀을 갖는다. 일부 구현예에서,

항체 또는 항원 결합 단편은 인간 A549 세포에서의 칼슘 유입 분석에서 1.5×10^{-10} M 미만의 IC₅₀을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 랫트 KNRK 세포에서의 칼슘 유입 분석에서 7.0×10^{-10} M 미만의 IC₅₀을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 랫트 KNRK 세포에서의 칼슘 유입 분석에서 5.5×10^{-10} M 미만의 IC₅₀을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 사이노물거스 원숭이 CYNOM-K1 세포에서의 칼슘 유입 분석에서 7.0×10^{-11} M 미만의 IC₅₀을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 사이노물거스 원숭이 CYNOM-K1 세포에서의 칼슘 유입 분석에서 5.0×10^{-11} M 미만의 IC₅₀을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 젓과동물 LL/2 세포에서의 칼슘 유입 분석에서 6.0×10^{-11} M 미만의 IC₅₀을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 젓과동물 LL/2 세포에서의 칼슘 유입 분석에서 4.0×10^{-11} M 미만의 IC₅₀을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 히스티딘 변형이 부재하는 항체 또는 항원 결합 단편보다 처리된 환자의 혈청으로부터 더 서서히 제거된다. 일부 구현예에서, 선택적으로 존재하는 히스티딘 또는 히스티딘들은 pH 7.4에서 PAR2 결합 분석에서 시험하는 경우, SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열의 VH 및 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열의 VL을 갖는 항체 또는 항원 결합 단편과 비교하여, 인간 PAR2와 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 결합 친화도를 1000, 800, 700, 500, 400, 300, 200, 100, 50 또는 10배 이하만큼 감소시킨다.

[0015] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 임의의 항체 또는 항원 결합 단편을 발현할 수 있는 핵산을 제공한다. 일부 구현예에서, 핵산은 SEQ ID NO: 1, 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 141, 151, 161, 171, 181, 191, 201, 211, 221, 231, 241, 251, 261, 271, 281, 291, 301, 311, 321, 331, 341, 351, 361, 371, 381, 391, 401, 411, 421, 431, 441, 451, 461, 471, 481, 491, 501, 511, 521, 531, 541, 551, 561, 571, 581, 591, 601, 611, 621, 631, 641, 651, 661, 671, 681, 691, 701, 711, 721, 731, 741, 751, 761, 771, 781, 791, 및 833 내지 841 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 핵산은 SEQ ID NO: 1, 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 141, 151, 161, 171, 181, 191, 201, 211, 221, 231, 241, 251, 261, 271, 281, 291, 301, 311, 321, 331, 341, 351, 361, 371, 381, 391, 401, 411, 421, 431, 441, 451, 461, 471, 481, 491, 501, 511, 521, 531, 541, 551, 561, 571, 581, 591, 601, 611, 621, 631, 641, 651, 661, 671, 681, 691, 701, 711, 721, 731, 741, 751, 761, 771, 781, 791, 및 833 내지 841 중 어느 하나와 적어도 95% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 핵산은 SEQ ID NO: 1, 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 141, 151, 161, 171, 181, 191, 201, 211, 221, 231, 241, 251, 261, 271, 281, 291, 301, 311, 321, 331, 341, 351, 361, 371, 381, 391, 401, 411, 421, 431, 441, 451, 461, 471, 481, 491, 501, 511, 521, 531, 541, 551, 561, 571, 581, 591, 601, 611, 621, 631, 641, 651, 661, 671, 681, 691, 701, 711, 721, 731, 741, 751, 761, 771, 781, 791, 및 833 내지 841 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 SEQ ID NO: 6, 16, 26, 36, 46, 56, 66, 76, 86, 96, 106, 116, 126, 136, 146, 156, 166, 176, 186, 196, 206, 216, 226, 236, 246, 256, 266, 276, 286, 296, 306, 316, 326, 336, 346, 356, 366, 376, 386, 396, 406, 416, 426, 436, 446, 456, 466, 476, 486, 496, 506, 516, 526, 536, 546, 556, 566, 576, 586, 596, 606, 616, 626, 636, 646, 656, 666, 676, 686, 696, 706, 716, 726, 736, 746, 756, 766, 776, 786, 및 796 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 일부 구현예에서, 핵산은 SEQ ID NO: 6, 16, 26, 36, 46, 56, 66, 76, 86, 96, 106, 116, 126, 136, 146, 156, 166, 176, 186, 196, 206, 216, 226, 236, 246, 256, 266, 276, 286, 296, 306, 316, 326, 336, 346, 356, 366, 376, 386, 396, 406, 416, 426, 436, 446, 456, 466, 476, 486, 496, 506, 516, 526, 536, 546, 556, 566, 576, 586, 596, 606, 616, 626, 636, 646, 656, 666, 676, 686, 696, 706, 716, 726, 736, 746, 756, 766, 776, 786, 및 796 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 SEQ ID NO: 11과 적어도 90% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 일부 구현예에서, 핵산은 SEQ ID NO: 11과 적어도 95% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 핵산은 SEQ ID NO: 11의 뉴클레오

타이드 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 SEQ ID NO: 16과 적어도 90% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 일부 구현예에서, 핵산은 SEQ ID NO: 16과 적어도 95% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 핵산은 SEQ ID NO: 16의 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

- [0016] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 임의의 핵산을 포함하는 벡터를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 핵산 중 어느 하나 이상을 포함하는 벡터의 세트를 제공한다.
- [0017] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 벡터 중 어느 하나 이상을 포함하는 숙주 세포를 제공한다.
- [0018] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 본 명세서에 개시된 임의의 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0019] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 임의의 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하는 동결건조 조성물을 제공한다.
- [0020] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 임의의 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하는 조제된 동결건조 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 조성물은 로젠지, 스프레이, 경구 투여, 지연 방출 또는 지속 방출, 경점막 투여, 시럽, 점막 접착제, 협측 제형, 점막 접착 정제, 국소 투여, 비경구 투여, 주사, 피하 투여, 경구 용액, 직장 투여, 협측 투여 또는 경피 투여에 의한 투여용으로 제형화된다.
- [0021] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 임의의 항체 또는 항원 결합 단편 또는 본 명세서에 개시된 임의의 조성물을 포함하는 키트를 제공한다.
- [0022] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 통증 치료가 필요한 대상체에서 이를 위한 방법으로서, 대상체에 본 명세서에 개시된 임의의 항체 또는 항원 결합 단편의 약제학적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 통증 치료가 필요한 대상체에서 이를 위한 방법으로서, 대상체에 본 명세서에 개시된 임의의 조성물의 약제학적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 통증은 통각수용성, 신경병증성 및 혼합형 통증으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 통증은 두통, 만성 두통, 편두통, 암, 바이러스 감염, 류머티스 관절염, 골관절염, 크론병, 간 질환, 다발성 경화증, 척수 손상, 포진후 신경통, 당뇨병성 신경병증, 요통, 염증성 심장 질환, 신장 질환, 위염, 치은염, 치주 질환, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환, 자가 면역 질환, 과민성 대장증후군, 섬유근육통, 다리 통증, 하지 불안 증후군, 당뇨병성 신경병증, 알레르기 질환, 수술 절차, 급성 또는 만성 신체 손상, 골절 또는 압제 손상, 척수 손상, 염증성 질환, 비염증성 신경병증 또는 기능이상성 통증 질환 또는 이들의 조합과 관련된다. 일부 구현예에서, 통증은 골관절염 통증이다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다.
- [0023] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 임의의 항체 또는 항원 결합 단편을 생성하는 방법으로서, 본 명세서에 개시된 임의의 핵산을 배양된 세포에서 발현시키는 단계, 항체 또는 항원 결합 단편을 정제하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

- [0024] 출원된 본 특허 또는 특허 출원은 컬러 사진의 적어도 하나의 도면을 포함한다. 컬러 도면(들)이 첨부된 본 특허 또는 특허 출원 공보물의 사본은 요청 및 필요한 비용을 지불하면 국제 사무국에서 제공할 것이다.

도 1a 및 도 1b는 Par0067의 동일한 CDR과 비교하여, 다양한 클론의 VH VH CDR2(각각 출현 순서에 따라 SEQ ID NO 4, 14, 24, 34, 44, 54, 64, 74, 84, 94, 104, 114, 124, 134, 144, 154, 164, 174, 184, 194, 204, 214, 224, 234, 244, 254, 264, 274, 284, 294, 304, 314, 324, 334, 344, 354, 364, 374, 384, 394, 404, 414, 424, 434, 444, 454, 464, 474, 484, 494, 504, 514, 524, 534, 544, 554, 564, 574, 584, 594, 604, 614, 624, 634, 644, 654, 664, 674, 684, 694, 704, 714, 724, 734, 744, 754, 764, 774, 784, 및 794) 및 CDR3(각각 출현 순서에 따라 SEQ ID NO 5, 15, 25, 35, 45, 55, 65, 75, 85, 95, 105, 115, 125, 135, 145, 155, 165, 175, 185, 195, 205, 215, 225, 235, 245, 255, 265, 275, 285, 295, 305, 315, 325, 335, 345, 355, 365, 375, 385, 395, 405, 415, 425, 435, 445, 455, 465, 475, 485, 495, 505, 515, 525, 535, 545, 555, 565, 575, 585, 595, 605, 615, 625, 635, 645, 655, 665, 675, 685, 695, 705, 715, 725, 735, 745, 755, 765, 775, 785, 및 795)의 서열 차이를 도시하는 표이다. CDR1 및 프레임워크 영역은 Par0067 및 제시된 모든 클론에서 동일하다(즉, Par0067 및 각 클론은 SEQ ID NO: 3 및 803 내지 806의 서열을 포함함).

도 2a 및 도 2b는 Par0067의 동일한 CDR과 비교하여, 다양한 클론의 VL CDR3(각각 출현 순서에 따라 SEQ ID NO 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 및 800)의 서열 차이를 도시하는 표이다. CDR1, CDR2 및 프레임워크 영역은 Par0067 및 제시된 모든 클론에서 동일하다(즉, 클론은 SEQ ID NO: 8, 9, 및 807 내지 810의 서열을 포함함).

도 3은 다양한 IgG 기반 항체를 사용한 세포 역가 분석으로부터의 IC₅₀ 데이터를 제공한다. 각 세포 분석에 사용되는 세포의 유형이 제시된다. NI = 비 억제.

도 4a는 동일한 농도에서 항체에 대한 작용 반응과 관련하여 A549 세포에서 트립신에 대한 PaB670129의 IC₅₀ 곡선을 제공한다. 도 4b는 상이한 PAR2 프로테아제 활성화제에 대한 PaB670129의 IC₅₀ 곡선을 제공한다.

도 5a 내지 도 5f는 PaB670129(본 명세서에서 PaB670129로도 지칭됨)의 존재 또는 부재하에서 랫트 등근 신경절(DRG) 감각 뉴런 또는 비-뉴런 세포를 매트립타제로 처리한 실험의 결과를 도시한다. 이소형 대조군(20 nM)으로 전처리된 랫트 DRG 감각 뉴런은 매트립타제-유도된 칼슘 과도를 나타낸다(5a). PaB670129 IgG₁TM(20 nM)으로 전처리된 감각 뉴런은 매트립타제에 반응하지 않으며(5b); 매트립타제에 반응하는 뉴런의 %는 정량화되어 있다(5c). 이소형 대조군(20 nM)으로 전처리된 DRG의 비-뉴런 세포는 또한 매트립타제-유도된 칼슘 과도를 나타내지만(8d), PaB670129 IgG₁TM (20 nM)으로 전처리된 비-뉴런 세포는 그렇지 않으며(5e); 매트립타제에 반응하는 비-뉴런 세포의 %는 정량화되어 있다(5f). 도 5a 내지 도 5e는 "LIGRLO"를 SEQ ID NO: 832로서 개시한다.

도 6은 인간 A549 세포에서 트롬빈-유도된 PAR1 활성화에 대한 PaB670129(항-PAR1 항체 또는 보라팍사르(Vorapaxar) 대비)의 효과를 도시한다.

도 7a는 랫트에서 모노 요오도아세테이트(MIA)에 의해 유도된 동측/대측 과민성 퍼센트에 대한 상이한 처리(PAR2 항체 Par0067 포함)의 효과를 나타내는 그래프를 도시한다. 도 7b는 랫트에서 MIA에 의해 유도된 동측/대측 과민성 퍼센트에 대한 상이한 투여량의 PaB670129 또는 이소형 대조군 항체의 효과를 나타내는 그래프를 도시한다. "i.v."는 정맥을 의미하고, "p.o."는 os(경구)를 의미한다.

도 8은 마우스에서 말초 신경 부분 절찰에 의해 유도된 동측/대측 과민성 퍼센트에 대한 상이한 용량의 PaB670129 또는 이소형 대조군 항체의 효과를 나타내는 그래프를 도시한다. "s.c."는 피하를 의미한다. 그룹당 N = 9 내지 10. 종속 인자로서 시간 및 처리를 사용한 2원 ANOVA를 사용하여 데이터를 분석하였다. 이후의 통계적 유의성을 Tukey의 사후 검정을 사용하여 획득하였다. 도시된 개별 비교 * P<0.05; ** P<0.01; *** P<0.001 vs. Op + 이소형 대조군 10 mg/kg.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0025] 본 개시내용을 기재하기 전에, 본 개시내용은 기재된 특정 방법 및 실험 조건에 제한되지 않으며, 이러한 방법 및 조건은 달라질 수 있음을 이해해야 한다. 또한, 본 명세서에서 사용된 용어는 특정 구현예를 기재하기 위한 것이며 제한하려는 것이 아님을 이해해야 한다.
- [0026] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 업계의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.
- [0027] 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 균등한 임의의 방법 및 재료가 본 개시내용의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 재료가 지금부터 기재된다.
- [0028] A. 정의
- [0029] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 바와 같이, 단수 형태("a", "an" 및 "the")는 문맥 상 명백하게 다르게 지시되지 않는 한 복수의 지시 대상을 포함한다.
- [0030] 아미노산은 일반적으로 공지된 3개의 문자 기호 또는 IUPAC-IUB 생화학적 명명법 위원회에 의해 권장된 1 문자 기호에 의해 본 명세서에서 지칭될 수 있다. 마찬가지로, 뉴클레오타이드는 일반적으로 인정되는 단일 문자 코드로 지칭될 수 있다.

- [0031] 편의를 위해, 본 명세서에 사용된 "및/또는"은 2개의 특정 특징 또는 성분 각각이 다른 것의 존재 또는 부재하에 특정하여 개시된 것으로 취급되어야 함을 현 시점에 지적한다. 예를 들어, "A 및/또는 B"는 본 명세서에 마치 각각이 개별적으로 제시된 것과 같이, (i) A, (ii) B 및 (iii) A 및 B 각각이 특정하여 개시된 것으로 취급되어야 한다.
- [0032] 용어 "폴리펩타이드", "펩타이드" 및 "단백질"은 아미노산 잔기의 중합체를 지칭하기 위해 본 명세서에서 상호 혼용되어 사용된다. 이러한 용어는 하나 이상의 아미노산 잔기가 해당 자연 발생 아미노산뿐만 아니라, 자연 발생 아미노산 중합체 및 비 자연 발생 아미노산 중합체의 인위적 화학적 모방물질인 아미노산 중합체에 적용된다.
- [0033] "프로테아제 활성화 수용체 2", "PAR2" 등의 표현은, 본 명세서에 사용되는 바와 같이, SEQ ID NO: 801, 또는 그의 임의의 생물학적 활성 단편의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 인간 PAR2 단백질을 지칭한다.
- [0034] 용어 "테더링된 리간드"는 PAR2 수용체 자체에 결합하여, 이를 활성화하는 PAR2의 N 말단 부분의 영역을 지칭한다. 일부 구현예에서, PAR2의 테더링된 리간드 부분은 프로테아제(예를 들어, 트롬빈 또는 트립신)가 PAR2 효소의 일부를 단백질 분해에 의해 절단할 때까지 노출되지 않는다. 일부 구현예에서, 테더링된 리간드는 SEQ ID NO: 802 중 임의의 것의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드에 상응한다.
- [0035] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "PAR2와 결합하는 항체", "항-PAR2 항체" 등은 막 결합 PAR2 또는 그의 단편과 결합하는 항체, 및 그의 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-PAR2 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 PAR2의 테더링된 리간드 부분에 결합한다.
- [0036] B. 항체 및 그의 항원 결합 단편
- [0037] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편"은 본 명세서에 제공된 항체 및 항원 결합 단편 중 어느 하나 이상을 지칭한다. 본 개시내용의 항체 및 항원 결합 단편은 중쇄 가변 도메인을 포함하는 중쇄(VH) 및 경쇄 가변 도메인을 포함하는 경쇄(VL)를 포함한다. VH 도메인은 코티아(Chothia), 카바트(Kabat) 또는 IMGT 시스템에 의해 규정되거나 확인되는 바와 같이, 본 명세서에 제공되는 임의의 CDR과 같은 3개의 CDR을 포함한다. 이들 CDR은 통상적으로 프레임워크 영역(FR)과 함께 배치되며, 함께 VH 도메인을 포함한다. 유사하게, VL은 코티아, 카바트 또는 IMGT 시스템에 의해 규정되는 바와 같이, 본 명세서에 제공되는 임의의 CDR과 같은 3개의 CDR을 포함한다. 이들 CDR은 통상적으로 프레임워크 영역(FR)과 함께 배치되며, 함께 VL 도메인을 포함한다. FR 영역, 예컨대 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4는 코티아, 카바트 또는 IMGT 시스템에 의해 유사하게 규정되거나 확인될 수 있다. 본 출원 전반에 걸쳐, CDR이 코티아, 카바트 또는 IMGT 시스템에 의해 확인되거나 규정된 것으로 표시되는 경우, CDR이 그 시스템에 따른다는 것을 의미한다(예를 들어, 코티아 CDR, 카바트 CDR 또는 IMGT CDR). 이들 용어 중 임의의 것을 사용하여 코티아, 카바트 또는 IMGT CDR이 지칭되는지를 표시할 수 있다.
- [0038] 용어 "항체"는, 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 또한 완전한 항체 분자의 항원 결합 단편을 포함한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 항체의 "항원 결합 부분", 항체의 "항원 결합 단편" 등은 항원에 특이적으로 결합하여 복합체를 형성하는 것으로, 자연적으로 발생하거나 효소에 의해 획득 가능하거나 합성되거나 유전자 조작된 임의의 폴리펩타이드 또는 당 단백질을 포함한다. 항체의 항원 결합 단편은 예를 들어 항체 가변 및 선택적으로 불변 도메인을 인코딩하는 DNA의 조작 및 발현을 포함하는 재조합 유전공학 기법 또는 단백질 분해와 같은 임의의 적합한 표준 기법을 사용하여 완전한 항체 분자로부터 유래될 수 있다. 이러한 DNA는 공지되어 있고/있거나, 예를 들어 상업적 공급원, DNA 라이브러리(예를 들어, 파지-항체 라이브러리 포함)로부터 입수되거나 합성될 수 있다. DNA를 시퀀싱하고, 분자 생물학 기법을 사용하거나 또는 화학적으로, 예를 들어 하나 이상의 가변 및/또는 불변 도메인을 적합한 입체배좌로 배열하거나 코돈을 도입하거나 시스테인 잔기를 생성하거나 아미노산을 변형하거나 첨가하거나 결실시키는 등의 조작을 할 수 있다.
- [0039] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 pH 6.0에서보다 pH 7.4에서 더 큰 친화도로 PAR2에 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 제공한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 pH 7.4에서 pH 6.0보다 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100배 더 큰 친화도로 PAR2에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 제공하고, VH는 i) SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 가지나, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 삽입이 선

택적으로 SEQ ID NO: 3의 서열 내에 존재하는 VH-CDR1; ii) SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 가지나, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 삽입이 선택적으로 SEQ ID NO: 4의 서열 내에 존재하는 VH-CDR2; 및 iii) SEQ ID NO: 5의 아미노산 서열을 가지나, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 삽입이 선택적으로 SEQ ID NO: 5의 서열 내에 존재하는 VH-CDR3을 포함하고; VL은 i) SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열을 가지나, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 삽입이 선택적으로 SEQ ID NO: 8의 서열 내에 존재하는 VL-CDR1; ii) SEQ ID NO: 9의 아미노산 서열을 가지나, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 삽입이 선택적으로 SEQ ID NO: 9의 서열 내에 존재하는 VL-CDR2; 및 iii) SEQ ID NO: 10의 아미노산 서열을 가지나, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 삽입이 선택적으로 SEQ ID NO: 10의 서열 내에 존재하는 VL-CDR3을 포함하고; 아미노산 치환, 결실 또는 삽입이, PAR2 결합 분석에서 pH 7.4에서 시험하는 경우, SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열의 VH 및 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열의 VL을 갖는 항체 또는 항원 결합 단편과 비교하여, 항체 또는 그의 항원 결합 단편과 인간 PAR2의 결합 친화도를 1000, 800, 700, 500, 400, 300, 200, 100, 50, 10 또는 5배 이하만큼 감소시킨다. 일부 구현예에서, 아미노산 치환, 결실 또는 삽입은 상동성 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 2의 서열에 존재하는 CDR 아미노산 서열과 비교하여, VH CDR에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 이하의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 7의 서열에 존재하는 CDR 아미노산 서열과 비교하여, VL CDR에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 이하의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 갖는다. 일부 구현예에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 히스티딘으로의 치환이다.

[0040] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 제공하고, VH는 i) SEQ ID NO: 13의 아미노산 서열을 가지나, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 삽입이 선택적으로 SEQ ID NO: 13의 서열 내에 존재하는 VH-CDR1; ii) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 가지나, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 삽입이 선택적으로 SEQ ID NO: 14의 서열 내에 존재하는 VH-CDR2; 및 iii) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 가지나, 1, 2, 3, 4, 또는 15개의 아미노산 치환, 결실 또는 삽입이 선택적으로 SEQ ID NO: 15의 서열 내에 존재하는 VH-CDR3을 포함하고; VL은 i) SEQ ID NO: 18의 아미노산 서열을 가지나, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 삽입이 선택적으로 SEQ ID NO: 18의 서열 내에 존재하는 VL-CDR1; ii) SEQ ID NO: 19의 아미노산 서열을 가지나, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 삽입이 선택적으로 SEQ ID NO: 19의 서열 내에 존재하는 VL-CDR2; 및 iii) SEQ ID NO: 20의 아미노산 서열을 가지나, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 삽입이 선택적으로 SEQ ID NO: 20의 서열 내에 존재하는 VL-CDR3을 포함하고; 아미노산 치환, 결실 또는 삽입이, PAR2 결합 분석에서 pH 7.4에서 시험하는 경우, SEQ ID NO: 12의 아미노산 서열의 VH 및 SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열의 VL을 갖는 항체 또는 항원 결합 단편과 비교하여, 항체 또는 그의 항원 결합 단편과 인간 PAR2의 결합 친화도를 1000, 800, 700, 500, 400, 300, 200, 100, 50, 10 또는 5배 이하만큼 감소시킨다. 일부 구현예에서, 아미노산 치환, 결실 또는 삽입은 상동성 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 12의 서열에 존재하는 CDR 아미노산 서열과 비교하여, VH CDR에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 이하의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 17의 서열에 존재하는 CDR 아미노산 서열과 비교하여, VL CDR에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 이하의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 제공하고, VH는 i) SEQ ID NO: 13의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1, ii) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2, iii) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3을 포함하고, VL은 i) SEQ ID NO: 18의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR1, ii) SEQ ID NO: 19의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR2, iii) SEQ ID NO: 20의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 히스티딘으로의 치환이다.

[0041] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 항체 또는 항원 결합 단편을 제공하고, 항체 또는 항원 결합 단편은 경쇄 가변(VL) 도메인 및 중쇄 가변(VH) 도메인을 포함하고; VH 도메인은 SEQ ID NO: 2, 12, 22, 32, 42, 52, 62, 72, 82, 92, 102, 112, 122, 132, 142, 152, 162, 172, 182, 192, 202, 212, 222, 232, 242, 252, 262, 272, 282, 292, 302, 312, 322, 332, 342, 352, 362, 372, 382, 392, 402, 412, 422, 432, 442, 452, 462, 472, 482, 492, 502, 512, 522, 532, 542, 552, 562, 572, 582, 592, 602, 612, 622, 632, 642, 652, 662, 672, 682, 692, 702, 712, 722, 732, 742, 752, 762, 772, 782, 및 792 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열의 CDR(예를 들어, 코티아, IMGT 또는 카뱃 시스템 중 임의의 것을 사용하여 측정된 바와 같음) 중 적어도 1, 2 또는 3개 전

부를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 항체 또는 항원 결합 단편을 제공하고, 항체 또는 항원 결합 단편은 경쇄 가변(VL) 도메인 및 중쇄 가변(VH) 도메인을 포함하고; VH 도메인은 SEQ ID NO: 2, 12, 22, 32, 42, 52, 62, 72, 82, 92, 102, 112, 122, 132, 142, 152, 162, 172, 182, 192, 202, 212, 222, 232, 242, 252, 262, 272, 282, 292, 302, 312, 322, 332, 342, 352, 362, 372, 382, 392, 402, 412, 422, 432, 442, 452, 462, 472, 482, 492, 502, 512, 522, 532, 542, 552, 562, 572, 582, 592, 602, 612, 622, 632, 642, 652, 662, 672, 682, 692, 702, 712, 722, 732, 742, 752, 762, 772, 782, 및 792 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열의 CDR1, CDR2 및 CDR3(예를 들어, 코티아, IMGT 또는 카밧 시스템 중 임의의 것을 사용하여 측정된 바와 같음)을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 항체 또는 항원 결합 단편을 제공하고, 항체 또는 항원 결합 단편은 경쇄 가변(VL) 도메인 및 중쇄 가변(VH) 도메인을 포함하고; VH 도메인은 SEQ ID NO: 2 또는 12에 제시된 아미노산 서열의 CDR(예를 들어, 코티아, IMGT 또는 카밧 시스템 중 임의의 것을 사용하여 측정된 바와 같음) 중 적어도 1, 2 또는 3개 전부를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 항체 또는 항원 결합 단편을 제공하고, 항체 또는 항원 결합 단편은 경쇄 가변(VL) 도메인 및 중쇄 가변(VH) 도메인을 포함하고; VL 도메인은 SEQ ID NO: 7, 17, 27, 37, 47, 57, 67, 77, 87, 97, 107, 117, 127, 137, 147, 157, 167, 177, 187, 197, 207, 217, 227, 237, 247, 257, 267, 277, 287, 297, 307, 317, 327, 337, 347, 357, 367, 377, 387, 397, 407, 417, 427, 437, 447, 457, 467, 477, 487, 497, 507, 517, 527, 537, 547, 557, 567, 577, 587, 597, 607, 617, 627, 637, 647, 657, 667, 677, 687, 697, 707, 717, 727, 737, 747, 757, 767, 777, 787, 및 797 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열의 CDR1, CDR2 및 CDR3(예를 들어, 코티아, IMGT 또는 카밧 시스템 중 임의의 것을 사용하여 측정된 바와 같음)을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 항체 또는 항원 결합 단편을 제공하고, 항체 또는 항원 결합 단편은 경쇄 가변(VL) 도메인 및 중쇄 가변(VH) 도메인을 포함하고; VL 도메인은 SEQ ID NO: 7 또는 17에 제시된 아미노산 서열의 CDR(예를 들어, 코티아, IMGT 또는 카밧 시스템 중 임의의 것을 사용하여 측정된 바와 같음) 중 적어도 1, 2 또는 3개 전부를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 항체 또는 항원 결합 단편을 제공하고, 항체 또는 항원 결합 단편은 경쇄 가변(VL) 도메인 및 중쇄 가변(VH) 도메인을 포함하고; VH 도메인은 SEQ ID NO: 2, 12, 22, 32, 42, 52, 62, 72, 82, 92, 102, 112, 122, 132, 142, 152, 162, 172, 182, 192, 202, 212, 222, 232, 242, 252, 262, 272, 282, 292, 302, 312, 322, 332, 342, 352, 362, 372, 382, 392, 402, 412, 422, 432, 442, 452, 462, 472, 482, 492, 502, 512, 522, 532, 542, 552, 562, 572, 582, 592, 602, 612, 622, 632, 642, 652, 662, 672, 682, 692, 702, 712, 722, 732, 742, 752, 762, 772, 782, 및 792 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열의 CDR1, CDR2 및 CDR3(예를 들어, 코티아, IMGT 또는 카밧 시스템 중 임의의 것을 사용하여 측정된 바와 같음)을 포함하고, VL 도메인은 SEQ ID NO: 7, 17, 27, 37, 47, 57, 67, 77, 87, 97, 107, 117, 127, 137, 147, 157, 167, 177, 187, 197, 207, 217, 227, 237, 247, 257, 267, 277, 287, 297, 307, 317, 327, 337, 347, 357, 367, 377, 387, 397, 407, 417, 427, 437, 447, 457, 467, 477, 487, 497, 507, 517, 527, 537, 547, 557, 567, 577, 587, 597, 607, 617, 627, 637, 647, 657, 667, 677, 687, 697, 707, 717, 727, 737, 747, 757, 767, 777, 787, 및 797 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열의 CDR1, CDR2 및 CDR3(예를 들어, 코티아, IMGT 또는 카밧 시스템 중 임의의 것을 사용하여 측정된 바와 같음)을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 항체 또는 항원 결합 단편을 제공하고, 항체 또는 항원 결합 단편은 경쇄 가변(VL) 도메인 및 중쇄 가변(VH) 도메인을 포함하고; VH 도메인은 SEQ ID NO: 2 또는 12에 제시된 아미노산 서열의 CDR1, CDR2 및 CDR3(예를 들어, 코티아, IMGT 또는 카밧 시스템 중 임의의 것을 사용하여 측정된 바와 같음)을 포함하고, VL 도메인은 SEQ ID NO: 7 또는 17에 제시된 아미노산 서열의 CDR1, CDR2 및 CDR3(예를 들어, 코티아, IMGT 또는 카밧 시스템 중 임의의 것을 사용하여 측정된 바와 같음)을 포함한다.

[0042] 이러한 항체를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 결정한 경우, 키메라 또는 인간화 항체를 재조합 방법에 의해 생성할 수 있다. 일반적으로 당 업계에 공지되고, 본 명세서에 개시된 바와 같은 재료 및 절차를 사용하여, 항체를 인코딩하는 핵산을 숙주 세포에 도입시켜 발현시킨다. 일부 구현예에서, VH는 SEQ ID NO: 1, 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 141, 151, 161, 171, 181, 191, 201, 211, 221, 231, 241,

251, 261, 271, 281, 291, 301, 311, 321, 331, 341, 351, 361, 371, 381, 391, 401, 411, 421, 431, 441, 451, 461, 471, 481, 491, 501, 511, 521, 531, 541, 551, 561, 571, 581, 591, 601, 611, 621, 631, 641, 651, 661, 671, 681, 691, 701, 711, 721, 731, 741, 751, 761, 771, 781, 791, 및 833 내지 841 중 어느 하나에 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, VH는 SEQ ID NO: 1 또는 11에 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, VL은 SEQ ID NO: 6, 16, 26, 36, 46, 56, 66, 76, 86, 96, 106, 116, 126, 136, 146, 156, 166, 176, 186, 196, 206, 216, 226, 236, 246, 256, 266, 276, 286, 296, 306, 316, 326, 336, 346, 356, 366, 376, 386, 396, 406, 416, 426, 436, 446, 456, 466, 476, 486, 496, 506, 516, 526, 536, 546, 556, 566, 576, 586, 596, 606, 616, 626, 636, 646, 656, 666, 676, 686, 696, 706, 716, 726, 736, 746, 756, 766, 776, 786, 및 796 중 어느 하나에 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, VL은 SEQ ID NO: 6 또는 16에 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산에 의해 인코딩된다.

[0043] 본 개시내용은 PAR2와 결합하는 항-PAR2 항체 및 그의 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 중화 및/또는 차단 항-PAR2 항체 또는 항원 결합 단편이다. "중화" 또는 "차단" 항체 또는 항원 결합 단편은 본 명세서에 사용되는 바와 같이, PAR2와의 그의 결합이(i) PAR2 및 프로테아제(예를 들어, 트립신, 트립타제 및/또는 매트립타제) 사이의 상호작용을 간섭하고; (ii) 프로테아제에 의한 PAR2의 절단을 억제하고; (iii) PAR2 신호전달 또는 PAR2 활성화를 억제하고/하거나; (iv) PAR2의 적어도 하나의 생물학적 기능의 억제를 야기하는 항체 또는 항원 결합 단편을 지칭하는 것으로 의도된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 PAR2의 활성화를 억제한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 절단되지 않은 불활성 PAR2에서 절단된 활성 PAR2로의 전환을 억제한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 테더링된 리간드의 노출을 억제한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 그의 테더링된 리간드에 의한 PAR2 수용체의 활성화를 억제한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 테더링된 리간드와 PAR2의 제2 막관통 도메인의 결합을 억제한다. 항-PAR2 중화 또는 차단 항체에 의해 야기되는 억제는 적절한 분석을 사용하여 검출 가능한 이상 완전할 필요는 없다. 일부 구현예에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 억제되지 않은 활성 PAR2와 비교하여, PAR2 활성을 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 억제한다. 통상적인 항-PAR2 항체 또는 항원 결합 단편의 활성을 검출하기 위한 분석의 일부 예가 실시예 부분에 기재되어 있다. 당업자는 추가의 항-PAR2 항체 활성 분석을 인식하고 있다.

[0044] 특정 구현예에서, 본 명세서에 개시된 임의의 항체 또는 항원 결합 단편은 PAR2 및 프로테아제 사이의 상호작용을 간섭한다. 일부 구현예에서, 프로테아제는 트립신이다. 일부 구현예에서, 프로테아제는 호중구 엘라스타제이다. 일부 구현예에서, 프로테아제는 호중구 단백질 분해효소 3이다. 일부 구현예에서, 프로테아제는 비만 세포 트립타제이다. 일부 구현예에서, 프로테아제는 조직 인자/인자 VIIa/인자 Xa이다. 일부 구현예에서, 프로테아제는 칼리크레인-관련 펩티다제이다. 일부 구현예에서, 프로테아제는 막-테더링된 세린 단백질 분해효소-1/매트립타제 1이다. 일부 구현예에서, 프로테아제는 기생충 시스테인 단백질 분해효소이다. 일부 구현예에서, 항-PAR2 항체 또는 항원 결합 단편은 시험관내에서 PAR2 및 프로테아제(예를 들어, 트립신) 사이의 상호작용을 약 15 nM 미만의 IC₅₀ 값으로 차단하며, 이는 실시예 부분에 기재된 것과 같은 결합 분석에 의해 측정되는 바와 같다. 특정 구현예에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 시험관내에서 pH 7.4에서 PAR2 및 프로테아제(예를 들어, 트립신) 사이의 상호작용을 약 200 nM, 150 nM, 100 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 20 nM, 10 nM, 1 nM, 500 pM, 400 pM, 200 pM, 100 pM, 50 pM, 5 pM, 1 pM 또는 0.1 pM 미만의 IC₅₀ 값으로 차단한다. 특정 구현예에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 시험관내에서 pH 6.0에서 PAR2 및 프로테아제(예를 들어, 트립신) 사이의 상호작용을 약 300nM, 500 nM, 750 nM, 1000 nM, 1100 nM, 또는 1200 nM 초과 IC₅₀ 값으로 차단한다. 특정 구현예에서, 항-PAR2 항체 또는 그의 단편의 IC₅₀은 에피토프 경쟁 분석, 예컨대 본 명세서에 제공된 실시예 부분에 기재된 에피토프 경쟁 분석으로 측정된다. 일부 구현예에서, 항-PAR2 항체 또는 그의 단편의 IC₅₀은 세포 역가 분석으로 측정된다. 일부 구현예에서, 세포 역가 분석은 인간 세포(예를 들어, A549 세포), 랫트 세포(예를 들어, KNRK 세포), 사이노몰거스 원숭이 세포(예를 들어, CYNOM-K1 세포), 또는 젓과동물 세포(예를 들어, LL/2 세포)를 사용한다. 일부 구현예에서, 세포 역가 분석은 칼슘 유입 분석(예를 들어, 본 명세서에 제공된 실시예 부분에 기재된 칼슘 유입 분석)을 사용한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 칼슘 유입 분석에서의 칼슘 유입을 1 nM, 500 pM, 400 pM, 200 pM, 100 pM, 50 pM, 10 pM, 5 pM, 1 pM 또는 0.1 pM 미

만의 IC₅₀ 값으로 억제한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 트립신에 의한 PAR2의 비정상적인 활성화를 방지한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 염증에 의해 유도된 통증을 억제/감소시킨다.

[0045] 특정 구현예에서, 본 명세서에 개시된 임의의 항체 또는 항원 결합 단편은 PAR2 및 프로테아제(예를 들어, 트립신) 사이의 상호작용을 간섭한다. 일부 구현예에서, 항체는 프로테아제(예를 들어, 트립신)가 PAR2와 결합하고, 이를 절단하고/하거나, 활성화하는 것을 방지한다. 본 개시내용은 생리적 세포의 pH(즉, pH 7.4)에서 높은 친화도로 PAR2 분자와 결합하는 항-PAR2 항체 및 그의 항원 결합 단편을 제공한다. 일부 구현예에서, 항체 및 항체의 항원 결합 단편은 pH 7.4(예를 들어, 25℃ 또는 37℃)에서 약 5 nM, 1 nM, 900 pM, 800 pM, 700 pM, 650 pM, 600 pM, 500 pM, 200 pM, 100 pM 또는 50 pM 미만의 K_D로 PAR2와 결합한다. 일부 구현예에서, 항체 및 항체의 항원 결합 단편은 약산성 pH(예컨대 pH 6.0)(예를 들어, 25℃ 또는 37℃)에서 약 1 nM, 5 nM, 10 nM, 15 nM, 20 nM, 25 nM, 30 nM, 40 nM, 50 nM, 60 nM, 80 nM, 또는 100 nM 초과 K_D로 PAR2와 결합한다. 일부 구현예에서, 약산성 pH는 엔도솜 구획의 pH이다. 일부 구현예에서, K_D는 현 표준 방법에 따라, 예컨대 표면 플라즈몬 공명(SPR) 또는 수정 미세저울(QCM)을 사용하여 측정될 수 있다.

[0046] 본 개시내용은 또한 약 1.5분, 1.75분, 2분, 2.5분, 3분, 5분, 10분, 20분, 또는 30분 초과 해리 반감기(t_{1/2})로 PAR2에 특이적으로 결합하는 항-PAR2 항체 및 그의 항원 결합 단편을 포함하며, 이는 25℃ 또는 37℃, pH 7.4에서 표면 플라즈몬 공명과 같은 분석을 사용하여 측정되는 바와 같다. 일부 구현예에서, 항-PAR2 항체 및 그의 항원 결합 단편은 약 1분, 45초, 30초, 20초, 15초, 13초, 7초, 5초, 또는 3초 미만의 해리 반감기(t_{1/2})로 PAR2에 결합하며, 이는 25℃ 또는 37℃, 약산성 pH(예를 들어, pH 6)에서 표면 플라즈몬 공명과 같은 분석을 사용하여 측정되는 바와 같다. 일부 구현예에서, 약산성 pH는 엔도솜 구획의 pH이다. 일부 구현예에서, K_D는 현 표준 방법에 따라, 예컨대 표면 플라즈몬 공명(SPR) 또는 수정 미세저울(QCM)을 사용하여 측정될 수 있다.

[0047] 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 상기 언급된 생물학적 특성 중 하나 이상, 또는 이들의 임의의 조합을 보유할 수 있다. 본 개시내용의 항체의 다른 생물학적 특징은 본 명세서에 제공된 실시예 섹션을 포함하여 본 개시내용을 검토함으로써, 당업자에게 명백할 것이다.

[0048] 폴리펩타이드에 적용되는 용어 "실질적 유사성" 또는 "실질적으로 유사한"은 디폴트 갭 가중치(default gap weight)를 사용하여 프로그램 GAP 또는 BESTFIT에 의한 경우와 같이 최적으로 정렬된 경우, 2개의 펩타이드 서열이 적어도 95% 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 98% 또는 99% 서열 동일성을 공유하는 것을 의미한다. 바람직하게는, 동일하지 않은 잔기 위치는 보존적 아미노산 치환에 의해 상이하다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 개시된 임의의 항체 또는 항원 결합 단편은 기준 서열(예를 들어, SEQ ID NO: 2, 7, 12 또는 17의 임의의 아미노산 서열)과 비교하여 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 보존적 아미노산 치환을 포함한다. "보존적 아미노산 치환"은 아미노산 잔기가 유사한 화학적 특성(예를 들어, 전하 또는 소수성)을 갖는 측쇄(R기)를 갖는 또 다른 아미노산 잔기로 치환된 것이다. 일반적으로, 보존적 아미노산 치환은 단백질의 기능적 특성을 실질적으로 변화시키지 않을 것이다. 보존적 치환에 의해 2개 이상의 아미노산 서열이 서로 상이한 경우, 서열 동일성 퍼센트 또는 유사성 정도는 상향 조정되어, 치환의 보존적 특성을 보정할 수 있다. 이러한 조정을 수행하는 수단은 당업자에게 잘 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌[Pearson (1994) Methods Mol. Biol. 24: 307-331]을 참조한다. 유사한 화학적 특성을 갖는 측쇄를 갖는 아미노산 기의 예는 (1) 지방족 측쇄: 글리신, 알라닌, 발린, 류신 및 이소류신; (2) 지방족-하이드록실 측쇄: 세린 및 트레오닌; (3) 아미드 함유 측쇄: 아스파라긴 및 글루타민; (4) 방향족 측쇄: 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판; (5) 염기성 측쇄: 리신, 아르기닌 및 히스티딘; (6) 산성 측쇄: 아스파테이트 및 글루타메이트, 및 (7) 황 함유 측쇄: 시스테인 및 메티오닌이다. 바람직한 보존적 아미노산 치환기는 발린-류신-이소류신, 페닐알라닌-티로신, 리신-아르기닌, 알라닌-발린, 글루타메이트-아스파테이트 및 아스파라긴-글루타민이다.

[0049] 대안적으로, 보존적 대체는 문헌[Gonnet et al.(1992) Science 256: 1443-1445]에 개시된 PAM250 로그 확률 행렬에서 양의 값을 갖는 임의의 변화이다. "중간 정도의 보존적" 대체는 PAM250 로그 확률 행렬에서 음이 아닌 값을 갖는 임의의 변화이다.

[0050] 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라, 항체(면역글로불린)는 상이한 부류에 분류될 수 있다. 면역글로불린에는 5가지 주요 부류 IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM이 있으며, 이 중 일부는 하위부류(이소형), 예를 들어, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁, 및 IgA₂로 세분될 수 있다. 상이한 부류의 면역글로불린에 해당하는 중쇄 불변 도메인을 각각 α, δ, ε, γ, 및 μ 라고 한다. 상이한 부류의 면역글로불린의 하위단위 구조 및 3차원 입체형태

는 잘 공지되어 있으며, 예를 들어 문헌[Abbas et al. Cellular and Mol. Immunology, 4th ed. (W.B. Saunders, Co., 2000)]에 일반적으로 기재되어 있다. 항체는 하나 이상의 다른 단백질 또는 펩타이드와 항체의 공유 또는 비 공유 결합에 의해 형성된 더 큰 융합 분자의 일부일 수 있다.

[0051] 항원 결합 단편의 비 제한 예는 (i) Fab 단편; (ii) Fab' 단편; (iii) F(ab')₂ 단편; (iv) Fd 단편; (v) Fv 단편; (vi) 단일-사슬 Fv(scFv) 분자; (vii) dAb 단편; 및 (viii) 항체(예를 들어, 단리된 상보성 결정 영역(CDR) 예컨대 CDR3 펩타이드), 또는 구속성 FR3-CDR3-FR4 펩타이드의 추가변 영역을 모방하는 아미노산 잔기로 이루어진 최소 인식 단위를 포함한다. 다른 조작 분자, 예컨대 도메인-특이적 항체, 단일 도메인 항체, 카멜리드 항체(cameliid antibody), 도메인-결합 항체, 키메라 항체, CDR-이식 항체, 디아바디, 트라이아바디, 테트라바디, 미니바디, 나노바디(예를 들어, 1가 나노바디, 2가 나노바디 등), 아드넥틴(adnectin), 소형 모듈형 면역억제제(SMIP) 및 상어 가변 IgNAR 도메인이 또한 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "항원 결합 단편"이라는 표현 내에 포괄된다.

[0052] 항체의 항원 결합 단편은 통상적으로 적어도 하나의 가변 도메인(예를 들어, VH 또는 VL 중 적어도 하나)을 포함할 것이다. 가변 도메인은 임의의 크기 또는 아미노산 조성일 수 있고, 일반적으로 하나 이상의 프레임워크 서열을 갖는 프레임에 인접하거나 그 내부의 적어도 하나의 CDR을 포함할 것이다. VL 도메인과 결합된 VH 도메인을 갖는 항원 결합 단편에서, VH 및 VL 도메인은 임의의 적합한 배열로 서로에 대해 위치할 수 있다. 예를 들어, 가변 영역은 이량체일 수 있고, VH-VH, VH-VL 또는 VL-VL 이량체를 포함할 수 있다. 대안적으로, 항체의 항원 결합 단편은 단량체 VH 또는 VL 도메인을 포함할 수 있다.

[0053] 특정 구현예에서, 항체의 항원 결합 단편은 적어도 하나의 불변 도메인에 공유 결합된 적어도 하나의 가변 도메인을 포함할 수 있다. 본 개시내용의 항체의 항원 결합 단편 내에 존재할 수 있는 가변 및 불변 도메인의 비 제한적 예시적 입체형태는 (i) VH-CH1; (ii) VH-CH2; (iii) VH-CH3; (iv) VH-CH1-CH2; (v) VH-CH1-CH2-CH3; (vi) VH-CH2-CH3; (vii) VH-CL; (viii) VL-CH1; (ix) VL-CH2; (x) VL-CH3; (xi) VL-CH1-CH2; (xii) VL-CH1-CH2-CH3; (xiii) VL-CH2-CH3; 및 (xiv) VL-CL을 포함한다. 상기 열거된 예시적인 입체형태 중 임의의 것을 포함하는 가변 및 불변 도메인의 임의의 입체형태에서, 가변 및 불변 도메인은 서로 직접 연결되거나, 전체 또는 일부 힌지 또는 링커 영역에 의해 연결될 수 있다. 힌지 영역은 단일 폴리펩타이드 분자에서 인접한 가변 및/또는 불변 도메인 사이에 가요성 또는 반-가요성 연결을 생성하는 적어도 2개의(예를 들어, 5, 10, 15, 20, 40, 60개 이상의) 아미노산으로 구성될 수 있다. 일부 구현예에서, 힌지 영역은 글리신-세린 링커를 포함한다.

[0054] 더욱이, 본 개시내용의 항체의 항원 결합 단편은 (예를 들어, 이황화 결합(들)에 의해) 하나 이상의 단량체 VH 또는 VL 도메인과 및/또는 서로 비 공유 결합된 상기 열거된 가변 및 불변 도메인 입체형태 중 임의의 것의 동중 이량체 또는 이종 이량체(또는 다른 다량체)를 포함할 수 있다.

[0055] 전체 항체 분자와 마찬가지로, 항원 결합 단편은 단일 특이적 또는 다중특이적(예를 들어, 이중특이적)일 수 있다. 항체의 다중특이적 항원 결합 단편은 통상적으로 2개 이상의 상이한 가변 도메인을 포함할 것이며, 각각의 가변 도메인은 개별 항원에 또는 동일한 항원상의 상이한 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있다. 본 명세서에 개시된 예시적인 이중특이적 항체 형태를 포함하는 임의의 다중특이적 항체 형태는 당 업계에서 이용 가능한 통상적인 기법을 사용하여 본 개시내용의 항체의 항원 결합 단편과 관련하여 사용하기에 적합할 수 있다.

[0056] 본 개시내용의 특정 구현예에서, 본 개시내용의 항-PAR2 항체는 인간 항체이다. 용어 "인간 항체"는, 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 인간 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래한 가변 및 불변 영역을 갖는 항체를 포함하는 것으로 의도된다. 본 개시내용의 인간 항체는, 예를 들어 CDR, 및 일부 구현예에서, CDR3에 인간 생식계열 면역글로불린 서열에 의해 인코딩되지 않은 아미노산 잔기(예를 들어, 시험관내에서의 무작위 또는 부위 특이적 돌연변이유발 또는 생체내에서의 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나, 용어 "인간 항체"는, 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 또 다른 포유류 중, 예컨대 마우스의 생식계열로부터 유래한 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열에 이식된 항체를 포함하는 것으로 의도된다.

[0057] 본 개시내용의 항체는 일부 구현예에서, 재조합 인간 항체일 수 있다. 용어 "재조합 인간 항체"는, 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 재조합 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나, 단리된 모든 인간 항체, 예컨대 숙주 세포 내에 형질감염된 재조합 발현 벡터를 이용하여 발현된 항체(하기에서 추가로 기재됨), 재조합된 조합 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체(하기에서 추가로 기재됨), 인간 면역글로불린 유전자에 트랜스제닉된 동물(예를 들어, 마우스)로부터 단리된 항체(예를 들어, 문헌[Taylor et al.(1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295] 참조) 또는 다른 DNA 서열에 인간 면역글로불린 유전자 서열을 스플라이싱하는 단계를 포함하는 임의의 다른 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나, 단리된 항체를 포함하는 것으로 의도된다. 이러한 재조

합 인간 항체는 인간 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래한 가변 및 불변 영역을 갖는다. 특정 구현예에서, 그러나, 이러한 재조합 인간 항체는 시험관내 돌연변이 유발(또는, 인간 Ig 서열에 대해 트랜스제닉된 동물이 사용되는 경우, 생체내 체세포 돌연변이 유발)에 적용되며, 따라서 재조합 항체의 VH 및 VL 영역의 아미노산 서열은 인간 생식계열 VH 및 VL 서열로부터 유래되고 이와 관련되어 있지만, 생체내에서 인간 항체 생식계열 레퍼토리 내에 자연적으로 존재하지 않을 수 있는 서열이다.

[0058] 인간 항체는 힌지 이종성과 관련하여, 2가지 형태로 존재할 수 있다. 하나의 형태에서, 면역글로불린 분자는 이량체가 사슬간 중쇄 이황화 결합에 의해 함께 유지되는 대략 150 kDa 내지 160 kDa의 안정한 4개의 사슬 작제물을 포함한다. 제2 형태에서, 이량체는 사슬간 이황화 결합을 통해 연결되지 않으며, 공유 결합된 경쇄 및 중쇄(반-항체)로 구성된 약 75 kDa 내지 80 kDa의 분자가 형성된다. 이들 형태는 친화도 정제 후에도 분리하기가 매우 어렵다.

[0059] 다양한 온전한 IgG 이소형에서 제2 형태의 출현 빈도는 항체의 힌지 영역 이소형과 관련된 구조적 차이에 기인하지만 이에 제한되지 않는다. 인간 IgG₄ 힌지의 힌지 영역 내의 단일 아미노산 치환은 제2 형태(문헌[Angal et al.(1993) Molecular Immunology 30:105])의 출현을 인간 IgG₁ 힌지를 사용하여 통상적으로 관찰되는 수준으로 유의하게 감소시킬 수 있다. 본 개시내용은 힌지, CH2 또는 CH3 영역에 하나 이상의 돌연변이를 갖는 항체를 고려하며, 이는, 예를 들어 생성시 적절한 항체 형태의 생성을 개선하기 위해 적절할 수 있다.

[0060] 본 개시내용의 항체는 단리된 항체 또는 단리된 항원 결합 단편일 수 있다. "단리된 항체" 또는 "단리된 항원 결합 단편"은, 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 그의 자연 환경의 적어도 하나의 성분으로부터 확인되고, 분리되고/되거나, 회수된 항체 또는 항원 결합 단편을 의미한다. 예를 들어, 항체가 자연적으로 존재하거나 자연적으로 생성되는 조직 또는 세포 또는 유기체의 적어도 하나의 성분으로부터 분리되거나 제거된 항체 또는 항원 결합 단편이 본 개시내용의 목적을 위한 "단리된 항체" 또는 "단리된 항원 결합 단편"이다. 단리된 항체는 또한 재조합 세포내의 원 위치의 항체를 포함한다. 단리된 항체 또는 항원 결합 단편은 적어도 하나의 정제 또는 단리 단계에 적용된 항체 또는 항원 결합 단편이다. 특정 구현예에 따르면, 단리된 항체 또는 항원 결합 단편에는 다른 세포 물질 및/또는 화학 물질이 실질적으로 부재할 수 있다.

[0061] 본 명세서에 개시된 항-PAR2 항체 또는 항원 결합 단편은 항체가 유래된 해당 생식계열 서열과 비교하여, 중쇄 및 경쇄 가변 도메인의 프레임워크 및/또는 CDR 영역에 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입 및/또는 결실을 포함할 수 있다. 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 임의의 아미노산 서열로부터 유래된 항체 및 그의 항원 결합 단편을 포함하며, 하나 이상의 프레임워크 및/또는 CDR 영역 내의 하나 이상의 아미노산은 항체 또는 항원 결합 단편이 유래된 생식계열 서열의 해당 잔기(들) 또는 또 다른 인간 생식계열 서열의 해당 잔기(들) 또는 해당 생식계열 잔기(들)의 보존적 아미노산 치환에 돌연변이된다(이러한 서열 변화는 본 명세서에서 "생식계열 돌연변이"로 총칭됨). 당업자는 본 명세서에 개시된 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열로 출발하여, 하나 이상의 개별 생식계열 돌연변이 또는 이들의 조합을 포함하는 다양한 항체 및 항원 결합 단편을 용이하게 생성할 수 있다. 특정 구현예에서, VH 및/또는 VL 도메인 내의 모든 프레임워크 및/또는 CDR 잔기는 항체가 유래된 원래의 생식계열 서열에 존재하는 잔기로 다시 돌연변이된다. 다른 구현예에서, 특정 잔기, 예를 들어 FR1의 처음 8개의 아미노산 내 또는 FR4의 마지막 8개의 아미노산 내에 존재하는 돌연변이된 잔기, 또는 CDR1, CDR2 또는 CDR3 내에 존재하는 돌연변이된 잔기만이 원래의 생식계열 서열로 다시 돌연변이된다. 다른 구현예에서, 하나 이상의 프레임워크 및/또는 CDR 잔기(들)는 상이한 생식계열 서열(즉, 항체가 처음 유래된 생식계열 서열과 상이한 생식계열 서열)의 해당 잔기(들)로 돌연변이된다. 일부 구현예에서, VH 프레임워크 영역 1은 SEQ ID NO: 803의 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 프레임워크 영역 2는 SEQ ID NO: 804의 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 프레임워크 영역 3은 SEQ ID NO: 805의 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 프레임워크 영역 4는 SEQ ID NO: 806의 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VL 프레임워크 영역 1은 SEQ ID NO: 807의 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VL 프레임워크 영역 2는 SEQ ID NO: 808의 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VL 프레임워크 영역 3은 SEQ ID NO: 809의 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VL 프레임워크 영역 4는 SEQ ID NO: 810의 서열과 적어도 80%, 85%,

90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 프레임워크는 SEQ ID NO: 803 내지 806 중 어느 하나의 기준 서열과 비교하여, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 보존적 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, VL 프레임워크는 SEQ ID NO: 807 내지 810 중 어느 하나의 기준 서열과 비교하여, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 보존적 치환을 포함한다.

[0062] 추가로, 본 개시내용의 항체는 프레임워크 및/또는 CDR 영역 내에 2개 이상의 생식계열 돌연변이의 임의의 조합을 포함할 수 있고, 예를 들어, 특정 개별 잔기는 특정 생식계열 서열의 해당 잔기로 돌연변이되며, 원래의 생식계열 서열과 상이한 특성의 다른 잔기가 상이한 생식계열 서열의 해당 잔기로 돌연변이되거나, 유지된다. 획득된 경우, 하나 이상의 생식계열 돌연변이를 포함하는 항체 및 항원 결합 단편은 하나 이상의 적절한 특성, 예를 들어 개선된 결합 특이성, 증가된 결합 친화도, 개선되거나 증진된 길항적 또는 작용적 생물학적 특성(가능한 경우), 감소된 면역원성 등에 대해 용이하게 시험될 수 있다. 이러한 일반적 방법에서 획득된 항체 및 항원 결합 단편은 본 개시내용 내에 포괄된다.

[0063] 본 개시내용은 또한 하나 이상의 보존적 치환을 갖는 본 명세서에 개시된 VH, VL, 및/또는 CDR 아미노산 서열 중 임의의 것의 변이체를 포함하는 항-PAR2 항체를 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 VH, VL, 및/또는 CDR 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해, 예를 들어, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 보존적 아미노산 치환을 갖는 VH, VL, 및/또는 CDR 아미노산 서열을 갖는 항-PAR2 항체를 포함한다.

[0064] 용어 "에피토프"는 파라토프(paratope)로 공지된 항체 분자의 가변 영역에서 특이적 항원 결합 부위와 상호작용하는 항원 결정기를 지칭한다. 단일 항원은 하나 초과와 에피토프를 가질 수 있다. 따라서, 상이한 항체는 항원상의 상이한 영역에 결합할 수 있고, 상이한 생물학적 효과를 가질 수 있다. 에피토프는 입체형태적이거나 선형일 수 있다. 입체형태적 에피토프는 선형 폴리펩타이드 사슬의 상이한 절편으로부터 공간적으로 병치된 아미노산에 의해 생성된다. 선형 에피토프는 폴리펩타이드 사슬에서 인접한 아미노산 잔기에 의해 생성된 것이다. 특정 상황에서, 에피토프는 항원상의 당류, 포스포릴기 또는 술폰닐기의 모이어티를 포함할 수 있다.

[0065] 본 개시내용의 임의의 항체 또는 항원 결합 단편의 임의의 부분이, 예를 들어 에피토프 태그, PEG 모이어티 또는 모이어티들 등에 의해 유사하게 변형될 수 있음에 유의해야 한다. 더욱이, 항체 또는 항원 결합 단편은 하나 초과와 에피토프 태그, 예컨대 2개의 에피토프 태그를 포함할 수 있거나, 0개의 에피토프 태그를 포함할 수 있다.

[0066] 핵산 또는 그의 단편을 지칭하는 경우, 용어 "실질적인 동일성" 또는 "실질적으로 동일한"은 적절한 뉴클레오타이드 삽입 또는 결실을 갖도록 또 다른 핵산(또는 그의 상보성 가닥)과 최적으로 정렬하는 경우, 하기에 논의되는 바와 같이, FASTA, BLAST 또는 Gap과 같은 임의의 잘 공지된 서열 동일성 알고리즘에 의해 측정되는 바와 같이, 뉴클레오타이드 염기의 적어도 약 95%, 및 더욱 바람직하게는 적어도 약 96%, 97%, 98% 또는 99%의 뉴클레오타이드 서열이 동일한 것을 나타낸다. 기준 핵산 분자와 실질적인 동일성을 갖는 핵산 분자는 특정 경우에 기준 핵산 분자에 의해 인코딩된 폴리펩타이드와 동일하거나 실질적으로 유사한 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 인코딩할 수 있다.

[0067] 서열 동일성으로도 지칭되는 폴리펩타이드에 대한 서열 유사성은 통상적으로 서열 분석 소프트웨어를 사용하여 측정된다. 단백질 분석 소프트웨어는 보존적 아미노산 치환을 포함하여 다양한 치환, 결실 및 다른 변형에 지정된 유사성 측정치를 사용하여 유사한 서열을 매칭시킨다. 예를 들어, GCG 소프트웨어에는 Gap 및 Bestfit과 같은 프로그램이 포함되어 있으며, 이는 야생형 단백질 및 그의 돌연변이 사이 또는 상이한 종류의 유기체로부터의 상동성 폴리펩타이드와 같은 밀접하게 연관되어 있는 폴리펩타이드 사이의 서열 상동성 또는 서열 동일성을 결정하는 디폴트 매개변수와 함께 사용될 수 있다. 예를 들어, GCG 버전 6.1을 참조한다. 폴리펩타이드 서열은 또한 GCG 버전 6.1의 프로그램인 디폴트 또는 권장 매개변수를 사용하는 FASTA를 사용하여 비교될 수 있다. FASTA(예를 들어, FASTA2 및 FASTA3)는 질의 및 검색 서열 사이에서 최대 중첩 영역의 정렬 및 서열 동일성 퍼센트를 제공한다(문헌[Pearson(2000) supra]). 본 개시내용의 서열을 상이한 유기체로부터의 다수의 서열을 포함하는 데이터베이스와 비교하는 경우의 또 다른 바람직한 알고리즘은 디폴트 매개변수를 사용하는 컴퓨터 프로그램 BLAST, 특히 BLASTP 또는 TBLASTN이다. 예를 들어, 문헌[Altschul et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410 and Altschul et al. (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-402]을 참조한다. 일부 구현예에서, 서열은 EMBL Needle 쌍 서열 정렬을 사용하여 비교된다.

[0068] 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 항원 결합 단편이다. 일부 구현예에서, 항원 결합 단편은 scFv이다. 일부 구현예에서, 항원 결합 단편은 Fab'이다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 항체이다. 일부 구현예에서, 항체는 단일클론 항체이다.

- [0069] 단일클론 항체가 개발됨에 따라, 항체가 약제학적 제제로서 유용하고 관심의 대상이 되었다. 단일클론 항체는 배양에서 연속 세포주에 의해 항체 분자를 생성하는 임의의 방법을 사용하여 생성된다. 단일클론 항체를 제조하기에 적합한 방법의 예는 문헌[Kohler et al. (1975, Nature 256:495-497)]의 하이브리도마 방법 및 인간 B-세포 하이브리도마 방법(문헌[Kozbor, 1984, J. Immunol. 133:3001; and Brodeur et al., 1987, Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, (Marcel Dekker, Inc., New York), pp. 51-63])을 포함한다. 많은 경우에, 하이브리도마는 쥐과동물 또는 설치류 유래의 초기 항체를 생성하기 위해 사용된다. 예컨대 설치류 변이체, 키메라 항체, 인간화 항체 등을 생성하기 위해 재조합 기술을 사용하여 초기 항체를 변형시킬 수 있다. 초기 항체를 생성하기 위한 다른 방법이 존재하며, 이러한 방법은 당 업계에 공지되어 있다. 그러나, 초기 항체 또는 심지어 초기 항체의 변이체를 생성하기 위해 사용된 방법에 관계없이, 그 후 비 인간 유래의 임의의 지정 항체는 그의 인간화를 증가시키기 위해 변형될 수 있다.
- [0070] 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 조합 라이브러리를 사용하여 적절한 활성 또는 활성들을 갖는 항체를 스크리닝함으로써 제조될 수 있다. 예를 들어, 파지 디스플레이 라이브러리를 생성하고, 적절한 결합 특성을 갖는 항체에 대해 이러한 라이브러리를 스크리닝하는 다양한 방법이 당 업계에 공지되어 있다. 이러한 방법은 일반적으로 문헌[Hoogenboom et al. in Methods in Molecular Biology 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, 2001)]에 기재되어 있다. 예를 들어, 대상 항체를 생성하는 한 가지 방법은 문헌[Lee et al., J. Mol. Biol.(2004), 340(5):1073-93]에 기재되어 있는 바와 같은 파지 항체 라이브러리의 사용에 의한다.
- [0071] 원칙적으로, 합성 항체 클론은 파지 코팅 단백질에 융합된 항체 가변 영역(Fv)의 다양한 단편을 디스플레이하는 파지를 포함하는 파지 라이브러리를 스크리닝함으로써 선택된다. 이러한 파지 라이브러리를 적절한 항원에 대한 친화도 크로마토그래피에 의해 패닝(panning)한다. 적절한 항원에 결합할 수 있는 Fv 단편을 발현하는 클론을 항원에 흡착시켜, 라이브러리의 비 결합 클론으로부터 분리한다. 이어서, 결합 클론을 항원으로부터 용리시키고, 추가의 사이클의 항원 흡착/용리에 의해 추가로 농축시킬 수 있다. 본 개시내용의 임의의 항체는 대상 파지 클론을 선택하기 위한 적합한 항원 스크리닝 절차를 설계한 후, 문헌[Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991), vols. 1-3]에 기재된 적합한 불변 영역(Fc) 서열 및 대상 파지 클론으로부터의 Fv 서열을 사용하여 전장 항체 클론을 작제함으로써 획득될 수 있다. 진단, 치료 또는 연구 목적에 관계없이, 비 인간 항체의 인간화를 증가시켜, 인간 대상체 및 세포에서 사용하기에 더욱 적합하도록 하는 것이 유리할 수 있다. 치료제로서 사용하기 위해 항체를 변형시킬 수 있다. 이러한 항체(항체 단편 포함)의 예에는 키메라 항체, 인간화 항체 및 완전한 인간 항체가 포함된다. 키메라 항체, 인간화 항체 및 인간 항체의 생성을 위한 다수의 방법이 당 업계에 존재한다. 본 개시내용의 맥락에서, VH 도메인 또는 VL 도메인 중 적어도 하나가 인간화된 경우, 항체는 인간화된 것으로 여겨진다. 더욱이, VH 또는 VL 도메인은 모체 비 인간(예를 들어, 쥐과동물) 항체에 비해 FR 영역 중 적어도 하나의 적어도 일부의 아미노산 서열이 변형되어, 해당 부분의 아미노산 서열이 인간 항체 또는 인간 공통 서열에 상응하게 된 경우, 인간화된 것이다. 특정 구현예에서, VH 도메인의 적어도 1, 2, 3 또는 4개의 FR 영역 및/또는 VL 도메인의 적어도 1, 2, 3 또는 4개의 FR 영역을 (전체적으로 또는 부분적으로) 변형시켜, 그의 서열이 인간 서열과 더 밀접하게 연관되도록 하였다. 임의의 상기 특정 구현예에서, 인간화 항체 단편은 인간 또는 비 인간 경쇄 및/또는 중쇄 불변 영역과 관련하여 제공될 수 있다(예를 들어, CL 및 하나 이상의 CH1, 힌지, CH2, 및/또는 CH3 도메인 포함). 특정 구현예에서, 본 개시내용의 인간화 항체 또는 항원 결합 단편은 존재하는 경우 인간 경쇄 및/또는 중쇄 불변 도메인과 관련하여 제공된다. 본 명세서에 기재된 인간화된 경쇄 가변 도메인 및/또는 중쇄 가변 도메인 중 임의의 것을 조합하는 항체 및 항체 결합 단편이 본 개시내용의 항체 및 항원 결합 단편의 예이다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 인간화된 것이다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 키메라이다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 인간이다.
- [0072] 본 개시내용의 특정 구현예에 따르면, 예를 들어 중성 pH와 비교하여 산성 pH에서 FcRn 수용체에 대한 항체 결합을 증진시키거나 감소시키는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 Fc 도메인을 포함하는 항-PAR2 항체가 제공된다. 예를 들어, 본 개시내용은 Fc 도메인의 CH2 또는 CH3 영역에서 돌연변이를 포함하는 항-PAR2 항체를 포함하고, 돌연변이(들)는 산성 환경(예를 들어, pH가 약 5.5 내지 약 6.0의 범위인 엔도솜 내)에서 FcRn에 대한 Fc 도메인의 친화도를 증가시킨다. 이러한 돌연변이는 동물에 투여되는 경우 항체의 혈청 반감기를 증가시킬 수 있다. 이러한 Fc 변형의 비 제한 예는, 예를 들어, 위치 250(예를 들어, E 또는 Q); 250 및 428(예를 들어, L 또는 F); 252(예를 들어, L/Y/F/W 또는 T), 254(예를 들어, S 또는 T), 및 256(예를 들어, S/R/Q/E/D 또는 T)에서의 변형; 또는 위치 428 및/또는 433(예를 들어, H/L/R/S/P/Q 또는 K) 및/또는 434(예를 들어, H/F 또는 Y)

에서의 변형; 또는 위치 250 및/또는 428에서의 변형; 또는 위치 307 또는 308(예를 들어, 308F, V308F), 및 434에서의 변형을 포함한다. 일 구현예에서, 변형은 428L(예를 들어, M428L) 및 434S(예를 들어, N434S) 변형; 428L, 259I(예를 들어, V259I), 및 308F(예를 들어, V308F) 변형; 433K(예를 들어, H433K) 및 434(예를 들어, 434Y) 변형; 252, 254, 및 256(예를 들어, 252Y, 254T, 및 256E) 변형; 250Q 및 428L 변형(예를 들어, T250Q 및 M428L); 및 307 및/또는 308 변형(예를 들어, 308F 또는 308P)을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 변형은 265A(예를 들어, D265A) 및/또는 297A(예를 들어, D297A) 변형을 포함한다. 전술한 Fc 도메인 돌연변이 및 본 명세서에 개시된 항체 가변 도메인 내의 다른 돌연변이의 모든 가능한 조합이 본 개시내용의 범위 내에서 고려된다. 일부 구현예에서, 항체는 삼중 돌연변이 L234F/L235E/P331S("TM")를 포함한다. TM은 인간 C1q, CD64, CD32A 및 CD16에 대한 인간 IgG₁ 분자의 결합 활성을 크게 감소시킨다. 예를 들어, 문헌[Oganesyan et al., Acta Crystallogr D Biol Crystallogr. 64:700-704(2008)]을 참조한다. 반감기가 증가된 항체는 또한 Fc와 FcRn 수용체 사이의 상호작용에 관여하는 것으로 확인된 아미노산 잔기를 변형시킴으로써 생성될 수 있다. 예를 들어, 인간 면역글로불린 G(IgG) 분자의 CH2 도메인으로의 삼중 돌연변이 M252Y/S254T/T256E('YTE')의 도입은 인간 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 대한 그의 결합의 증가를 유발한다. 그 전문이 본 명세서에 참조로 포함되는 미국 특허 제 7,083,784호를 참조한다. 일부 구현예에서, 항체는 YTE 변형을 포함한다.

[0073] 본 개시내용의 특정 구현예에 따라, VH 및/또는 VL 도메인에, 예를 들어 중성 pH와 비교하여 산성 pH에서 PAR2에 대한 항체 결합을 증진시키거나 감소시키는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 항-PAR2 항체가 제공된다. 예를 들어, 본 개시내용은 VH 도메인의 CDR2(SEQ ID NO: 4) 또는 CDR3(SEQ ID NO: 5) 영역 및/또는 VL 도메인의 CDR3(SEQ ID NO: 10)에 돌연변이를 포함하는 항-PAR2 항체를 포함하며, 돌연변이(들)는 하나 이상의 아미노산을 히스티딘으로 대체하고, 산성 환경(예를 들어, pH가 약 5.5 내지 약 6.0의 범위인 엔도솜 내)에서 VH 및/또는 VL 도메인의 PAR2에 대한 친화도를 감소시킨다. 이러한 돌연변이는 동물에 투여되는 경우, 항체의 혈청 반감기를 증가시킬 수 있다. 이러한 VH 변형의 비 제한적인 예는, 예를 들어, CDR2(SEQ ID NO: 4)의 아미노산 위치 4, 5, 7, 8, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 및 17 및 CDR3(SEQ ID NO: 5)의 1, 2, 4, 5, 및 7에서 변형을 포함한다. 이러한 VL 변형의 비 제한 예는, 예를 들어, CDR3(SEQ ID NO: 10)의 위치 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 및 14에서의 변형을 포함한다. 또 다른 구현예에서, VH는 CDR2(SEQ ID NO: 4)의 위치 5, 8, 12, 16, 및 17 및 CDR3(SEQ ID NO: 5)의 위치 2 및 3에서 변형을 포함한다. 전술한 VH 및 VL 도메인 돌연변이 및 본 명세서에 개시된 Fc 도메인 내의 다른 돌연변이의 모든 가능한 조합이 본 개시내용의 범위 내에서 고려된다.

[0074] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 제공하고, VH는 i) SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1; ii) SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 가지나, 히스티딘이 선택적으로 SEQ ID NO: 4의 위치 1 내지 17(예를 들어, 위치 4, 5 및 7 내지 17)에 상응하는 아미노산 위치 중 어느 하나 이상에 존재하는 VH-CDR2; 및 iii) SEQ ID NO: 5의 아미노산 서열을 가지나, 히스티딘이 선택적으로 SEQ ID NO: 5의 위치 1 내지 8에 상응하는 아미노산 위치 중 어느 하나 이상에 존재하는 VH-CDR3을 포함하고; VL은 i) SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR1; ii) SEQ ID NO: 9의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR2; 및 iii) SEQ ID NO: 10의 아미노산 서열을 가지나, 히스티딘이 선택적으로 SEQ ID NO: 10의 위치 1 내지 14에 상응하는 아미노산 위치 중 어느 하나 이상에 존재하는 VL-CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, VH는 i) SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1, ii) SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2, iii) SEQ ID NO: 5의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3을 포함하고, VL은 i) SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR1, ii) SEQ ID NO: 9의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR2, iii) SEQ ID NO: 10의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 그의 항원 단편은 SEQ ID NO: 4의 위치 7, 8, 12, 15, 16, 또는 17 중 어느 하나 이상에 상응하는 아미노산 위치에 히스티딘을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체 또는 그의 항원 단편은 SEQ ID NO: 5의 위치 2 또는 3 중 어느 하나 이상에 상응하는 아미노산 위치에 히스티딘을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체 또는 그의 항원 단편은 SEQ ID NO: 10의 위치 1, 5, 6, 또는 14 중 어느 하나 이상에 상응하는 아미노산 위치에 히스티딘을 갖는다. 일부 구현예에서, 히스티딘은 SEQ ID NO: 4의 위치 5, 8, 12, 16, 및 17에 상응하는 아미노산 위치에 존재하고; 히스티딘은 SEQ ID NO: 5의 위치 2 및 3에 상응하는 아미노산 위치에 존재한다. 일부 구현예에서, VH-CDR2는 SEQ ID NO: 4, 14, 24, 34, 44, 54, 64, 74, 84, 94, 104, 114, 124, 134, 144, 154, 164, 174, 184, 194, 204, 214, 224, 234, 244, 254, 264, 274, 284, 294, 304, 314, 324, 334, 344, 354, 364, 374, 384, 394, 404, 414, 424, 434, 444, 454, 464, 474, 484, 494, 504, 514, 524, 534, 544, 554, 564, 574, 584, 594, 604, 614, 624, 634, 644, 654, 664, 674, 684, 694, 704, 714, 724, 734, 744, 754, 764, 774, 784, 794, 및 811 내지 818로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH-CDR3은 SEQ ID NO: 5, 15, 25, 35, 45, 55, 65, 75, 85, 95, 105, 115, 125, 135, 145, 155, 165, 175, 185, 195, 205, 215, 225, 235, 245, 255, 265, 275, 285, 295,

305, 315, 325, 335, 345, 355, 365, 375, 385, 395, 405, 415, 425, 435, 445, 455, 465, 475, 485, 495, 505, 515, 525, 535, 545, 555, 565, 575, 585, 595, 605, 615, 625, 635, 645, 655, 665, 675, 685, 695, 705, 715, 725, 735, 745, 755, 765, 775, 785, 795, 및 819 내지 820으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VL-CDR3은 SEQ ID NO: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790 및 800으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH-CDR2는 SEQ ID NO: 14에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고; VH-CDR3은 SEQ ID NO: 15에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고, VL-CDR3은 SEQ ID NO: 20에 상응하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH-CDR2는 SEQ ID NO: 811에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고; VH-CDR3은 SEQ ID NO: 819에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고, VL-CDR3은 SEQ ID NO: 10 또는 20에 상응하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH-CDR2는 SEQ ID NO: 814에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고; VH-CDR3은 SEQ ID NO: 820에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고, VL-CDR3은 SEQ ID NO: 10 또는 20에 상응하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH-CDR2는 SEQ ID NO: 816에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고; VH-CDR3은 SEQ ID NO: 15에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고, VL-CDR3은 SEQ ID NO: 10 또는 20에 상응하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH-CDR2는 SEQ ID NO: 818에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고; VH-CDR3은 SEQ ID NO: 15에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고, VL-CDR3은 SEQ ID NO: 10 또는 20에 상응하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH는 각각 SEQ ID NO: 803 내지 806과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, VL은 각각 SEQ ID NO: 807 내지 810과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, VH는 SEQ ID NO: 2, 12, 22, 32, 42, 52, 62, 72, 82, 92, 102, 112, 122, 132, 142, 152, 162, 172, 182, 192, 202, 212, 222, 232, 242, 252, 262, 272, 282, 292, 302, 312, 322, 332, 342, 352, 362, 372, 382, 392, 402, 412, 422, 432, 442, 452, 462, 472, 482, 492, 502, 512, 522, 532, 542, 552, 562, 572, 582, 592, 602, 612, 622, 632, 642, 652, 662, 672, 682, 692, 702, 712, 722, 732, 742, 752, 762, 772, 782, 및 792로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열 중 임의의 것과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VL은 SEQ ID NO: 7, 17, 27, 37, 47, 57, 67, 77, 87, 97, 107, 117, 127, 137, 147, 157, 167, 177, 187, 197, 207, 217, 227, 237, 247, 257, 267, 277, 287, 297, 307, 317, 327, 337, 347, 357, 367, 377, 387, 397, 407, 417, 427, 437, 447, 457, 467, 477, 487, 497, 507, 517, 527, 537, 547, 557, 567, 577, 587, 597, 607, 617, 627, 637, 647, 657, 667, 677, 687, 697, 707, 717, 727, 737, 747, 757, 767, 777, 787, 및 797로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열 중 임의의 것과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH는 SEQ ID NO: 12에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 17에 상응하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH는 SEQ ID NO: 821에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 7 또는 17에 상응하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH는 SEQ ID NO: 824에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 7 또는 17에 상응하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH는 SEQ ID NO: 827에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 7 또는 17에 상응하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH는 SEQ ID NO: 831에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 7 또는 17에 상응하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0075] 본 개시내용은 또한 키메라 중쇄 불변(CH) 영역을 포함하는 항-PAR2 항체를 포함하며, 키메라 CH 영역은 하나 초과면역글로불린 이소형의 CH 영역으로부터 유래된 절편을 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용의 항체는 인간 IgG₁, 인간 IgG₂ 또는 인간 IgG₄ 분자로부터 유래된 CH2 도메인의 일부 또는 전부와 인간 IgG₁, 인간 IgG₂ 또는 인간 IgG₄ 분자로부터 유래된 CH3 도메인의 일부 또는 전부의 조합을 포함하는 키메라 CH 영역을 포함할 수 있다. 특정 구현예에 따르면, 본 개시내용의 항체는 키메라 힌지 영역을 갖는 키메라 CH 영역을 포함한다. 예를 들어, 키메라 힌지는 인간 IgG₁, 인간 IgG₂ 또는 인간 IgG₄ 힌지 영역으로부터 유래된 "상부 힌지" 아미노산 서열(EU 넘버링에 따른 위치 216 내지 227의 아미노산 잔기)과 인간 IgG₁, 인간 IgG₂ 또는 인간 IgG₄ 힌지 영역으로부터 유래된 "하부 힌지" 서열(EU 넘버링에 따른 위치 228 내지 236의 아미노산 잔기)의 조합을 포함할 수 있다.

- [0076] 특정 구현예에 따르면, 키메라 힌지 영역은 인간 IgG₁ 또는 인간 IgG₄ 상부 힌지로부터 유래한 아미노산 잔기 및 인간 IgG₂ 하부 힌지로부터 유래한 아미노산 잔기를 포함한다. 본 명세서에 기재된 바와 같은 키메라 CH 영역을 포함하는 항체는 특정 구현예에서, 항체의 치료적 또는 약동학적 특성에 악영향을 주지 않으면서 변형된 Fc 이펙터 기능을 나타낼 수 있다. (예를 들어, US 2015-0203591 A1 참조).
- [0077] 본 개시내용은 PAR2의 하나 이상의 아미노산과 상호작용하는 항-PAR2 항체 또는 항원 결합 단편을 포함한다. 항체가 결합하는 에피토프는 PAR2의 3개 이상(예를 들어, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상)의 아미노산의 단일 인접 서열로 구성될 수 있다. 대안적으로, 에피토프는 PAR2의 복수의 비 인접 아미노산(또는 아미노산 서열)으로 구성될 수 있다.
- [0078] 항체가 폴리펩타이드 또는 단백질 내에서 "하나 이상의 아미노산과 상호작용"하는지를 결정하기 위해 당업자에게 공지된 다양한 기법이 사용될 수 있다. 예시적인 기법에는, 예를 들어 Antibodies에 기재된 것과 같은 통상적인 교차 차단 분석, Harlow 및 Lane(Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harb., NY), 알라닌 스캐닝 돌연변이 분석, 펩타이드 블롯 분석(문헌[Reineke, 2004, Methods Mol Biol 248:443-463]), 및 펩타이드 절단 분석을 포함한다. 추가로, 항원의 에피토프 절단, 에피토프 추출 및 화학적 변형과 같은 방법이 사용될 수 있다(문헌[Tomer, 2000, Protein Science 9:487-496]). 항체가 상호작용하는 폴리펩타이드 내의 아미노산을 확인하기 위해 사용될 수 있는 또 다른 방법은 질량 분광분석에 의해 검출되는 수소/중수소 교환이다. 일반적으로, 수소/중수소 교환 방법은 대상 단백질을 중수소 표지한 후, 항체를 중수소 표지된 단백질에 결합시키는 단계를 포함한다. 다음으로, 단백질/항체 복합체를 물로 옮겨서, 항체(중수소 표지가 유지됨)에 의해 보호된 잔기를 제외한 모든 잔기에서 수소-중수소 교환이 이루어지도록 한다. 항체의 해리 후, 표적 단백질을 프로테아제 절단 및 질량 분광분석에 적용함으로써, 항체가 상호작용하는 특정 아미노산에 해당하는 중수소 표지된 잔기를 노출시킨다. 예를 들어, 문헌[Ehring(1999) Analytical Biochemistry 267(2):252-259; Engen and Smith(2001) Anal. Chem. 73:256A-265A]을 참조한다.
- [0079] 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 임의의 항체 또는 항원 결합 단편(예를 들어, SEQ ID NO: 12 및 17의 아미노산 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편)과 동일한 에피토프에 결합하는 항-PAR2 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 추가로 포함한다. 마찬가지로, 본 개시내용은 또한 PAR2에 결합하기 위해 본 명세서에 기재된 임의의 항체 또는 항원 결합 단편(예를 들어, SEQ ID NO: 12 및 17의 아미노산 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편)과 경쟁하는 항-PAR2 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다. 당업자는 당 업계에 공지되고 본 명세서에 예시된 통상적인 방법을 사용하여 항체가 기준 항-PAR2 항체와 동일한 에피토프에 결합하는지 또는 결합하기 위해 경쟁하는지를 용이하게 결정할 수 있다. 예를 들어, 시험 항체가 본 개시내용의 기준 항-PAR2 항체와 동일한 에피토프에 결합하는지를 결정하기 위해, 기준 항체를 PAR2 단백질에 결합시킨다. 다음으로, PAR2 분자에 결합하는 시험 항체의 능력을 평가한다. 시험 항체가 기준 항-PAR2 항체와의 포화 결합 후에 PAR2에 결합할 수 있다면, 시험 항체는 기준 항-PAR2 항체와 상이한 에피토프에 결합하는 것으로 결론내릴 수 있다. 한편, 시험 항체가 기준 항-PAR2 항체와의 포화 결합 후에 PAR2 분자에 결합할 수 없다면, 그 후 시험 항체는 본 개시내용의 기준 항-PAR2 항체에 의해 결합된 에피토프와 동일한 에피토프에 결합할 수 있다. 이어서, 추가의 통상적인 실험(예를 들어, 펩타이드 돌연변이 및 결합 분석)을 수행하여, 관찰된 시험 항체의 결합의 부재가 실제로 기준 항체와 동일한 에피토프에 대한 결합에 의한 것인지 또는 관찰된 시험 항체의 결합의 부재의 원인이 입체적 차단(또는 다른 현상)인지를 확인할 수 있다. 이러한 종류의 실험은 ELISA, RIA, Biacore, 유동 세포 계측 또는 당 업계에서 이용 가능한 임의의 다른 정량적 또는 정성적 항체-결합 분석법을 사용하여 수행될 수 있다. 본 개시내용의 특정 구현예에 따르면, 경쟁적 결합 분석에 의해 측정되는 바와 같이, 예를 들어 1, 5, 10, 20 또는 100배 과량의 하나의 항체가 다른 항체의 결합을 적어도 50%, 그러나 바람직하게는 75%, 90% 또는 심지어 99%만큼 억제하는 경우, 두 항체는 동일한(또는 중첩되는) 에피토프에 결합한다(예를 들어, 문헌[Junghans et al., Cancer Res. 1990:50:1495-1502] 참조).
- [0080] 대안적으로, 하나의 항체의 결합을 감소시키거나 제거하는 항원의 본질적으로 모든 아미노산 돌연변이가 다른 항체의 결합을 감소시키거나 제거하는 경우, 2개의 항체는 동일한 에피토프에 결합하는 것으로 여겨진다. 하나의 항체의 결합을 감소시키거나 제거하는 아미노산 돌연변이의 하위세트만이 다른 항체의 결합을 감소시키거나 제거하는 경우, 2개의 항체는 "중첩되는 에피토프"를 갖는 것으로 여겨진다.
- [0081] 항체가 기준 항-PAR2 항체와의 결합을 위해 경쟁(또는 결합을 위해 교차 경쟁)하는지를 결정하기 위해, 상기 기재된 결합 방법을 2가지 방향으로 수행한다: 제1 방향에서, 기준 항체를 포화 조건 하에서 PAR2 단백질에 결합시킨 후, 시험 항체와 PAR2 분자의 결합을 평가한다. 제2 방향에서, 시험 항체를 포화 조건 하에서 PAR2 분자에

결합시킨 후, 기준 항체와 PAR2 분자의 결합을 평가한다. 두 방향 모두에서, 제1(포화) 항체만이 PAR2 분자에 결합할 수 있는 경우, 시험 항체 및 기준 항체가 PAR2와의 결합을 위해 경쟁한다고 결론내린다. 당업자가 이해할 것인 바와 같이, 기준 항체와의 결합을 위해 경쟁하는 항체는 반드시 기준 항체와 동일한 에피토프에 결합할 필요는 없지만, 중첩되거나 인접한 에피토프에 결합함으로써 기준 항체의 결합을 입체적으로 차단할 수 있다.

[0082] 완전한 인간 단일클론 항체를 포함하는 단일클론 항체를 생성하는 방법은 당 업계에 공지되어 있다. 인간 PAR2에 특이적으로 결합하는 인간 항체를 제조하기 위해 이러한 공지된 임의의 방법이 본 개시내용과 관련하여 사용될 수 있다.

[0083] 예를 들어, VELOCIMMUNE™ 기술, 또는 완전한 인간 단일클론 항체를 생성하기 위한 임의의 다른 공지된 방법을 사용하여, 인간 가변 영역 및 마우스 불변 영역을 갖는 PAR2에 대한 고친화도의 키메라 항체를 초기에 단리한다. 하기 실험 섹션에서와 같이, 항체를 친화도, 선택성, 에피토프 등을 포함하여 적절한 특성에 대해 특성화하고 선택한다. 필요한 경우, 완전한 인간 항-PAR2 항체를 생성하기 위해, 마우스 불변 영역을 적절한 인간 불변 영역, 예를 들어 야생형 또는 변형된 IgG₁ 또는 IgG₄로 대체한다. 선택된 불변 영역은 특정 용도에 따라 상이할 수 있지만, 높은 친화도의 항원 결합 및 표적 특이성 특성은 가변 영역에 존재한다. 특정 경우에는, 완전한 인간 항-PAR2 항체를 항원-양성 B 세포로부터 직접 단리한다.

[0084] 본 개시내용의 항-PAR2 항체 및 항체 단편은, 기재된 항체의 것과 상이할 수 있지만, PAR2(예를 들어, SEQ ID NO: 801) 또는 더욱 구체적으로는 일부 구현예에서, PAR2 테더링된 리간드(예를 들어, SEQ ID NO: 802)에 결합하는 능력을 보유하는 아미노산 서열을 갖는 단백질을 포함한다. 이러한 변이체 항체 및 항체 단편은 모체 서열과 비교하여, 아미노산의 하나 이상의 첨가, 결실 또는 치환을 포함하지만, 기재된 항체의 것과 실질적으로 균등한 생물학적 활성을 나타낸다. 마찬가지로, 본 개시내용의 항-PAR2 항체-인코딩 DNA 서열은, 개시된 서열과 비교하여, 뉴클레오타이드의 하나 이상의 첨가, 결실 또는 치환을 포함하지만, 본 개시내용의 항-PAR2 항체 또는 항체 단편에 필수적으로 생물학적으로 균등한 항-PAR2 항체 또는 항체 단편을 인코딩하는 서열을 포함한다. 이러한 변이체 아미노산 및 DNA 서열의 예는 상기에 논의되어 있다.

[0085] 2개의 항체 또는 항원 결합 단편은, 예를 들어, 유사한 실험 조건 하에서 동일한 물 투여량의 단일 투여 또는 다회 투여로 투여되는 경우, 흡수 속도 및 정도가 유의한 차이를 나타내지 않는 약제학적 균등물 또는 약제학적 대안인 경우 생물학적 균등물로 여겨진다. 일부 항체 또는 항원 결합 단편은 흡수 정도는 균등하지만, 흡수 속도는 균등하지 않은 경우, 균등물 또는 약제학적 대안으로 여겨지지만, 흡수 속도의 차이가 의도적이고, 표지시 반영되고, 예를 들어 만성 사용시 효과적인 신체 약물 농도의 달성에 필수적이지 않으며, 연구된 특정 약물 산물에 대해 의학적으로 중요하지 않은 것으로 여겨지므로, 여전히 생물학적 균등물로 여겨질 수 있다.

[0086] 일부 구현예에서, 2개의 항체 또는 항원 결합 단편은 이들의 안전성, 순도 및 역가에 임상적으로 의미있는 차이가 없는 경우 생물학적 균등물이다.

[0087] 일부 구현예에서, 환자가, 교체되지 않는 지속적 요법과 비교하여, 면역원성의 임상적으로 유의한 변화를 포함하여, 부작용의 위험의 예상되는 증가 또는 효과의 감소 없이 기준 산물과 생물학적 산물 사이에서 1회 이상 교체될 수 있는 경우, 2개의 항체 또는 항원 결합 단편은 생물학적 균등물이다.

[0088] 일부 구현예에서, 2개의 항체 또는 항원 결합 단편은 이들이 사용 조건 또는 조건들에 대한 공통 작용 메커니즘 또는 메커니즘들에 의해 이러한 메커니즘이 공지된 정도까지 둘 모두 작용하는 경우, 생물학적 균등물이다.

[0089] 생물학적 균등성은 생체내 및 시험관내 방법에 의해 입증될 수 있다. 생물학적 균등성 척도는, 예를 들어 (a) 혈액, 혈장, 혈청 또는 다른 생물학적 유체 중의 항체 또는 그의 대사 산물의 농도가 시간의 함수로서 측정되는 인간 또는 다른 포유류에서의 생체내 시험; (b) 인간 생체내 생체 이용률 데이터로부터 합리적으로 예측되고, 그와 상관관계가 있는 시험관내 시험; (c) 항체(또는 그의 표적)의 적절한 급성 약리학적 효과가 시간의 함수로서 측정되는 인간 또는 다른 포유류에서의 생체내 시험; 및 (d) 항체의 안전성, 역가 또는 생체 이용률 또는 생물학적 균등성을 확립하는 잘 제어된 임상 시험을 포함한다.

[0090] 본 개시내용의 항-PAR2 항체의 생물학적으로 균등한 변이체는, 예를 들어 생물학적 활성에 필요하지 않은 말단 또는 내부 잔기 또는 서열을 결실시키거나, 잔기 또는 서열의 다양한 치환을 수행함으로써 작제될 수 있다. 예를 들어, 생물학적 활성에 필수적이지 않은 시스테인 잔기는 재생시 불필요하거나 부정확한 분자내 이황화 가교의 형성을 방지하기 위해, 다른 아미노산으로 대체되거나, 결실될 수 있다. 다른 맥락에서, 생물학적으로 균등한 항체 또는 항원 결합 단편은 항체 또는 항원 결합 단편의 글리코실화 특성을 변형시키는 아미노산 변화, 예

를 들어 글리코실화를 폐지하거나 제거하는 돌연변이를 포함하는 항-PAR2 항체 변이체를 포함할 수 있다.

[0091] 특정 구현예에 따르면, 본 개시내용은 인간 PAR2에는 결합하지만, 다른 종으로부터의 PAR2에는 결합하지 않는 항-PAR2 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다. 본 개시내용은 또한 인간 PAR2 및 하나 이상의 비 인간 종으로부터의 PAR2에 결합하는 항-PAR2 항체를 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용의 항-PAR2 항체는 인간 PAR2에 결합할 수 있고, 마우스, 랫트, 기니아피그, 햄스터, 저빌(gerbil), 돼지, 고양이, 개, 토끼, 염소, 양, 소, 말, 낙타, 사이노물거스 원숭이, 마모셋, 붉은털 원숭이 또는 침팬지 PAR2 중 하나 이상에 결합할 수 있거나, 경우에 따라 결합하지 않을 수 있다. 특정 구현예에 따르면, 항체 또는 항원 결합 단편은 인간 A549 세포, 랫트 KNRK 세포, 사이노물거스 원숭이 CYNOM-K1 세포 또는 마우스 LL/2 세포에서 PAR2에 결합한다.

[0092] 본 개시내용은 치료 모이어티("면역접합체"), 예컨대 세포독소, 화학요법제, 면역억제제 또는 방사성 동위원소에 접합된 항-PAR2 단일클론 항체를 포함한다. 면역접합체를 형성하기 위한 적합한 세포독성제 및 화학요법제의 예는 당 업계에 공지되어 있다(예를 들어, WO 05/103081 참조).

[0093] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항체는 단일 특이적, 이중특이적 또는 다중특이적일 수 있다. 다중특이적 항체는 하나의 표적 폴리펩타이드의 상이한 에피토프에 특이적이거나, 하나 초과 표적 폴리펩타이드에 특이적인 항원 결합 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 문헌[Tutt et al., 1991, J. Immunol. 147:60-69; Kufer et al., 2004, Trends Biotechnol. 22:238-244]을 참조한다. 본 개시내용의 항-PAR2 항체 또는 항원 결합 단편은 또 다른 기능성 분자, 예를 들어 또 다른 펩타이드 또는 단백질에 연결되거나 공 발현될 수 있다. 예를 들어, 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 (예를 들어, 화학적 연결, 유전자 융합, 비 공유 결합 또는 다른 방식에 의해) 하나 이상의 다른 분자 물질, 예컨대 다른 항체 또는 항원 결합 단편에 기능적으로 연결하여, 제2 결합 특이성을 갖는 이중특이적 또는 다중특이적 항체를 생성할 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용은 면역글로불린의 하나의 아암인 인간 PAR2 또는 그의 단편에 특이적이고, 면역글로불린의 다른 아암은 제2 치료 표적에 특이적이거나, 치료 모이어티에 접합된 이중특이적 항체를 포함한다.

[0094] 본 개시내용의 맥락에서 사용될 수 있는 예시적인 이중특이적 항체 또는 항원 결합 단편 형태는 제1 면역글로불린(Ig) CH3 도메인 및 제2 Ig CH3 도메인의 사용을 포함하고, 제1 및 제2 Ig CH3 도메인은 적어도 하나의 아미노산에 의해 서로 상이하며, 적어도 하나의 아미노산 차이는 아미노산 차이가 없는 이중특이적 항체와 비교하여, 단백질 A에 대한 이중특이적 항체의 결합을 감소시킨다. 일 구현예에서, 제1 Ig CH3 도메인은 단백질 A에 결합하고, 제2 Ig CH3 도메인은 H95R 변형(IMG T 엑손 넘버링; EU 넘버링에 의한 경우 H435R)과 같은 단백질 A 결합을 감소시키거나 제거하는 돌연변이를 포함한다. 제2 CH3은 Y96F 변형(IMG T; EU에 의한 경우 Y436F)을 추가로 포함할 수 있다. 제2 CH3 내에 존재할 수 있는 추가의 변형은 IgG₁ 항체의 경우에 D16E, L18M, N44S, K52N, V57M, 및 V82I(IMG T; EU에 의한 경우 D356E, L358M, N384S, K392N, V397M, 및 V422I); IgG₂ 항체의 경우 N44S, K52N, 및 V82I(IMG T; EU에 의한 경우 N384S, K392N, 및 V422I); 및 IgG₄ 항체의 경우 Q15R, N44S, K52N, V57M, R69K, E79Q, 및 V82I(IMG T; EU에 의한 경우 Q355R, N384S, K392N, V397M, R409K, E419Q, 및 V422I)을 포함한다. 상기에 기재된 이중특이적 항체 형태의 변이는 본 개시내용의 범위 내로 상정된다.

[0095] 본 개시내용의 맥락에서 사용될 수 있는 다른 예시적인 이중특이적 형태는 제한 없이, 예를 들어, scFv-기반 또는 디아바디 이중특이적 형태, IgG-scFv 융합, 이중 가변 도메인(DVD)-Ig, Quadroma, 노브-인트루홀(knob-into-hole), 공통 경쇄(예를 들어, 노브-인트루홀 등을 갖는 공통 경쇄), CrossMab, CrossFab, (SEED)바디, 류신 지퍼, Duobody, IgG₁/IgG₂, 이중 작용 Fab(DAF)-IgG, 및 Mab<2>이중특이적 형태를 포함한다(전술한 형태의 검토를 위해, 예를 들어, 문헌[Klein et al. 2012, mAbs 4:6, 1-11] 및 그 안에 열거된 참조문헌 참조). 또한 펩타이드/핵산 접합을 사용하여 이중특이적 항체 또는 항원 결합 단편을 작제할 수 있으며, 예를 들어 직교 화학적 반응성을 갖는 비 천연 아미노산을 사용하여, 그 후 규정된 조성물, 원자가 및 기하 구조를 갖는 다량체 복합체로 자가 조립되는 부위-특이적 항체-올리고뉴클레오타이드 접합체를 생성한다(예를 들어, 문헌[Kazane et al., J. Am. Chem. Soc. [Epub: Dec. 4, 2012]] 참조).

[0096] C. 핵산 및 발현 시스템

[0097] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 항원 결합 단편의 항체 중 임의의 것을 발현할 수 있는 핵산을 제공한다. 핵산은 단일 가닥 또는 이중 가닥 DNA 또는 RNA 분자일 수 있다. 추가의 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편 핵산 서열은 단리되고, 재조합되고/되거나, 이중성 뉴클레오타이드 서열, 또는 DNA 라이브러리에 융합될 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산은 SEQ ID NO: 1, 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 141, 151, 161, 171, 181, 191, 201, 211, 221, 231, 241, 251, 261, 271, 281, 291, 301, 311,

321, 331, 341, 351, 361, 371, 381, 391, 401, 411, 421, 431, 441, 451, 461, 471, 481, 491, 501, 511, 521, 531, 541, 551, 561, 571, 581, 591, 601, 611, 621, 631, 641, 651, 661, 671, 681, 691, 701, 711, 721, 731, 741, 751, 761, 771, 781, 및/또는 791 중 어느 하나와 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 핵산은 SEQ ID NO: 6, 16, 26, 36, 46, 56, 66, 76, 86, 96, 106, 116, 126, 136, 146, 156, 166, 176, 186, 196, 206, 216, 226, 236, 246, 256, 266, 276, 286, 296, 306, 316, 326, 336, 346, 356, 366, 376, 386, 396, 406, 416, 426, 436, 446, 456, 466, 476, 486, 496, 506, 516, 526, 536, 546, 556, 566, 576, 586, 596, 606, 616, 626, 636, 646, 656, 666, 676, 686, 696, 706, 716, 726, 736, 746, 756, 766, 776, 786, 및/또는 796 중 어느 하나와 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 핵산은 SEQ ID NO: 1, 6, 11 및/또는 16과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0098] 특정 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편을 인코딩하는 핵산은 또한 매우 엄격한 조건 하에서 상기 언급된 항체 또는 그의 항원 결합 단편 뉴클레오타이드 서열, 또는 보체 서열 중 임의의 것을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드와 혼성화되는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 핵산은 매우 엄격한 조건 하에서 SEQ ID NO: 2, 12, 22, 32, 42, 52, 62, 72, 82, 92, 102, 112, 122, 132, 142, 152, 162, 172, 182, 192, 202, 212, 222, 232, 242, 252, 262, 272, 282, 292, 302, 312, 322, 332, 342, 352, 362, 372, 382, 392, 402, 412, 422, 432, 442, 452, 462, 472, 482, 492, 502, 512, 522, 532, 542, 552, 562, 572, 582, 592, 602, 612, 622, 632, 642, 652, 662, 672, 682, 692, 702, 712, 722, 732, 742, 752, 762, 772, 782, 및 792 중 어느 하나와 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드와 혼성화한다. 일부 구현예에서, 핵산은 매우 엄격한 조건 하에서 SEQ ID NO: 7, 17, 27, 37, 47, 57, 67, 77, 87, 97, 107, 117, 127, 137, 147, 157, 167, 177, 187, 197, 207, 217, 227, 237, 247, 257, 267, 277, 287, 297, 307, 317, 327, 337, 347, 357, 367, 377, 387, 397, 407, 417, 427, 437, 447, 457, 467, 477, 487, 497, 507, 517, 527, 537, 547, 557, 567, 577, 587, 597, 607, 617, 627, 637, 647, 657, 667, 677, 687, 697, 707, 717, 727, 737, 747, 757, 767, 777, 787, 및 797 중 어느 하나와 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드와 혼성화한다. 당업자는 DNA 혼성화를 촉진하기 위해 적절한 엄격한 조건이 변할 수 있음을 용이하게 이해할 것이다. 예를 들어, 약 45℃에서 6.0 x 염화나트륨/시트르산나트륨(SSC)에서 혼성화를 수행한 후, 50℃에서 2.0 x SSC로 세척할 수 있다. 예를 들어, 세척 단계에서의 염 농도는 50℃에서 약 2.0 x SSC의 낮은 엄격성에서 50℃에서 약 0.2 x SSC의 높은 엄격성 중에서 선택될 수 있다. 추가로, 세척 단계의 온도는 약 22℃의 실온의 낮은 엄격성 조건에서 약 65℃의 높은 엄격성 조건으로 증가될 수 있다. 온도 및 염 둘 모두를 변경할 수 있거나, 온도 또는 염 농도를 일정하게 유지하면서, 다른 변수를 변경시킬 수 있다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 실온에서 6 x SSC의 낮은 엄격성 조건 하에서 혼성화한 후, 실온에서 2 x SSC로 세척한 핵산을 제공한다.

[0099] 유전자 코드의 축퇴로 인해 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 인코딩하는 핵산과 상이한 단리된 핵산 또한 본 개시내용의 범위 내에 있다. 예를 들어, 다수의 아미노산이 하나 초과 3중체로 표시된다. 동일한 아미노산을 지정하는 코돈 또는 동의어(예를 들어, CAU 및 CAC는 히스티딘의 동의어임)는 단백질의 아미노산 서열에 영향을 미치지 않는 "침묵" 돌연변이를 야기할 수 있다. 그러나, 대상 단백질의 아미노산 서열의 변화를 야기하는 DNA 서열 다형성이 포유류 세포 사이에 존재할 것으로 예상된다. 당업자는 특정 단백질을 인코딩하는 핵산의 하나 이상의 뉴클레오타이드(뉴클레오타이드의 최대 약 3% 내지 5%)에서의 이러한 변이가 자연 대립 유전자 변이로 인해 소정의 종의 개체 사이에 존재할 수 있음을 이해할 것이다. 임의의 및 모든 이러한 뉴클레오타이드 변이 및 생성된 아미노산 다형성은 본 개시내용의 범위 내에 있다.

[0100] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 핵산 중 임의의 것을 포함하는 벡터를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 벡터 중 임의의 것을 포함하는 숙주 세포를 제공한다.

[0101] 본 개시내용의 항체가 진장 항체 또는 항원 결합 단편인 경우에 관계없이, 본 개시내용의 항체 및 항원 결합 단편은 세포주에서 재조합에 의해 발현될 수 있다. 이들 구현예에서, 특정 항체 또는 항원 결합 단편을 인코딩하는 서열은 포유류 숙주 세포 또는 효모 숙주 세포와 같은 적합한 숙주 세포의 형질전환에 사용될 수 있다. 이들 구현예에 따르면, 형질전환은, 예를 들어 폴리뉴클레오타이드를 바이러스(또는 바이러스 벡터)로 패키징시키는 단계 및 숙주 세포를 바이러스(또는 벡터)로 형질도입하는 것을 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 숙주 세포 내로 도입하는 임의의 공지된 방법을 사용하거나, 당 업계에 공지된 형질감염 절차에 의해 달성될 수 있다. 일반적인

로, 사용되는 형질전환 절차는 형질전환될 숙주에 따를 수 있다. 이중 폴리뉴클레오타이드를 포유류 세포에 도입하는 방법은 당 업계에 잘 공지되어 있으며, 텍스트란 매개 형질감염, 인산칼슘 침전, 폴리브렌 매개 형질감염, 원형질체 융합, 전기천공, 리포솜에서의 폴리뉴클레오타이드(들)의 캡슐화 및 핵내로의 DNA의 직접 미세 주입을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0102] 본 개시내용의 특정 구현예에 따르면, 본 개시내용의 중쇄 불변 영역(전체 또는 일부분), 중쇄 가변 영역, 본 개시내용의 경쇄 불변 영역, 또는 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산 분자는 표준 결찰 기법을 사용하여 적절한 발현 벡터에 삽입된다. 바람직한 구현예에서, 중쇄 또는 경쇄 불변 영역은 적절한 가변 영역의 C 말단에 부가되고, 발현 벡터에 결찰된다. 벡터는 통상적으로 사용되는 특정 숙주 세포에서 기능성인 것으로 선택된다(즉, 벡터는 유전자의 증폭 및/또는 유전자의 발현이 일어날 수 있도록 숙주 세포 기전과 상용성임). 발현 벡터의 검토를 위해 문헌[Goeddel(ed.), 1990, Meth. Enzymol. Vol. 185, Academic Press, N.Y.]을 참조한다. 항체 발현의 상황에서, 중쇄 및 경쇄 둘 모두는 동일한 벡터로부터(예를 들어, 동일한 벡터 상에 존재하는 동일하거나 상이한 프로모터로부터) 발현될 수 있거나, 중쇄 및 경쇄는 상이한 벡터로부터 발현될 수 있다. 특정 구현예에서, 중쇄 및 경쇄는 동일한 숙주 세포로 형질감염된 상이한 벡터로부터 발현되어, 공동 발현된다. 중쇄 및 경쇄가 동일하거나 상이한 벡터로부터 동일한 숙주 세포에서 발현되는 경우에 관계없이, 추후 사슬은 결합하여, 항체(또는 중쇄 및 경쇄의 발현 부분에 따른 항체 단편)를 형성할 수 있다.

[0103] 통상적으로, 임의의 숙주 세포에서 사용되는 발현 벡터는 플라스미드 유지 및 외인성 뉴클레오타이드 서열의 클로닝 및 발현을 위한 서열을 포함할 것이다. 특정 구현예에서 총칭하여 "촉점 서열"로 지칭되는 이러한 서열은 통상적으로 하기 뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함할 것이다: 프로모터, 하나 이상의 인핸서 서열, 복제 기점, 전사 종결 서열, 공여체 및 수용체 스플라이싱 부위를 포함하는 전체 인트론 서열, 폴리펩타이드 분비를 위한 리더 서열을 인코딩하는 서열, 리보솜 결합 부위, 폴리아데닐화 서열, 발현될 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산을 삽입하기 위한 폴리링커 영역, 및 선택 마커 요소. 이들 벡터의 일부분은 잘 공지되어 있으며, 단백질의 발현을 위해 선택되고 사용될 수 있는 일반적으로 적용 가능한 다수의 벡터가 존재한다. 적절한 숙주 세포 및 적용을 기반으로 하여 벡터를 용이하게 선택할 수 있다.

[0104] 복제 기점은 통상적으로 시판되는 원핵생물 발현 벡터의 일부이며, 복제 기점은 숙주 세포에서 벡터의 증폭을 보조한다. 선택된 벡터가 복제 기점 부위를 포함하지 않는 경우, 공지 서열을 기반으로 하여 화학적으로 합성하여, 벡터에 결찰시킬 수 있다. 예를 들어, 플라스미드 pBR322(New England Biolabs, Beverly, Mass.)로부터의 복제 기점은 대부분의 그람 음성 박테리아에 적합하며, 다양한 바이러스 복제 기점(예를 들어, SV40, 폴리오마, 아데노바이러스, 소포성 구균 바이러스(VSV), 또는 유두종바이러스, 예컨대 HPV 또는 BPV)이 포유류 세포에서 벡터를 클로닝하기 위해 유용하다. 일반적으로, 복제 기점 성분은 포유류 발현 벡터에 필요하지 않다(예를 들어, SV40 복제 기점은 바이러스 초기 프로모터를 또한 포함하므로, 종종 단독 사용됨).

[0105] 본 개시내용의 발현 및 클로닝 벡터는 통상적으로, 숙주 유기체에 의해 인식되고, 중쇄 및/또는 경쇄를 인코딩하는 분자에 작동 가능하게 연결된 프로모터를 포함할 것이다. 프로모터는 구조 유전자의 전사를 제어하는 구조 유전자의 개시 코돈의 상류(즉, 5')에 위치한 미 전사 서열이다(일반적으로 약 100 bp 내지 1000 bp 이내). 프로모터는 통상적으로 유도성 프로모터 및 항시적 프로모터의 2가지 종류 중 하나로 분류된다. 유도성 프로모터는 영양소의 존재 또는 부재 또는 온도의 변화와 같은 배양 조건의 일부 변화에 반응하여 그들의 제어하에 DNA로부터 증가된 전사 수준을 개시시킨다. 한편, 항시적 프로모터는 지속적인 유전자 산물 생성을 개시시킨다; 즉, 유전자 발현이 거의 제어되지 않거나, 전혀 제어되지 않는다. 다양한 잠재적 숙주 세포에 의해 인식되는 다수의 프로모터가 잘 공지되어 있다. 적합한 프로모터는 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하는 중쇄 또는 경쇄를 인코딩하는 DNA에 작동 가능하게 연결되어 있다. 특정 구현예에서, 동일한 프로모터가 중쇄 및 경쇄 둘 모두에 사용된다. 다른 구현예에서, 각각의 경우 상이한 프로모터(동일하거나 상이한 벡터에 존재)가 사용된다.

[0106] 효모 숙주와 함께 사용하기에 적합한 프로모터가 또한 당 업계에 잘 공지되어 있다. 효모 인핸서는 효모 프로모터와 함께 유리하게 사용된다. 포유류 숙주 세포와 함께 사용하기에 적합한 프로모터는 잘 공지되어 있으며, 폴리오마 바이러스, 계두 바이러스, 아데노바이러스(예를 들어, 아데노바이러스 2), 소 유두종 바이러스, 조류 육종 바이러스, 사이토메갈로바이러스, 레트로바이러스, B형 간염 바이러스 및 가장 바람직하게는 시미안 바이러스 40(SV40)와 같은 바이러스의 게놈으로부터 획득된 것들을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 다른 적합한 포유류 프로모터는 이중 포유류 프로모터, 예를 들어 열충격 프로모터 및 액틴 프로모터를 포함한다.

[0107] 대상이 될 수 있는 추가의 프로모터는 SV40 초기 프로모터 영역(문헌[Bernoist 및 Chambon, 1981, Nature

290:304-10]); CMV 프로모터; Rous 육종 바이러스의 3' 긴 말단 반복에 포함된 프로모터(문헌[Yamamoto et al., 1980, Cell 22:787-97]); 헤르페스 티미딘 키나제 프로모터(문헌[Wagner et al., 1981, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:1444-45]); 메탈로티오닌 유전자의 조절 서열(문헌[Brinster et al., 1982, Nature 296:39-42]); 원핵생물 발현 벡터, 예컨대 베타-락타마제 프로모터(문헌[Villa-Kamaroff et al., 1978, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 75:3727-31]); 또는 tac 프로모터(문헌[DeBoer et al., 1983, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80:21-25])를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 조직 특이성을 나타내고, 트랜스제닉 동물에 사용되는 하기 동물 전사 제어 영역이 또한 대상이다: 췌장 소포 세포에서 활성인 엘라스타제 I 유전자 제어 영역(문헌[Swift et al., 1984, Cell 38:639-46; Ornitz et al., 1986, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 50:399-409 (1986); MacDonald, 1987, Hepatology 7:425-515]); 췌장 베타 세포에서 활성인 인슐린 유전자 제어 영역(문헌[Hanahan, 1985, Nature 315:115-22]); 림프구 세포에서 활성인 면역글로불린 유전자 제어 영역(문헌[Grosschedl et al., 1984, Cell 38:647-58; Adames et al., 1985, Nature 318:533-38; Alexander et al., 1987, Mol. Cell. Biol. 7:1436-44]); 고환, 유방, 림프 및 비만 세포에서 활성인 마우스 유방 종양 바이러스 제어 영역(문헌[Leder et al., 1986, Cell 45:485-95]); 간에서 활성인 알부민 유전자 제어 영역(문헌[Pinkert et al., 1987, Genes and Devel. 1:268-76]); 간에서 활성인 알파-페토-단백질 유전자 제어 영역(문헌[Krumlauf et al., 1985, Mol. Cell. Biol. 5:1639-48; Hammer et al., 1987, Science 235:53-58]); 간에서 활성인 알파 1-항 트립신 유전자 제어 영역(문헌[Kelsey et al., 1987, Genes and Devel. 1:161-71]); 골수 세포에서 활성인 베타-글로빈 유전자 제어 영역(문헌[Mogran et al., 1985, Nature 315:338-40; Kollias et al., 1986, Cell 46:89-94]); 뇌의 희소돌기신경교 세포에서 활성인 미엘린 염기성 단백질 유전자 제어 영역(문헌[Readhead et al., 1987, Cell 48:703-12]); 골격근에서 활성인 미오신 경쇄-2 유전자 제어 영역(문헌[Sani, 1985, Nature 314:283-86]); 및 시상 하부에서 활성인 생식계열 자극 방출 호르몬 유전자 제어 영역(문헌[Mason et al., 1986, Science 234:1372-78]).

- [0108] 벡터는 또한 경쇄 또는 중쇄를 인코딩하는 DNA의 전사를 증가시키기 위한 인핸서 서열을 포함할 수 있다.
- [0109] 본 개시내용의 발현 벡터는 시판 벡터와 같은 개시 벡터로부터 작제될 수 있다. 이러한 벡터는 적절한 측점 서열 모두를 포함하거나 포함하지 않을 수 있다. 본 명세서에 기재된 하나 이상의 측점 서열이 벡터에 아직 존재하지 않는 경우, 이를 개별적으로 획득하여, 벡터에 결합시킬 수 있다. 각각의 측점 서열을 획득하기 위해 사용되는 방법은 당업자에 잘 공지되어 있다.
- [0110] 벡터를 작제하고, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하는 경쇄 또는 중쇄 또는 경쇄 및 중쇄를 인코딩하는 핵산 분자를 벡터의 적절한 부위에 삽입한 후, 완성된 벡터를 증폭 및/또는 폴리펩타이드 발현을 위해 적합한 숙주 세포에 삽입할 수 있다. 발현 벡터의 선택된 숙주 세포로의 형질전환은 형질감염, 감염, 인산칼슘 공침전, 전기천공, 미세 주입, 리포펙션, DEAE-텍스트란 매개 형질감염 또는 다른 공지된 기법을 포함하는 잘 공지된 방법에 의해 달성될 수 있다. 선택된 방법은 부분적으로, 사용될 숙주 세포 유형의 함수일 것이다. 이들 방법 및 다른 적합한 방법은 당업자에 잘 공지되어 있다.
- [0111] 숙주 세포는 적절한 조건 하에서 배양되는 경우, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편을 합성하는데, 이는 이후에 배양 배지로부터(숙주 세포가 이를 배지로 분비하는 경우) 또는 이를 생성하는 숙주 세포로부터 직접(분비되지 않는 경우) 수집될 수 있다. 적절한 숙주 세포의 선택은 적절한 발현 수준, 활성에 적절하거나 필요한 폴리펩타이드 변형(예를 들어, 글리코실화 또는 인산화) 및 생물학적 활성 분자로의 접힘 용이성과 같은 다양한 인자에 따를 것이다.
- [0112] 발현을 위한 숙주 세포로서 적용 가능한 포유류 세포주는 당 업계에 널리 공지되어 있으며, 중국 햄스터 난소(CHO) 세포, HeLa 세포, 베이비 햄스터 신장(BHK) 세포, 원숭이 신장 세포(COS), 인간 간세포 암종 세포(예를 들어, Hep G2) 및 다수의 다른 세포주를 포함하지만 이에 제한되지 않는, 아메리칸 타입 컬처 콜렉션(American Type Culture Collection)(ATCC)로부터 이용 가능한 다수의 불멸화된 세포주를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 또 다른 구현예에서, 자체 항체를 만들지 않지만 이종성 항체(예를 들어, 마우스 골수종 세포주 NS0 및 SP2/0)를 만들어 분비하는 능력을 갖는 B 세포 계통으로부터 세포주를 선택할 수 있다. 다른 구현예에서, 효모 세포주(예를 들어, 피키아(Pichia))와 같은 포유류 세포 이외의 세포가 사용된다.
- [0113] 특정 구현예에서, 세포주는 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편을 안정하게 발현한다. 다른 구현예에서, 세포는 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편을 일시적으로 발현한다.

[0114] D. 치료 제형 및 투여

- [0115] 본 개시내용은 본 개시내용의 항-PAR2 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 본 개시내용의 약제학적 조성물은 적합한 담체, 부형제 및 개선된 전이, 전달, 내성 등을 제공하는 다른 제제와 함께 제형화된다. 다수의 적절한 제형은 모든 약제학적 화학자에게 공지된 처방서에서 찾을 수 있다: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. 이들 제형은, 예를 들어 분말, 페이스트, 연고, 젤리, 왁스, 오일, 지질, 지질(양이온 또는 음이온성) 함유 소포(예를 들어, LIPOFECTIN™, Life Technologies, Carlsbad, CA), 무수 흡수 페이스트, 수중유 및 유중수 에멀전, 에멀전 카보왁스(다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜), 반고체 겔, 및 카보왁스를 포함하는 반고체 혼합물을 포함한다. 또한 문헌 [Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-31 1]을 참조한다.
- [0116] 환자에게 투여되는 항체의 투여량은 환자의 연령 및 크기, 표적 질병, 질환, 투여 경로 등에 따라 달라질 수 있다. 바람직한 투여량은 통상적으로 체중 또는 신체 표면적에 따라 계산된다. 질환의 중증도에 따라 치료 빈도와 기간을 조절할 수 있다. 항-PAR2 항체 또는 항원 결합 단편을 투여하기 위한 유효량 및 일정을 실험에 의해 결정할 수 있고; 예를 들어, 환자의 진행을 주기적 평가에 의해 모니터링할 수 있고, 그에 따라 투여량을 조절할 수 있다. 더욱이, 투여량의 중간 크기 조절은 당 업계에 잘 공지된 방법을 사용하여 수행될 수 있다(예를 들어, 문헌[Mordenti et al., 1991, Pharmaceut. Res. 8:1351]).
- [0117] 예를 들어 리포솜, 미립자, 마이크로캡슐의 캡슐화, 돌연변이체 바이러스를 발현할 수 있는 재조합 세포, 수용체 매개 내포작용과 같은 다양한 전달 시스템이 공지되어 있으며, 이를 사용하여, 본 개시내용의 약제학적 조성물을 투여할 수 있다(예를 들어, 문헌[Wu et al., 1987, J. Biol. Chem. 262:4429-4432] 참조). 도입 방법은 피내, 척수강내, 근육내, 복강내, 정맥내, 피하, 비강내, 경막의 및 경구 경로를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 조성물은 임의의 편리한 경로, 예를 들어 주입 또는 볼루스 주사, 상피 또는 점막 내피(예를 들어, 구강 점막, 직장 및 장 점막 등)를 통한 흡수에 의해 투여될 수 있고, 다른 생물학적 활성제와 함께 투여될 수 있다. 투여는 전신 또는 국소로 이루어질 수 있다.
- [0118] 일부 구현예에서, 항체 및 그의 항원 결합 단편은 중추신경계와 관련된, 특히 뇌와 관련된 질환 및 장애를 치료하는 데 유용하다. 항체 또는 항원 결합 단편과 같은 거대 분자를 대상체의 뇌에 투여하는 경우, 다양한 인자, 즉 항체 또는 항원 결합 단편이 혈액 뇌 장벽(BBB)을 통과하는 능력을 고려하여야 하나, 당업자는 이러한 거대 분자를 뇌에 투여하는 방법을 인식하고 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편이 BBB를 통해 내재화될 가능성을 증가시키기 위해, 항체 또는 항원 결합 단편을 하나 이상의 양이온성 폴리아민, 예컨대 헥사메틸렌디아민 또는 테트라메틸렌디아민과 공유결합시켜 변형시킨다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 이중특이적 항체 또는 항원 결합 단편이며, 항체 또는 단편은 PAR2를 표적화하고, 또한 BBB를 통한 수송을 용이하게 하는 수용체(예를 들어, 트랜스페린 수용체, 인슐린 수용체 및 TMEM30A)를 표적화한다. 일부 구현예에서, BBB를 통한 수송을 용이하게 하는 수용체(예를 들어, 트랜스페린 수용체, 인슐린 수용체 및 TMEM30A)를 표적화하는 제제에 항체 또는 항원 결합 단편을 접합시킨다. 일부 구현예에서, BBB는 항체 또는 단편의 투여 전 또는 투여 중에 일시적으로 파괴된다. 일부 구현예에서, BBB는 초음파, 방사선, 생화학적 처리(예를 들어, NS-1619와 같은 K_{Ca} 수용체 작용제) 또는 농축 고 삼투압 용액의 동맥내 주입에 의해 일시적으로 파괴된다.
- [0119] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 표준 바늘 및 주사기로 피하 또는 정맥내로 전달될 수 있다. 또한, 피하 전달과 관련하여, 본 개시내용의 약제학적 조성물의 전달시 펜 전달 장치가 용이하게 적용된다. 이러한 펜 전달 장치는 재사용 가능하거나 일회용일 수 있다. 재사용 가능한 펜 전달 장치는 일반적으로, 약제학적 조성물을 포함하는 교체 가능한 카트리지를 사용한다. 카트리지 내의 모든 약제학적 조성물이 투여되고, 카트리지가 비어있는 상태가 되면, 빈 카트리지는 용이하게 폐기되고, 약제학적 조성물을 포함하는 새로운 카트리지로 교체될 수 있다. 그런 다음 펜 전달 장치를 재사용할 수 있다. 일회용 펜 전달 장치에는 교체 가능한 카트리지가 존재하지 않는다. 오히려, 일회용 펜 전달 장치는 장치 내의 저장용기에 보유된 약제학적 조성물로 미리 채워져 제공된다. 저장용기로부터 약제학적 조성물이 배출되면, 전체 장치는 폐기된다.
- [0120] 다수의 재사용 가능한 펜 및 자동 주입기 전달 장치가 본 개시내용의 약제학적 조성물의 피하 전달에 적용된다. 몇 가지만 예를 들면, 예로는 AUTOPEN™(Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK), DISETRONIC™ 펜(Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Switzerland), HUMALOG MIX 75/25™ 펜, HUMALOG™ 펜, HUMALIN 70/30™ 펜(Eli Lilly 및 Co., Indianapolis, IN), NOVOPEN™ I, II 및 III(Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), NOVOPEN JUNIOR™(Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), BD™ 펜(Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™, 및 OPTICLIK™(sanofi-aventis, Frankfurt, Germany) 등이 포함되지만 이

에 제한되지 않는다. 본 개시내용의 약제학적 조성물의 피하 전달에 적용되는 일회용 펜 전달 장치의 예는 SOLOSTAR™ 펜(sanofi-aventis), FLEXPEN™(Novo Nordisk), 및 KWIKPEN™(Eli Lilly), SURECLICK™ 자동주입기(Amgen, Thousand Oaks, CA), PENLET™(Haselmeier, Stuttgart, Germany), EPIPEN(Dey, L.P.), 및 HUMIRA™ Pen(Abbott Labs, Abbott Park IL) 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0121] 특정 상황에서, 약제학적 조성물은 제어 방출 시스템으로 전달될 수 있다. 일 구현예에서, 펌프가 사용될 수 있다(문헌[Langer, supra; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201] 참조). 다른 구현예에서, 중합체 재료가 사용될 수 있으며; 문헌[Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Florida]을 참조한다. 또 다른 구현예에서, 제어 방출 시스템은 조성물의 표적에 근접하여 배치될 수 있으며, 따라서 전신 투여량의 분획만이 필요하다(예를 들어, 문헌[Goodson, 1984, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138] 참조). 다른 제어 방출 시스템이 문헌[Langer, 1990, Science 249:1527-1533]의 검토에서 논의되었다.

[0122] 주사용 제제는 정맥내, 피하, 척수내, 피내 및 근육내 주사, 점적 주입 등을 위한 투여 형태를 포함할 수 있다. 이들 주사용 제제는 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 주사용 제제는, 예를 들어 본 명세서에 개시된 임의의 항체 또는 항원 결합 단편 또는 상기 기재된 그의 염을 주사용으로 통상적으로 사용되는 유성 매질 또는 멸균 수성 매질에 용해시키거나, 현탁하거나, 유화시킴으로써 제조될 수 있다. 주사용 수성 매질로서는, 예를 들어 생리 식염수, 글루코스 및 다른 보조제 등을 포함하는 등장 용액이 있으며, 이는 알코올(예를 들어, 에탄올), 폴리알코올(예를 들어, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜), 비이온성 계면활성제 [예를 들어, 폴리소르베이트 80, HCO-50(수소화 피마자유의 폴리옥시에틸렌(50 mol) 부가물)] 등과 같은 적절한 가용화제와 조합하여 사용될 수 있다. 유성 매질로서, 예를 들어 참깨유, 대두유 등이 사용되며, 이는 벤질 벤조에이트, 벤질 알코올 등과 같은 가용화제와 조합하여 사용될 수 있다. 따라서 제조된 주사제는 바람직하게는 적절한 앰플에 충전된다.

[0123] 유리하게는, 상기 기재된 경구 또는 비경구용 약제학적 조성물은 활성 구성성분의 투여량에 적합하도록 단위 투여량의 투여 형태로 제조된다. 단위 투여량의 이러한 투여 형태는, 예를 들어 정제, 환제, 캡슐, 주사제(앰플), 좌제 등을 포함한다. 상기 언급된 항체의 양은 일반적으로 단위 투여량의 투여 형태; 특히 주사 형태당 일반적으로 약 5 mg 내지 약 500 mg으로 포함되며, 상기 언급된 항체 또는 항원 결합 단편은 다른 투여 형태의 경우 약 5 mg 내지 약 100 mg 및 약 10 mg 내지 약 250 mg으로 포함되는 것이 바람직하다.

[0124] E. 항체의 치료 용도

[0125] 본 명세서에 기재된 임의의 방법에 대해, 본 개시내용은 본 개시내용의 임의의 항체 또는 항원 결합 단편의 사용을 고려한다.

[0126] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 부적절하고/하거나 비정상인 PAR2 활성이 수반되는 대상체에서 장애를 치료하는 방법으로서, 본 명세서에 기재된 임의의 항체 또는 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "장애", "질환" 및 "질병"은 본 명세서에 개시된 임의의 장애, 질환 또는 질병을 지칭하기 위해 상호 혼용되어 사용된다. 일부 구현예에서, 부적절하고/하거나, 비정상인 PAR2 활성이 수반되는 질병/장애/질환은 비정상적이거나, 부적절한 염증과 관련된 질병/장애/질환이다. 비정상적이거나 부적절한 PAR2 활성이 수반되는 질병/장애/질환의 예는 급성 또는 만성 통증, 급성 또는 만성 가려움증, 급성 또는 만성 염증(예를 들어, 관절, 폐, 뇌, 위장관, 치주조직, 피부 및 혈관계의 급성 또는 만성 염증), 자가면역 장애, 치주염, 골관절염, 류머티스 관절염, 염증성 장 질병, 관절염, 건선, 비만, 당뇨병, 심혈관 질병, 췌장염, 암(예를 들어, 유방, 폐, 결장, 위 또는 전립선암), 천식, 섬유증, 위궤양, 섬유증 또는 섬유성 장애, 알츠하이머병, 파킨슨병, 접촉성 피부염, 크론병, 궤양성 대장염, 성인 호흡 곤란 증후군(ARDS), 사구체신염 및 수막염을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 대사 증후군, 또는 내장 지방 침착, 고혈압, 손상된 글루코스 및 인슐린 항상성, 인슐린 저항성, 내피 손상, 심혈관 비대증, 염증, 혈관 염증, 죽상경화증, 심실 수축 기능 장애, 섬유증 및 지방간 질병과 같은 대사 증후군과 관련된 하나 이상의 질환을 가진 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 본 개시내용은 통증, 예를 들어 본 명세서에 개시된 임의의 질병/장애/질환과 관련된 통증(예를 들어, 골관절염 통증)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 대상체는 포유류이다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0127] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 프로테아제(예를 들어, 트립신)와 PAR2 사이의 상호작용을 간섭하는 방법으로서, 본 명세서에 기재된 임의의 항체 또는 항원 결합 단편을 세포에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 세포상의 PAR2의 테더링된 리간드의 노출을 억제하는 방법으로서,

본 명세서에 기재된 임의의 항체 또는 항원 결합 단편을 세포에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 PAR2의 테더링된 리간드와 PAR2 단백질의 제2 막관통 루프 사이의 상호작용을 억제하는 방법으로서, 본 명세서에 기재된 임의의 항체 또는 항원 결합 단편을 세포에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 세포상의 PAR2 수용체의 활성화를 억제하는 방법으로서, 본 명세서에 기재된 임의의 항체 또는 항원 결합 단편을 세포에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 세포는 뉴런(예를 들어, 감각 뉴런)이다. 일부 구현예에서, 세포는 시험관내에 존재한다. 다른 구현예에서, 세포는 대상체내에 존재한다. 일부 구현예에서, 대상체는 포유류이다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다. 일부 구현예에서, 대상체는 본 명세서에 개시된 임의의 장애를 앓고 있다.

[0128] 본 명세서에 기재된 임의의 방법에 대해, 본 개시내용은 하나의 방법의 임의의 단계 또는 단계들과 또 다른 방법으로부터의 임의의 단계 또는 단계들의 조합을 고려한다. 이들 방법은 특정 질병 또는 질환에 적합한 유효량의 본 개시내용의 화합물이 필요한 개체에 이를 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 이들 방법은 본 명세서에 개시된 임의의 항체 또는 항원 결합 단편이 필요한 대상체의 세포에 이를 전달하는 단계를 포함한다.

[0129] 용어 "치료", "치료하는", "경감" 등은 일반적으로 적절한 약리학적 및/또는 생리학적 효과가 획득된 것을 의미하는 것으로 본 명세서에 사용되며, 또한 치료 질환의 하나 이상의 증상의 중증도의 개선, 경감 및/또는 저하를 지칭하는 것으로 사용될 수 있다. 그 효과는 질병, 질환 또는 그의 증상의 발병 또는 재발을 완전히 또는 부분적으로 지연시킨다는 관점에서 예방적일 수 있고/있거나, 질병 또는 질환 및/또는 질병 또는 질환으로부터 기인할 수 있는 부작용에 대한 부분적 또는 완전한 치료의 관점에서 치료적일 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "치료"는 포유류, 특히 인간의 질병 또는 질환의 임의의 치료를 포괄하고, 다음 중 어느 하나 이상을 포함한다: (a) 질병 또는 질환의 소인이 있을 수 있으나, 아직 질병 또는 질환이 있는 것으로 진단되지는 않은 대상체에서 질병 또는 질환의 발병의 예방; (b) 질병 또는 질환의 억제(예를 들어, 진행의 저지); 또는 (c) 질병 또는 질환의 완화(예를 들어, 하나 이상의 증상의 개선을 제공하는 질병 또는 질환의 퇴행). 예를 들어, 통증(예를 들어, 골관절염 통증)의 "치료"는 치료 대상체에서 통증 증상의 감소, 저지, 경감 또는 제거를 포함한다. 질병의 방법에 의해 치료되는 대상체의 집합은 부적절한 질환 또는 질병을 앓고 있는 대상체뿐만 아니라, 질환 또는 질병의 발병 위험이 있는 대상체를 포함한다.

[0130] 본 명세서에 기재된 임의의 방법에 대해, 본 개시내용은 본 출원 전반에 기재된 임의의 항체 또는 항원 결합 단편의 사용을 고려한다. 추가로, 본 명세서에 기재된 임의의 방법에 대해, 본 개시내용은 하나의 방법의 임의의 단계 또는 단계들과 또 다른 방법으로부터의 임의의 단계 또는 단계들의 조합을 고려한다.

[0131] 특정 구현예에서, 본 발명은 본 명세서에 개시된 임의의 질병/질환/장애, 예를 들어 급성 또는 만성 통증(예를 들어, 골관절염 통증)과 관련된 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 이들 방법은 상기 기재된 바와 같이 치료 유효량의 임의의 항체 또는 항원 결합 단편을 개체에 투여하는 단계를 포함한다. 이들 방법은 특히 동물 및 더욱 특히 인간의 치료 및 예방 치료를 목적으로 한다. 본 개시내용은 전술한 양태 및 구현예 중 임의의 것의 모든 조합뿐만 아니라, 상세한 설명 및 실시예에 제시된 임의의 구현예와의 조합을 고려한다.

[0132] 용어 "치료 유효량"은 이를 투여함으로써 적절한 효과를 생성하는 투여량을 의미한다. 정확한 투여량은 치료의 목적에 따라 다를 것이며, 공지된 기법을 사용하여 당업자에 의해 확인될 수 있을 것이다(예를 들어, 문헌 [Lloyd (1999) Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding] 참조).

[0133] 특정 구현예에서, 본 발명의 임의의 항체 또는 항원 결합 단편은 단독으로 또는 본 명세서에 개시된 임의의 질병/질환/장애, 예를 들어, 급성 또는 만성 통증(예를 들어, 골관절염 통증)을 치료하기 위한 하나 이상의 추가의 화합물 또는 요법과 조합하여 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 개시된 임의의 항체 또는 항원 결합 단편은 하나 이상의 치료 화합물과 함께 공동 투여될 수 있다. 공동 투여가 지시되는 경우, 조합 요법은 동시 또는 교대 투여를 포함할 수 있다. 추가로, 조합은 급성 또는 만성 투여를 포함할 수 있다. 선택적으로, 항체/항원 결합 단편 및 추가의 화합물은 본 명세서에 개시된 임의의 질병/질환/장애, 예를 들어 급성 또는 만성 통증(예를 들어, 골관절염 통증)을 치료하기 위해 부가적 또는 상승적 방식으로 작용한다. 조합 요법에 사용되는 추가의 화합물은 소분자, 폴리펩타이드, 항체, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 및 siRNA 분자를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 추가의 화합물은 항염증제, 진통제, 비 스테로이드성 항염증제(NSAID), 코르티코스테로이드, 히알루론산, 아세트아미노펜, 코데인, 로체(lorcet), 로르타브(lortab), 비코딘(vicodin), 하이드로코돈(hydrocodone), 모르핀(morphine), 옥시콘틴(oxycotin), 록시코돈(Roxicodone), 퍼코세트(Percocet), 아스피린(aspirin), 셀레콕시브(celecoxib), 프레가발린(pregabalin), 관절 융합, 관절 대체, 아바타셉트(abatacept), 아달리무맙(adalimumab), 아나킨라(anakinra), 세르토리주맙(certolizumab), 에타너셉트

(etanercept), 골리무맙(golimumab), 인플릭시맙(infliximab), 리툽시맙(rituximab), 토실리주맙(tocilizumab) 및 토파시티닙(tofacitinib) 중 어느 하나 이상이다. 조합 요법의 특성에 따라, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 개시물의 투여는 다른 요법의 투여 중 및/또는 그 후에 계속될 수 있다. 항체 또는 항원 결합 단편의 투여는 단일 투여 또는 다회 투여로 이루어질 수 있다. 일부 경우에, 항체 또는 항원 결합 단편의 투여는 다른 요법을 투여하기 적어도 며칠전에 개시되며, 다른 경우에는, 다른 요법의 투여 직전 또는 그와 동시에 투여가 개시된다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 개시된 임의의 추가 화합물은 본 명세서에 개시된 임의의 항체 또는 항원 결합 단편에 접합된다.

[0134] 조합 요법의 또 다른 예에서, 본 개시내용의 임의의 항체 또는 항원 결합 단편은 하나 이상의 추가 치료 방식과 조합된 치료 요법의 일부로서 사용될 수 있다. 예로서, 이러한 다른 치료 방식은 식이요법, 점유 요법, 물리 요법, 정신 요법, 마사지, 침술, 지압, 이동 보조기, 보조 동물 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0135] 본 명세서에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편이 다른 요법과 조합하여 사용될 수 있지만, 특정 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편이 단일 치료 형태로서 제공된다는 점에 유의한다. 단독으로 투여되는지 또는 다른 약물 또는 치료 연대와 조합하여 투여되는지에 관계없이, 항체 또는 항원 결합 단편의 투여량, 빈도, 투여 경로 및 투여 시기는 환자의 질환 및 필요성을 기반으로 하여 의사에 의해 결정된다.

[0136] 본 개시내용의 특정 구현예에 따르면, 다회 투여량의 항-PAR2 항체 또는 그의 항원 결합 단편(또는 항-PAR2 항체 및 본 명세서에 언급된 임의의 추가 요법의 조합을 포함하는 약제학적 조성물)이 소정의 시간에 걸쳐 대상체에 투여된다. 본 개시내용의 이러한 양태에 따른 방법은 대상체에 다회 투여량의 본 개시내용의 항-PAR2 항체 또는 항원 결합 단편을 순차적으로 투여하는 단계를 포함한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "순차 투여"는 각각의 투여량의 항-PAR2 항체 또는 항원 결합 단편이 상이한 시점에서, 예를 들어 소정의 간격(예를 들어, 시간, 일, 주 또는 개월)으로 분리된 상이한 날에 대상체에 투여됨을 의미한다. 본 개시내용은 단일 초기 투여량의 항-PAR2 항체 또는 항원 결합 단편 후, 하나 이상의 2차 투여량의 항-PAR2 항체 또는 항원 결합 단편 및 선택적으로 하나 이상의 3차 투여량의 항-PAR2 항체 또는 항원 결합 단편을 환자에 순차적으로 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.

[0137] 용어 "초기 투여량", "2차 투여량" 및 "3차 투여량"은 본 개시내용의 항-PAR2 항체 또는 항원 결합 단편의 일 시적 투여 순서를 지칭한다. 따라서, "초기 투여량"은 치료 요법의 개시시에 투여되는 투여량이며(또한 "기준선 투여량"으로 지칭됨); "2차 투여량"은 초기 투여량 후 투여되는 투여량이고; "3차 투여량"은 2차 투여량 후 투여되는 투여량이다. 초기, 2차 및 3차 투여량은 모두 동일한 양의 항-PAR2 항체 또는 항원 결합 단편을 포함할 수 있지만, 일반적으로 투여 빈도의 관점에서 서로 상이할 수 있다. 그러나, 특정 구현예에서, 초기, 2차 및/또는 3차 투여량에 포함된 항-PAR2 항체 또는 항원 결합 단편의 양은 치료 과정 동안 서로 상이하다(예를 들어, 적절하게 상향 또는 하향 조정됨). 특정 구현예에서, 2회 이상의(예를 들어, 2, 3, 4 또는 5회의) 투여량은 치료 요법의 개시시에 "부하 투여량"으로서 투여되고, 이어서 후속 투여량이 더 낮은 빈도 기준으로 투여된다(예를 들어, "유지 투여량").

[0138] F. 항체 또는 항원 결합 단편의 진단/다른 용도

[0139] 본 개시내용의 항-PAR2 항체는 또한, 예를 들어 진단 목적을 위해 샘플에서 PAR2 또는 PAR2 발현 세포를 검출하고/하거나 측정하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 항-PAR2 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 PAR2의 비정상적 발현(예를 들어, 과발현, 저발현, 발현의 부재 등)을 특징으로 하는 질환 또는 질병을 진단하기 위해 사용될 수 있다. PAR2에 대한 예시적인 진단 분석은, 예를 들어 환자로부터 채취한 샘플을 본 개시내용의 항-PAR2 항체와 접촉시키는 단계를 포함할 수 있으며, 항-PAR2 항체는 검출 가능한 표지 또는 리포터 분자로 표지된다.

[0140] 대안적으로, 비 표지된 항-PAR2 항체는 자체적으로 검출 가능하게 표지된 2차 항체와 조합하여 진단 용도로 사용될 수 있다. 검출 가능한 표지 또는 리포터 분자는 ³H, ¹⁴C, ³²P, ³⁵S, 또는 ¹²⁵I와 같은 방사성 동위원소; 플루오레세인 이소티오시아네이트(fluorescein isothiocyanate) 또는 로다민(rhodamine)과 같은 형광 또는 화학 발광 모이어티; 또는 알칼리 포스파타제, 베타-갈락토시다제, 양고추냉이 퍼옥시다제 또는 루시페라제와 같은 효소일 수 있다. 샘플에서 PAR2를 검출하거나 측정하기 위해 사용될 수 있는 구체적인 예시적인 분석은 효소-결합 면역흡착 분석(ELISA), 방사성 면역분석(RIA) 및 형광 활성화 세포 분류(FACS)를 포함한다.

[0141] 본 개시내용의 조성물은 다양한 용도를 갖는다. 예를 들어, 본 개시내용의 항체 및 항원 결합 단편은 시험관내 및/또는 생체내 세포 및 조직에서 우선적 세포 및 조직 분포를 연구하기 위해 유용하다. 유사하게, 단독 또는 이중성 제제에 접합된 항체 및 항원 결합 단편은 생체외 또는 생체내 진단 용도와 같은 영상화제로서 유용하다.

예를 들어, 방사성 모이어티에 접합된 항체 또는 항원 결합 단편은 생체의 또는 생체내 영상화 연구에 유용하다. 유사하게, 본 개시내용의 임의의 항체 또는 항원 결합 단편이 유사하게 유용하다.

[0142] 시험관내에서 사용되는 경우, 본 개시내용의 항체 및 항원 결합 단편은 전달되는 항체 또는 항원 결합 단편에 대한 결합 대상의 확인(예를 들어, 항체 또는 항원 결합 단편에 결합하는 단백질 또는 펩타이드의 확인) 및 위치화 및 수송의 평가에 적합하다. 유사하게, 생체내에서 사용되는 경우, 항체 또는 항원 결합 단편은 전달되는 항체 또는 항원 결합 단편에 대한 결합 대상의 확인(예를 들어, 항체 또는 항원 결합 단편에 결합하는 단백질 또는 펩타이드의 확인), 위치화 및 수송의 평가, 생체 분포 및 반감기의 평가 및 면역원성의 평가에 유용하다.

[0143] G. 동물/세포 모델

[0144] 당업자에게 공지된 다수의 동물 모델이 임의의 항체 또는 그의 단편을 검사하기 위해 유용할 것이다. 예를 들어, 문헌[Kuyinu et al., 2016, J Orthop Surg Res, 11(19): 10.1186/s13018-016-0346-5]을 참조한다. 일부 구현예에서, 동물 모델은 소듐 모노요오도아세테이트(MIA) 또는 카라기난과 같은 화학 물질로 동물을 처리함으로써 생성된 통증 기반 모델이다. 일부 구현예에서, 화학 물질은 동물에서 통증이 유발될 부위에 주사된다. 일부 구현예에서, 동물 모델은 전방 십자 인대 절개, 반월 연골 절개 또는 내측 반월 절개와 같은 수술 후 손상(예를 들어, 절개)이 도입된 동물이다. 일부 구현예에서, 동물 모델은 허부 식도 자극, 결장 염증, 위 궤양, 방광 염증, 췌장 염증 및 자궁 염증과 같은 염증 질환과 관련된 것이다. 예를 들어, 실험 동물의 통증 인식 및 경감에 관한 미국 국립 연구위원회(National Research Council Committee on Recognition and Alleviation of Pain in Laboratory Animals)의 문헌["Models of Pain," 2009]에 언급된 동물 모델을 참조한다.

[0145] H. 키트

[0146] 특정 구현예에서, 본 발명은 또한 본 개시내용의 적어도 하나의 항체 또는 항원 결합 단편으로 충전된 하나 이상의 용기를 포함하는 약제학적 팩키지 또는 키트를 제공한다. 의약품 또는 생물학적 제품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관이 규정한 형태의 통지가 선택적으로 이러한 용기(들)와 관련될 수 있으며, 이 통지는 (a) 인체 투여를 위한 제조, 사용 또는 판매의 기관 승인, (b) 사용 지침 또는 둘 모두를 반영한다.

[0147] 실시예

[0148] 하기 실시예는 당업자에게 본 개시내용의 방법 및 조성물의 제조 및 사용 방법에 대한 총괄적인 개시 및 설명을 제공하기 위해 제시되며, 본 발명자들이 개시내용으로 상정한 것의 범위를 제한하려는 것이 아니다. 사용된 수(예를 들어, 양, 온도 등)와 관련하여 정확성을 보장하기 위해 노력을 기울였으나, 일부 실험 오류 및 편차를 고려해야 한다. 달리 지시되지 않는 한, 부는 중량부이고, 분자량은 평균 분자량이고, 온도는 섭씨 온도이고, 압력은 대기압이거나 대기압에 근사하다.

[0149] 실시예 1: PAR2와 pH에 감작하여 결합하는 항체의 생성

[0150] 제조함 인간, 랫트 및 사이노물거스 PAR2 및 PAR1 단백질의 생성

[0151] 세포외 잔기 1 내지 75를 포함하는 인간, 랫트 및 사이노물거스(Macaca fascicularis) PAR2(단백질 분해효소-활성화 수용체 2) 작제물을 N-말단 AviTag™(Avidity LLC) 및 C-말단 플래그 및 폴리 히스티딘 태그에 의해 설계하고, 벡터 pDEST12.2 OriP FH(Life Technologies)에 클로닝하였다. 세포외 잔기 1 내지 102를 포함하는 인간 PAR1(단백질 분해효소-활성화 수용체 1) 작제물을 C-말단 플래그 및 폴리 히스티딘 태그에 의해 설계하고, 벡터 pDEST12.2 OriP FH(Life Technologies)에 클로닝하였다. 작제물을 HEK293 세포에서 발현시키고, 표준 친화도 및 크기 배제 크로마토그래피 정제를 사용하여 배지로부터 정제하였다. 비오틴화된 단백질을 생성하기 위해, AviTag™를 제조사의 지시에 따라 효소에 의해 비오틴화시켰다.

[0152] 조합 히스티딘 스캐닝 라이브러리의 작제

[0153] Par0067의 VHCDR2, VHCDR3 또는 VLCDR3의 각 위치에서 히스티딘 또는 야생형 아미노산이 도입되도록 분할 풀 올리고뉴클레오타이드를 설계하였다. 후속하여, VHCDR2, VHCDR3 또는 VLCDR3에 0% 내지 100% 히스티딘 잔기가 존재하는 3개의 Par0067 scFv 파지 디스플레이 라이브러리를 작제하였다.

[0154] pH 감작성 Par0067 변이체 scFv의 선택

[0155] 조합 히스티딘 스캐닝 라이브러리를 pH 7.4에서 PAR2에 결합하지만 pH 6.0에서 결합이 감소하는 Par0067 변이체를 단리하기 위해, 친화성 기반 파지 디스플레이 선택에 적용하였다. 이를 달성하기 위해, 감소된 농도의 비오틴화된 제조함 인간 PAR2를 사용하여 각각의 라이브러리로 4회의 선택을 수행하였다(문헌[Hawkins, RE et

al., 1992 Aug 5;226(3):889-96]). 각각의 회차에서, 파지를 스트렙타비딘 코팅된 상자성 비드(dynabeads[®])와 함께 1시간 동안 사전 인큐베이션하여, 임의의 스트렙타비딘 결합제를 제거하였다. 이어서 스트렙타비딘 비드를 DYNAL[®] 자석으로 제거하여, 따라내고, 나머지 파지를 pH 7.4에서 비오틴화된 재조합 인간 PAR2에 첨가하였다. 비오틴화된 재조합 인간 PAR2 결합 파지를 포획하기 위해, 스트렙타비딘 코팅된 상자성 비드를 첨가하기 전에 선택을 2시간 동안 진행하였다. 낮은 pH 완충액(pH 5.5 내지 pH 6.0)에서 특이적 scFv를 용리시키기 전에 비드를 PBS 트윈(PBST)으로 5회 세척하였다. 이어서, 선택된 scFv-파지 입자를 전술한 바와 같이 회수하고(문헌 [Osbourne JK. et al. Immunotechnology, 2(3):181-96, 1996]), 감소된 농도의 비오틴화된 PAR2의 존재 하에 선택 과정을 반복하였다(1 nM - 0.05 nM/4회).

[0156] scFv에서 IgG1-TM으로의 재형식화

[0157] 항체를 필수적으로 문헌[Persic et al.(1997, Gene, 187, 9-18)]에 의해 기재된 바와 같이 scFv로부터 다음 변형을 갖는 전체 면역글로불린 G1 삼중 돌연변이 체(돌연변이가 L234F, L235E 및 P331S를 포함하는 IgG₁-TM, IgG₁ Fc 서열)로 전환시켰다. CHO-일시적 세포와의 사용을 용이하게 하고, 에피솜 복제를 가능하게 하기 위해, OriP 단편을 발현 벡터에 포함시켰다. 가변 중쇄(VH) 도메인을 인간 중쇄 불변 도메인 및 조절 요소를 포함하는 벡터에 클로닝하여, 포유류 세포에서 전체 IgG₁-TM 중쇄를 발현시켰다. 유사하게, 가변 경쇄(VL) 도메인을 인간 경쇄(람다) 불변 도메인 및 조절 요소의 발현을 위한 벡터에 클로닝하여, 포유류 세포에서 전체 IgG 경쇄를 발현시켰다. IgG를 획득하기 위해, 중쇄 및 경쇄 IgG 발현 벡터를 CHO-일시적 포유류 세포로 형질감염시켰다(문헌 [Daramola et al. Biotechnol Prog 30(1):132-41(2014)]). IgG를 발현시키고, 배지 내로 분비시켰다. 정제 전에 수확물을 여과한 다음, 단백질 A 크로마토그래피를 사용하여 IgG를 정제하였다. 배양 상청액을 적절한 크기의 세라믹 단백질 A(BioSeptra) 컬럼에 로딩하고, 50 mM Tris-HCl pH 8.0, 250 mM NaCl로 세척하였다. 결합된 IgG를 0.1 M 시트르산나트륨(pH 3.0)을 사용하여 컬럼으로부터 용리시키고, Tris-HCl(pH 9.0)을 첨가하여 중화시켰다. 용리된 물질을 Nap10 컬럼(Amersham, #17-0854-02)을 사용하여 PBS로 완충액을 교체하고, IgG의 아미노산 서열을 기반으로 한 흡광 계수를 사용하여 IgG의 농도를 분광광도계로 측정하였다(문헌[Mach et al., Anal. Biochem. 200(1):74-80(1992)]). 정제된 IgG를 SEC-HPLC 및 SDS-PAGE를 사용하여 응집 및 분해 순도에 대해 분석하였다.

[0158] pH 감작성 Par0067 변이체 scFv 및 IgG의 스크리닝

[0159] pH 의존적 결합이 가능한 항체를 스크리닝하고 프로파일링하기 위해, 생화학적 에피토프 경쟁 분석 형식을 사용하였다. 인간 PAR2 세포의 도메인(ECD)에 대한 모체 Par0067 IgG 항체 결합의 상호작용을 억제하는 시험 항체(scFv 또는 IgG)의 능력을 평가하기 위해, 균질 시간 분해 형광(HTRF[™]) 기술을 사용한 분석을 설계하였다. 중요하게는 두 가지 상이한 pH 값(pH 7.4 및 pH 6.0)에서 이 분석을 구현하였다.

[0160] 우선, pH 7.4 및 pH 6.0에서의 병렬 분석(상기 기재된 바와 같음)을 사용하여, 정제되지 않은 미정제 scFv(박테리아 추출물)를 단일 지점 384 웰 고 처리량 스크린(HTS)으로 스크리닝하였다. 이 단일 지점 병렬 HTS 형식은 다수의 1000개의 시험 scFv의 스크리닝을 가능하게 하였고, pH 7.4에 대비하여, pH 6.0에서 인간 PAR2와의 모체 Par0067 IgG 결합의 상호작용의 억제를 감소시키는 항체를 추가 특성화를 위해 진행시켰다. 이어서, 정제된 scFv 및 정제된 IgG 둘 모두를 시험하기 위해 다지점 투여량 반응 IC₅₀ 형식으로 동일한 에피토프 경쟁 분석 접근법을 구현하였다(후자의 경우 분석 설계의 약간의 변형이 섹션 C에 제시된 바와 같이 필요함). 다시 한번 pH 7.4 및 pH 6.0에서 분석을 수행하였지만, 본 발명자들은 이들 실험에서, 투여량 반응 억제 곡선이 pH 7.4에서 관찰된 해당 투여량 반응 억제 곡선에 비해 pH 6.0에서 대규모의 우측 이동(즉, 상당히 증가된 IC₅₀ 값)을 나타내는 시험 항체가 가장 흥미로웠다.

[0161] 하기 프로토콜은 정제되지 않은 미정제 scFv의 단일 지점 시험 및 정제된 scFv 및 IgG의 후속 시험 둘 모두를 위한 방법을 포함한다.

[0162] **섹션 A: 유전자 분석 조건:**

[0163] 분석 완충액:

[0164] 분석 완충액을 사용 당일에 새로 제조하였다. pH 7.4에서의 실험에서 DPBS(Gibco 14190-086)에 KF(0.4 M)(VWR, 103444T) 및 BSA(0.1% w/v)(PAA, K05-013)를 보충한 다음, pH를 다시 확인하고, 필요에 따라 pH 7.4로 미세 조정하였다. pH 6.0에서의 실험에서, 모든 다른 완충액 성분을 상기에서 개괄적으로 기재된 pH 7.4 분석 완충액과

동일하게 유지하면서, pH 6.0 분석 완충액을 200 mM MES(Sigma, M-5287)의 염기 완충액(DPBS와 대조)을 사용하여 제형화하였다. KF(0.4 M) 및 BSA(0.1% w/v)를 첨가한 후, 200 mM MES 기반 완충액을 HCL을 사용하여 pH 6.0으로 조정하였다.

[0165] 분석 플레이트: 깊이가 얇은 흑색 웰 384 플레이트(등근 바닥, 비 결합)(Corning, 4514)를 사용하여 분석을 수행하였다.

[0166] 분석 용적: 20 μ l

[0167] 인큐베이션 및 플레이트 판독: 분석 플레이트를 Envision 플레이트 판독기에서 표준 HTRF™ 판독 프로토콜을 사용하여 판독하기 전에 RT에서 2시간 동안 인큐베이션하였다.

[0168] **섹션 B: scFv의 시험:** (정제되지 않은 박테리아 용해물 및 정제된 scFv)

[0169] 첨가 순서 및 분석 성분:

		총	nsb	시험
[0171]	Par0067 IgG(x4 [최종])	5 μ l	5 μ l	5 μ l
[0172]	Test scFv(x4 [최종])	-	-	5 μ l
[0173]	분석 완충액		5 μ l	5 μ l -
[0174]	Bio-인간-PAR2 ECD(x4 [최종])	5 μ l	-	5 μ l
[0175]	분석 완충액		-	5 μ l -

[0176] Europium Cryptate 표지된 스트렙타비딘

[0177] 플러스 XL⁶⁶⁵ 표지된 항-인간-Fc(둘 모두 x4 [최종]) 5 μ l 5 μ l 5 μ l

[0178] Par0067 IgG 제조/첨가:

[0179] 표지되지 않은 정제 Par0067 IgG(자체 생성)를 섹션 A에서 이전에 기재된 2개의 분석 완충액(pH 7.4 및 pH 6.0) 각각에서 최대 4.44 nM(1.11 nM 최종 [분석])의 농도로 제조하였다. 적절한 pH 4.44 nM Par0067 IgG 용액 5 μ l/웰을 적절한 분석 플레이트의 모든 웰에 첨가하였다(pH 7.4 및 pH 6.0).

[0180] 시험 scFv 제조/첨가:

[0181] a) pH 7.4 및 pH 6.0 둘 모두에서 정제되지 않은 미정제 박테리아 용해물 scFv 샘플의 병렬 단일 지점 HTS에서, 우선 적절한 바에 따라 pH 7.4 또는 pH 6.0 분석 완충액을 사용하여 샘플을 40%의 순 농도로 사전 희석시켰다. 이어서, 5 μ l의 40% 사전 희석된 샘플을 적절한 분석(pH 7.4 또는 pH 6.0)으로 옮겨서, 최종 분석 샘플 농도를 10.0%(20 μ l 최종 분석 용적)로 설정하였다. (벤치마킹을 위해) 이용 가능하게 된 경우, 모든 HTS 실험에서 모체 Par0067 scFv를 대조군으로서 특이적 pH 의존적 항체로서 포함시켰다.

[0182] b) 정제된 scFv 항체의 다지점 투여량 반응 IC₅₀ 시험에서, 희석되지 않은 순수한 샘플의 1/4의 최고 최종 분석으로부터 샘플을 시험하였다(즉, 사전 희석 단계는 수행되지 않음). 이어서, 이중 반복 실험의 11개의 지점 1:3의 연속 희석액을 2개의 분석 완충액(pH 7.4 및 6.0) 각각의 384 웰 폴리프로필렌 Greiner 플레이트에서 제조하였다. 웰당 각 연속 희석액의 5 μ l를 적절한 pH scFv 희석 플레이트로부터 해당 분석 플레이트(pH 7.4 및 pH 6.0)로 옮겼다. 적절한 pH 분석 완충액 5 μ l를 전체 및 비특이적 웰에 첨가하였다. (벤치마킹을 위해) 이용 가능하게 된 경우, 모든 다지점 투여량 반응 IC₅₀ 실험에서 모체 Par0067 정제된 scFv를 대조군으로서 특이적 pH 의존적 정제된 scFv로서 포함시켰다. 데이터는 표 1에 제시되어 있다.

[0183] 비오틴화된 인간 PAR2 ECD 제조/첨가:

[0184] 자체 생성된 비오틴화된 인간 PAR2 ECD를 2개의 분석 완충액(pH 7.4 및 pH 6.0) 각각으로 희석하여, 4.0 nM(1 nM 최종 분석 농도)의 작업 용액을 제공하였다. 이어서, 적절한 4.0 nM 비오틴화된 인간 PAR2 ECD 작업 용액의 5 μ l/웰을 음성 결합 대조군 웰을 제외하고, 해당 분석 플레이트(pH 7.4 및 pH 6.0)의 모든 웰에 첨가하였다. 적절한 pH 분석 완충액 5 μ l/웰을 음성 결합 웰에 첨가하였다.

[0185] HTRF 검출 시약 제조/첨가:

[0186] Europium Cryptate 표지된 스트렙타비딘(CisBio, 610SAKLB) 및 XL⁶⁶⁵ 표지된 항-인간-Fc(CisBio, 61HFCXLB)를 각각의 pH 분석 완충액(pH 7.4, 및 pH 6.0)으로 각각 희석하여, 6.0 nM(Europium Cryptate 표지된 스트렙타비딘) 및 40 nM(XL⁶⁶⁵ 표지된 항-인간-Fc)의 농도의 조합된 작업 용액을 제공하였다. 분석으로 x4배 희석을 가능하게 함으로써, 이는 1.5 nM(Europium Cryptate 표지된 스트렙타비딘) 및 10 nM(XL⁶⁶⁵ 표지된 항-인간-Fc)의 최종 분석 농도를 생성시켰다. 이어서, 5 µl/웰의 적절한 pH 조합 HTRF™ 검출 시약 작업 용액을 해당 분석 플레이트(pH 7.4 및 pH 6.0)의 모든 웰에 첨가하였다.

[0187] **섹션 C: 정제된 IgG의 시험:**

[0188] **첨가 순서 및 분석 성분:**

		총	nsb	시험
[0190]	Dylight ⁶⁵⁰ 표지된 Par0067 IgG(x4 [최종])	5 µl	5 µl	5 µl
[0191]	시험 IgG(x4 [최종])	-	-	5 µl
[0192]	분석 완충액		5 µl	5 µl -
[0193]	Bio-인간-PAR2 ECD(x4 [최종])	5 µl	-	5 µl
[0194]	분석 완충액		-	5 µl -
[0195]	Europium Cryptate 표지된 스트렙타비딘(x4 [최종])	5 µl	5 µl	5 µl

[0196] *Par0067 IgG Dylight650 표지:*

[0197] Par0067 IgG의 Dylight⁶⁵⁰ 표지를 Dylight⁶⁵⁰ 표지 키트(Thermo Scientific Cat. No. 84536)를 사용하여 수행하였다. 자체 생성된 정제된 Par0067 IgG의 표지를 제조사의 권장 표지 절차에 따라 수행하였다. 최종 Dylight⁶⁵⁰ 표지된 Par0067 IgG 농도는 0.56 mg/ml로 측정되었으며, 평균 Dylight⁶⁵⁰ 대 IgG 염료 혼입 비율은 2.7 몰 염료/몰 IgG였다.

[0198] *Dylight⁶⁵⁰ 표지된 Par0067 IgG 제조/첨가:*

[0199] Dylight⁶⁵⁰ 표지된 Par0067 IgG(0.56 mg/ml, 3,733 nM)를 재료 섹션에서 이전에 기재된 2개의 분석 완충액(pH 7.4 및 pH 6.0) 각각에서 4.44 nM의 농도(1.11 nM 최종 [분석]을 제공함)로 제조하였다. 적절한 pH 4.44 nM Dylight⁶⁵⁰ Par0067 IgG 용액 5 µl/웰을 적절한 분석 플레이트(pH 7.4 및 pH 6.0)의 모든 웰에 첨가하였다.

[0200] *시험 IgG 연속 희석/첨가:*

[0201] 모체 Par0067 IgG(모든 분석에서 기준/대조군으로 사용됨)를 사전 희석하여, 두 개의 상이한 pH 분석 완충액 각각에 2000 nM 스톱을 제공하였다(500 nM의 최고 최종 분석 IgG 농도를 제공하기 위함). 희석되지 않은 순수한 샘플의 1/4의 최고 최종 분석 농도로부터 모든 시험 또는 다른 기준/대조군 IgG를 시험하였다(즉, 사전 희석 단계는 수행되지 않음). 이어서, 이중 반복 실험의 11개의 지점 1:3의 연속 희석액을 2개의 분석 완충액(pH 7.4 및 pH 6.0) 각각의 384 웰 폴리프로필렌 Greiner 플레이트에서 제조하였다. 웰당 5 µl를 적절한 pH IgG 희석 플레이트로부터 해당 분석 플레이트(pH 7.4 및 pH 6.0)로 옮겼다. 적절한 pH 분석 완충액 5 µl를 전체 및 비특이적 웰에 첨가하였다.

[0202] *비오틴화된 인간 PAR2 ECD 제조/첨가:*

[0203] 자체 생성된 비오틴화된 인간 PAR2 ECD를 2개의 분석 완충액(pH 7.4 및 pH 6.0) 각각으로 희석하여, 4.0 nM(1 nM 최종 분석 농도)의 작업 용액을 제공하였다. 이어서, 적절한 4.0 nM 비오틴화된 인간 PAR2 ECD 작업 용액의 5 µl/웰을 음성 결합 대조군 웰을 제외하고, 해당 분석 플레이트(pH 7.4 및 pH 6.0)의 모든 웰에 첨가하였다. 적절한 pH 분석 완충액 5 µl/웰을 음성 결합 웰에 첨가하였다.

[0204] *HTRF 검출 시약 제조/첨가:*

[0205] Europium Cryptate 표지된 스트렙타비딘(CisBio, 610SAKLB)을 각각의 pH 분석 완충액(pH 7.4, 및 pH 6.0)으로

각각 희석하여, 6.0 nM의 농도의 작업 용액을 제공하였다. 분석으로 x4배 희석을 가능하게 함으로써, 이는 1.5 nM의 최종 분석 Europium Cryptate 표지된 스트렙타비딘 농도를 생성시켰다. 이어서, 5 μ l/웰의 적절한 pH Europium Cryptate 표지된 스트렙타비딘 작업 용액을 해당 분석 플레이트(pH 7.4 및 pH 6.0)의 모든 웰에 첨가하였다.

[0206] **섹션 D: 데이터 분석:**

[0207] 665 nm 및 620 nm 개수를 우선 665/620 비율 값으로 전환시켰다. 델타 F(%)를 다음 식에 따라 계산하였다:

[0208] $\text{델타 } F(\%) = ((\text{샘플 비율} - \text{음성 비율}) / \text{음성 비율}) * 100$

[0209] 음성 비율 값을 적절한 음성 결합 대조군 웰로부터 Par0067 IgG의 부재하에 계산하였다.

[0210] 이어서, 다음의 식에 따라 특이적 결합%를 계산하였다:

[0211] $\text{특이적 결합\%} = \{(\text{샘플\% 델타 } F - \text{음성 결합\% 델타 } F) / (\text{총 결합\% 델타 } F - \text{음성 결합\% 델타 } F)\} * 100$

[0212] 단일 지점 HTS에 대해 pH 7.4에 대비하여 pH 6.0에서의 특이적 결합%를 각각 x 및 y 축 상에 도시하여, pH 7.4에 대비하여 pH 6.0에서의 억제도가 감소된(특이적 결합%가 더 높은) scFv의 분포를 시각화하였다.

[0213] 다지점 투여량 반응 곡선의 경우, 특이적 결합% 값을 시험 정제 항체 농도(scFv 또는 IgG)에 대비하여 도시하였다. Graphpad Prism 소프트웨어를 사용하여 시그모이드 투여량 반응 억제 변수 기울기 곡선 피트(4 매개변수 로지스틱 식)를 통해 IC₅₀ 값을 결정하였다.

표 1

클론 (scFv)	Par0067 에피토프 경쟁 분석			
	pH7.4 IC ₅₀ (nM)	pH6.0 IC ₅₀ (nM)	변이체 : IC ₅₀ 배수 (pH6.0 v pH7.4)	IC ₅₀ 배수 pH7.4 (변이체 v Par0067)
Par0067	3.3	3.6	1.1	1.0
PaB670010	15.4	41.8	2.7	4.7
PaB670020	5.6	18.5	3.3	1.7
PaB670034	5.6	14.2	2.5	1.7
PaB670045	9.8	72.5	7.4	3.0
PaB670048	14.5	139.4	9.6	4.4
PaB670064	67.1	289.9	4.3	20.3
PaB670066	52.2	486.9	9.3	15.8
PaB670067	14.4	113.2	7.9	4.4
PaB670068	77.8	447.6	5.8	23.6
PaB670070	60.4	270.0	4.5	18.3
PaB670071	101.2	424.8	4.2	30.7
PaB670073	72.1	428.3	5.9	21.8
PaB670075	101.8	603.0	5.9	30.8
PaB670076	46.2	291.8	6.3	14.0
PaB670077	55.4	619.9	11.2	16.8
PaB670078	33.3	319.2	9.6	10.1
PaB670079	44.2	489.8	11.1	13.4
PaB670080	16.6	158.1	9.5	5.0
PaB670081	51.4	260.0	5.1	15.6
PaB670082	25.4	77.9	3.1	7.7
PaB670083	45.2	151.8	3.4	13.7
PaB670084	54.5	282.7	5.2	16.5
PaB670085	48.1	154.7	3.2	14.6
PaB670087	40.9	130.7	3.2	12.4

[0214]

PaB670088	29.8	114.7	3.8	9.0
PaB670089	29.9	134.0	4.5	9.1
PaB670090	22.6	85.5	3.8	6.8
PaB670091	25.2	98.9	3.9	7.6
PaB670092	41.1	193.5	4.7	12.5
PaB670093	18.6	58.7	3.2	5.6
PaB670094	72.5	236.8	3.3	22.0
PaB670095	20.0	113.2	5.7	6.1
PaB670097	21.8	77.9	3.6	6.6
PaB670098	65.9	210.3	3.2	20.0
PaB670099	12.9	62.4	4.8	3.9
PaB670100	20.3	69.0	3.4	6.2
PaB670101	146.9	496.5	3.4	44.5
PaB670102	5.3	13.7	2.6	1.6
PaB670103	27.9	203.5	7.3	8.5
PaB670104	21.7	202.2	9.3	6.6
PaB670105	74.4	495.5	6.7	22.5
PaB670106	312.8	1188.0	3.8	94.8
PaB670107	42.7	463.9	10.9	12.9
PaB670108	29.1	148.6	5.1	8.8

[0215]

[0216]

다중 히스티딘에서 단일 scFv로의 재조합

[0217]

Par0067 에피토프 경쟁 결합 분석에서 pH 의존적 결합을 나타내는 scFv로부터의 히스티딘 잔기를 부위 지정 돌연변이 유발을 사용하여 재조합하였다(문헌[Reikofski J 및 Tao BY, 1992, Biotechnol Adv, 10(4): 535-547]). 2개의 상이한 CDR에 히스티딘을 포함하는 생성 scFv를 전체 면역글로불린 G1 삼중 돌연변이체(IgG1-TM)(표 2)로서 경쟁 결합 분석에서 재시험하여, 모체 항체인 Par0067과 비교하여 pH 의존적 결합에서 추가로 개선된 변이체를 확인하였다.

[0218]

기준 Par0067 항체 CDR 서열과 비교하여 히스티딘 변형된 클론 각각에 대한 서열 정렬은 도 1a 및 도 1b 및 도 2a 및 도 2b에 제공된다.

표 2

클론 (IgG)	Par0067 에피토프 경쟁 분석			
	pH7.4 IC ₅₀ (nM)	pH6.0 IC ₅₀ (nM)	변이체 : IC ₅₀ 배수 (pH6.0 v pH7.4)	IC ₅₀ 배수 pH7.4 (변이체 v Par0067)
Par0067	0.835	0.790	0.95	1.00
PaB670045	2.9	25.8	8.9	3.5
PaB670048	5.7	48.2	8.5	6.8
PaB670128	32.8	IC	ND	39.3
PaB670129	56.1	IC	ND	67.2
PaB670084	10.3	64.6	6.3	12.3
PaB670141	2.4	13.9	5.9	2.8
PaB670142	4.8	67.1	14.0	5.7
PaB670143	3.4	40.0	11.8	4.0
PaB670144	29.0	564.8	19.5	34.7
PaB670146	91.9	784.3	8.5	110.1
PaB670148	48.5	844.6	17.4	58.1
PaB670149	504.9	IC	ND	604.7
PaB670151	69.5	796.0	11.5	83.2
PaB670152	438.8	6604.0	15.1	525.5
PaB670153	93.0	1639.0	17.6	111.4
PaB670156	7.0	190.0	27.2	8.4
PaB670157	15.8	932.4	59.0	18.9
PaB670158	6.8	477.0	69.8	8.2
PaB670159	161.0	IC	ND	192.8
PaB670160	16.9	634.3	37.5	20.2
PaB670161	47.9	1899.0	39.6	57.4
PaB670162	11.4	906.2	79.5	13.7
PaB670163	145.1	IC	ND	173.8

IC = 불완전 곡선; ND = 비측정

[0219]

[0220] BIACORE™에 의해 측정된 바와 같은 인간, 랫트 및 사이노물거스 PAR2에 대한 항-PAR2 Fab의 친화도

[0221] 항-PAR2 항체의 항원 결합 단편(Fab)을 발현시키고(문헌[Spooner J. et al.(2015) Biotechnol Bioeng. 112:1472-7]), 다양한 종류(인간, 랫트 및 사이노물거스)의 재조합 PAR2에 대한 친화도를 Biacore에 의해 측정하였다.

[0222] Biacore 친화도 분석

[0223] 항-PAR2 Fab의 친화도를 25℃, 다양한 pH(pH 7.4, pH 6.0 및 pH 5.6)에서 Biacore T100을 사용하여 측정하였다. N-말단 Avi 태그 및 C-말단 플래그-His 태그를 갖는 재조합 인간, 랫트 및 사이노물거스 PAR2를 사용하여 실험을 수행하였다.

[0224] 스트렙타비딘을 표준 아민 커플링 기법을 사용하여 10 mM 아세트산나트륨 pH 4.5에서 4 µg/ml의 농도로 C1 칩 표면에 공유 결합에 의해 고정시켰다. 대략 30 내지 100 RU의 최종 스트렙타비딘 표면을 획득하였다. 재조합 비오티닐화된 PAR2 종류(자체 생성)를 포화시 Fab 결합(R_{max})을 가능하게 하기 위해 HBS-EP+ 완충액에서 4 µg/ml에서 스트렙타비딘 칩 표면 상에 적정하였다. 이러한 낮은 수준의 분석물 결합은 최소 질량 전달 효과를 보장하였다.

[0225] 항-PAR2 Fab를 HBS-EP+ 완충액 pH 7.4 또는 MES-BS-EP+ pH 6.0 완충액 또는 MES-BS-EP+ pH 5.6 완충액 중에 연속 희석시키고(0.39 nM 내지 25 nM), 칩 상에 50 μ l/분에서 유동시키고, 3분 결합시키고, 최대 30분 해리시켰다. 최종 센서그램 세트의 이중 기준 배제를 가능하게 하기 위해 동일한 조건 하에 다회 완충액 단독 주입을 수행하고, 이를 BiaEval 소프트웨어(버전 2.0.1)를 사용하여 분석하였다. 칩 표면을 4 M $MgCl_2$ 의 펄스로 완전히 재생시켰다.

[0226] 선택 클론에 대한 BiaCore 친화도 결과는 하기 표 3 내지 표 13에 제공된다.

표 3

Par0067 Fab.

pH	종류	$k_a(M^{-1} s^{-1})$	$k_d(s^{-1})$	$K_D(pM)$	R_{max}
7.4	인간	6.66 E+6	4.96 E-5	7.5	50.1
6.0	인간	3.12 E+6	9.72 E-5	31.2	39.3
7.4	랫트	5.16 E+6	1.94 E-4	37.6	111
6.0	랫트	3.21 E+6	5.44 E-4	170	100

[0227]

표 4

PaB670048 Fab.

pH	종류	$k_a(M^{-1} s^{-1})$	$k_d(s^{-1})$	$K_D(pM)$	R_{max}
7.4	인간	4.20 E+6	5.19 E-4	124	69.0
6.0	인간	1.94 E+6	4.97 E-3	2569	58.3
7.4	랫트	5.24 E+6	3.07 E-3	586	124.7
6.0	랫트	4.00 E+6	2.05 E-2	5120	105.2

[0228]

표 5

PaB670084 Fab.

pH	종류	$k_a(M^{-1} s^{-1})$	$k_d(s^{-1})$	$K_D(pM)$	R_{max}
7.4	인간	6.49 E+6	1.62 E-3	250	68.4
6.0	인간	1.73 E+6	7.63 E-3	4,410	104.6
7.4	랫트	6.83 E+6	8.37 E-3	1226	97.6
6.0	랫트	2.57 E+6	2.77 E-2	10,800	91.97

[0229]

표 6

PaB670076 Fab.

pH	종류	$k_a(M^{-1} s^{-1})$	$k_d(s^{-1})$	$K_D(pM)$	R_{max}
7.4	인간	5.84 E+6	1.21 E-3	207	63.5
6.0	인간	1.11 E+6	5.14 E-3	4,611	99.51
7.4	랫트	6.34 E+6	1.07 E-2	1,689	87.9
6.0	랫트	1.66 E+6	5.10 E-2	30,730	82.61

[0230]

표 7

PaB670120 Fab.

pH	종류	$k_a(M^{-1} s^{-1})$	$k_d(s^{-1})$	$K_D(pM)$	Rmax
7.4	인간	5.54 E+6	1.37 E-3	247	61.62
6.0	인간	3.48 E+6	2.10 E-2	6,047	94.67
7.4	캣트	5.62 E+6	1.46 E-2	2,606	84.23
6.0	캣트	8.26 E+6	0.281	34,040	73.35

[0231]

표 8

PaB670128 Fab.

pH	종류	$k_a(M^{-1} s^{-1})$	$k_d(s^{-1})$	$K_D(pM)$	Rmax
7.4	인간	5.95 E+6	3.65 E-3	613	59.57
6.0	인간	2.22 E+6	4.57 E-2	20,062	79.4
7.4	캣트	6.49 E+6	1.96 E-2	3,023	80.86
6.0	캣트	1.79 E+6	6.89 E-2	38,520	63.26

[0232]

표 9

PaB670048 Fab.

pH	종류	$k_a(M^{-1} s^{-1})$	$k_d(s^{-1})$	$K_D(pM)$	Rmax
7.4	인간	5.59 E+6	5.80 E-4	104	58.53
6.0	인간	1.84 E+6	4.58 E-3	2,488	93.02
7.4	캣트	7.46 E+6	3.25 E-3	435	81.2
6.0	캣트	4.84 E+6	2.17 E-2	4,483	80.14

[0233]

표 10

PaB670129 Fab.

pH	종류	$k_a(M^{-1} s^{-1})$	$k_d(s^{-1})$	$K_D(pM)$	Rmax
7.4	인간	8.20 E+6	5.04 E-3	614	54.98
6.0	인간	1.59 E+6	5.54 E-2	34,840	76.02
7.4	캣트	8.82 E+6	2.63 E-2	2,979	73.16
6.0	캣트	1.45 E+6	8.41 E-2	57,910	67.27

[0234]

표 11

PaB670136 Fab.

pH	종류	$k_a(M^{-1} s^{-1})$	$k_d(s^{-1})$	$K_D(pM)$	Rmax
7.4	인간	5.17 E+6	4.95 E-3	957	50.27
6.0	인간	7.92 E+8	14.9	18,840	67.97
7.4	캣트	7.57 E+6	3.14 E-2	4,149	73.24
6.0	캣트	1.57 E+6	5.89 E-2	37,550	47.7

[0235]

표 12

PaB670103 Fab.

pH	종류	$k_a(M^{-1} s^{-1})$	$k_d(s^{-1})$	$K_D(pM)$	R_{max}
7.4	인간	3.52 E+6	1.11 E-4	32.5	46.3
6.0	인간	3.36 E+5	6.07 E-4	1,805	70.66
7.4	랫트	3.04 E+6	5.58 E-4	184	74.2
6.0	랫트	5.31 E+5	5.42 E-3	10,200	69.58

[0236]

표 13

3가지 상이한 pH에서의 PaB670129 Fab

pH	종류	$k_a(M^{-1} s^{-1})$	$k_d(s^{-1})$	$K_D(pM)$	R_{max}
7.4	인간	7.14 E+66.81 E+6	5.34 E-3 5.30 E-3	747.8 778.0	75.9 66.5
6.0	인간	1.56 E+63.26 E+6	5.76 E-2 0.109	36,910 33,500	58.1 48.4
5.6	인간	1.33 E+6	0.112	84,550	42.5
7.4	사이노몰거스	6.67 E+66.59 E+6	2.23 E-3 2.21 E-3	333.3 335.0	59.7 51.9
6.0	사이노몰거스	2.14 E+61.74 E+6	2.75 E-2 2.36 E-2	12,840 13,560	49.6 44.2
5.6	사이노몰거스	3.66 E+6	0.139	37,840	41.3

[0237]

[0238] 실시예 2: 세포-기반 PAR2 및 PAR1 활성 분석

[0239] 내인성 PAR2를 발현하는 인간 A549 세포, 랫트 KNRK, 마우스 LL/2 또는 사이노몰거스 CYNOM-K1 세포 또는 인간 PAR2를 과발현하는 인간 1321N1-hPAR2-cl8 세포를 PDL-코팅 조직 배양 플레이트(Greiner Bio-One)의 웰당 5,000개(인간, 사이노) 또는 7,000개(마우스, 랫트)의 세포에서 시딩하였다. 세포에 Fluo-Screen Quest™ Fluo-8 비 세척 칼슘 염료(AAT Bioquest, Inc)를 로딩하였다. 세포를 실온에서 1시간 동안 분석 완충액(HBSS, 0.1% BSA, 20 mM HEPES)으로 희석된 IgG 또는 Fab로 전처리하였다. 마우스 및 사이노 분석의 경우, 세포를 각각 0.5 nM 또는 10 nM 트롬빈으로 전처리하여, PAR1 활성을 탐각시켰다. 11 nM(인간), 400 nM(마우스) 또는 80 nM(랫트, 사이노) 트립신(폴리문)에 대한 PAR2 칼슘 반응을 형광 영상 플레이트 판독기(FLIPR) Tetra(Molecular Devices)에서 측정하였다. 인간 PAR1에 대한 기능적 활성을 측정하기 위해, A549 인간 세포주에서 트롬빈 유도 칼슘 반응을 또한 FLIPR tetra에서 측정하였고, 이들 분석에서 중화 항-PAR1 IgG WEDE15(Beckman Coulter) 및 ATAP2(Life Technologies)를 양성 대조군으로 사용하였다. 다양한 프로테아제에 대한 기능적 활성을 측정하기 위해, 인간 PAR2를 과발현하는 1321N1-hPAR2-cl8 세포를 PaB670129로 전처리한 후, 0.5 nM 트립신, 500 nM 트립타제 또는 1 nM 매트립타제에 의한 칼슘 방출을 자극하였다. 프로테아제 첨가 전, 그 동안 및 그 후에 형광 측정치를 측정하고, 웰당 피크 RFU를 계산하였다. 반응%(프로테아제 단독 대비)를 항체 농도에 대해 계산하고, IC₅₀을 GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하여 측정하였다.

[0240] 이들 분석에서 인간, 사이노몰로거스-원숭이, 랫트, 및 마우스 세포로부터의 결과는 각각 도 3a, 도 3b, 도 3c 및 도 3d에 제공되며, 도 3e 및 도 6(PAR1 특이성 데이터)에는 계산된 PAR2 IC₅₀이 제공된다. IC₅₀ 계산은 PaB670129가 내인성 PAR2를 발현하는 인간, 마우스, 랫트 및 사이노 세포에서 트립신 유도 PAR2 칼슘 반응을 강력하게 억제함을 나타낸다(도 3e). 추가로, 인간 A549 세포에서 트롬빈 유도 PAR1 활성화는 PaB670129에 의해 억제되지 않지만, Vorapaxar 및 항-PAR1 단일클론 항체에 의해 효과적으로 차단될 수 있다(도 6). 이들 데이터는 PaB670129가 PAR2의 강력하고 특이적인 길항제임을 나타낸다. PAR2 발현 세포에 PaB670129의 단독 적용은 기저 세포 칼슘 수준에 영향을 미치지 않으며, 이는 PaB670129가 PAR2에서 작용 활성이 부재함을 나타낸다(도

4a). 추가로, PaB670129는 트립신, 트립타제 및 매트립타제를 포함하는 다양한 프로테아제에 대한 PAR2 유발 반응을 강력하게 길항한다(도 4b).

[0241] 1차 DRG 신경교-신경 PAR2 칼슘 분석

[0242] Sprague dawley 랫트 새끼 배근신경절(DRG)의 분리된 배양물을 준비하고, 라미닌 및 PDL-코팅된 조직 배양 플레이트(Greiner Bio-One)에서 성장시켰다. 플레이트를 분석에 사용하기 전에 24시간 내지 72시간 동안 37도에서 인큐베이션하였다. 세포에 2 μ M Fura-2 칼슘 염료(Life Technologies)를 로딩하였다. 20 nM에서 PAR2 항체를 포함하는 영상화 완충액(HBSS, 20 mM HEPES, 0.1 mM Sulfinpyrazone, 10 μ M PAR1 길항제 Vorapaxar)에서 세포를 인큐베이션하였다. 이어서 작용제 트롬빈(Sigma) 및 매트립타제(R&D 시스템) PAR2 활성화 펩타이드 LIGRLO(SEQ ID NO: 832)(Peptides International) 및 고 세포의 칼륨(50 mM)의 적용에 대한 반응으로 340 nm 및 380 nm에서 여기되는 Xenon 아크 램프가 장착된 Olympus IX81 현미경에서 Fura-2 비율 측정 영상화에 의해 세포내 칼슘을 정량화하였다. 시야당 뉴런 대 신경교의 수를 계산하였다(뉴런은 고 칼륨에 대한 반응을 나타내는 것으로 정의됨). 이어서, 총 매트립타제-감작성 뉴런 및 신경교를 시야당 계산하였다. 칼슘 분석의 결과는 도 5a 내지 도 5f에 제공되며, 이는 PaB670129 항체가 DRG 뉴런(도 5a 내지 도 5c) 및 비-뉴런 세포(도 5d 내지 도 5f)에서 매트립타제에 대한 감작성을 효과적으로 감소시켰음을 예시한다.

[0243] 실시예 3: 염증성 관절 통증의 랫트 모델에서의 항-PAR2 항체의 효과

[0244] Sprague Dawley 랫트의 동측 무릎에서 모노소듐 요오도아세테이트(MIA)의 관절내 투여는 염증 반응과 초기에 관련된 강력하고 장기 지속되는 통각과민 및 이질통의 발생을 야기한다. 이 동물 모델에서 이러한 징후의 발생은 임상적으로 관련이 있다고 여겨지며; 이는 골관절염(OA) 또는 류머티스 관절염과 같은 기저 질환과 관련된 만성 염증성 통증이 나타나는 환자에서 이러한 증상이 발현됨을 반영한다(문헌[Bove et al., 2003; Fernihough et al., 2004; Kalbhen 1987]). MIA 유도 통각과민의 시간 경과(종료점으로서 중량 부하를 사용함)는 주로 염증성 인 초기 성분에 의한 2 단계 패턴을 따르고, 이는 Cox-2 감작성이며; 금 표준 셀레콕시브에 의해 현저히 감소하는 것으로 이전에 보고되었다. 이러한 초기 염증 단계는 프레가발린(PGB) 감작성이고 셀레콕시브에 비 감작성인 더욱 만성적인 통증 표현형에 방법을 제공하며, 이는 더욱 근본적인 신경병증성 유형의 성분으로 나타난다.

[0245] 중량 부하: 나이브(Naive) 랫트는 두 뒷발 사이에 체중을 균등하게 분배한다. 그러나 주사된(왼쪽) 뒷 무릎에 염증이 있고/있거나 통증이 있는 경우, 발병한 다리에 적은 중량이 가해지도록(손상된 사지의 중량 부하를 저하시키기 위함) 중량을 재분배한다. 각 뒷다리를 통한 중량 부하를 랫트 무능력 시험기(Linton Instruments, UK)를 사용하여 측정한다.

[0246] 무능력 시험기에서 Sprague Dawley 랫트의 뒷발을 별도의 센서에 배치하고, 두 뒷다리 모두에 의해 가해지는 평균 힘을 4초에 걸쳐 기록하였다.

[0247] 절차: 운반 후, 랫트는 연구 개시 전 7일의 최소 습관화 기간을 가졌다. 나이브 랫트는 사료 및 물을 자유롭게 이용할 수 있는 그의 자체 케이지의 시술실에 적응하였다. 중량 부하 챔버에의 습관화를 수 일에 걸쳐 수행하였다. 기준선 중량 부하 판독 값을 마지막 날에 기록하였다.

[0248] 0일에, 최종 기준선 판독 후, 멸균 조건에서 이소플루란 및 산소의 3:1 혼합물을 사용하여 동물을 마취시켰다. 왼쪽 무릎 부위의 털을 제거하고, 회식 히비스스크럽 용액(hibiscrub solution)으로 세척하였다.

[0249] 왼쪽 뒷다리의 무릎 관절에 MIA(Sigma, I2512) 용액 25 μ l의 80 mg/ml(2 mg)의 주사를 통해 골관절염(OA)을 유도하였다. 모의 동물에 식염수를 주사하였다. 동물을 따뜻한 환경에서 회복시킨 후, 그의 자체 케이지에 되돌려보냈다.

[0250] 동물은 MIA 이후 염증 반응을 일으키고, 발병 부위를 보호하고 핏을 수 있다. 따라서, 고통 또는 심한 통증의 예상치 못한 징후에 대해 랫트를 주의 깊게 모니터링하여, 이러한 징후를 나타내는 임의의 동물을 즉시 추려낼 수 있었다.

[0251] 동물을 첫 주 동안은 매일 체중을 측정하고, 이후에는 수 일마다 측정하였다. 만성 통증의 발병에 대해 MIA 주사 후 3, 7, 10 및 14일에 중량 부하를 평가하였다. 18일째, 중량 부하 측정을 수행하고, 동물을 등급화하고, 라틴 방진 설계의 MIA 창에 따라 처리 그룹에 무작위 분류하였다.

[0252] 항체 투여 요법: 18일째에 동물을 Par0067(PAR2+ve) 10 mg/kg 또는 이소형 대조군(PAR2-ve) 10 mg/kg으로 정맥 내 처리하고, 항체 투여 후 4시간 및 1, 2, 6, 8, 10 및 14일째에 추가의 중량 부하 측정을 수행하였다.

- [0253] 프레가발린(Pregabalin) 및 셀레콕시브(Celecoxib) 투여 요법: MIA 주사 후 24, 25, 26, 27 및 28일째에 매일 PGB(30 mg/kg p.o; 2 ml/kg) 또는 셀레콕시브(50mg/kg p.o; 2 ml/kg)를 동물에 투여하였다. 24, 26 및 28일째에 투여 후 1시간 후에 중량 부하 평가를 수행하고, 32일째에 약물 치료를 중단한 후 추가 관독을 수행하였다.
- [0254] 투여 후 1, 2, 6, 10 및 14일째에, 중량 부하 평가 후, 항체 및 이소형 대조군 처리 그룹(n=5/그룹)으로부터 pk 분석을 위해 꼬리 정맥을 통해 400 μ l의 혈액을 채혈하였다.
- [0255] 연구 평가: 좌우 뒷발 둘 모두에 대해 중량 부하(g) 관독을 수행하고, 그 차이를 계산하였다. 데이터는 동측/대측% 비율((WB 왼쪽/WB 오른쪽)*100)(평균 \pm s.e.m)로 표시된다.
- [0256] 계산: 동측 관독/대측 관독 x 100. 나이브 WB 차이 - 선 투여량 WB 차이를 MIA 창으로 규정하였다.
- [0257] 통계 분석: 반복 측정 ANOVA에 이어, InVivoStat(invivostat.co.uk)를 사용하여 계획된 비교 시험을 수행하였다(p<0.05를 유의한 것으로 상정함). 각 시점에서 처리 그룹을 비히클 대조군과 비교하여 데이터를 분석하였다.
- [0258] 무릎 관절 내로 2 mg MIA를 주사하면 3일째에 뚜렷하게 심한 염증 및 과민성 반응이 유발되었으며, 이는 손상된 뒷발과 손상되지 않은 뒷발 사이의 중량 부하의 이동에 의해 검출된 바와 같다. 이러한 MIA 유도 과활성 반응은 모든 그룹에서 제1 시험 제제가 투여되는 시점인 18일째까지(및 비히클-처리된 대조군 동물의 경우 그 이후까지) 여전히 뚜렷하였다. 식염수 주사는 중량 부하에 영향을 미치지 않았다.
- [0259] 도 7a에서 도시된 바와 같이, 프레가발린(30 mg/kg)을 매일 투여한 후 24일 내지 28일째부터 과민증의 현저하고 뚜렷한 역전이 나타났으며, 이는 32일째 처리를 중단한 후에도 약한 잔류 효과가 여전히 뚜렷하였다. 이와 달리, 셀레콕시브(50 mg/kg)를 매일 투여하고 24일 내지 28일째부터 기껏해야 과민증의 약한 역전만이 나타났다. 이러한 약리학적 특징은 MIA 반응의 이 단계 동안 관찰된 과활성이 본질적으로 염증이 아니라 주로 신경병증임을 시사한다.
- [0260] 또한 도 7a에 도시된 바와 같이, 투여 후 4시간째부터 28일째까지(투여 후 10일) Par0067에 의한 유의한 과민증의 역전이 나타났다. 동일한 기간 동안 이소형 대조군에 의해서는 효과가 나타나지 않았다. 도 7b는 상이한 농도의 Par0067의 처리 효과를 도시한다.
- [0261] 실시예 4: 암컷 C57BL/6 마우스에서 부분적 신경 결찰 유도 물리적 통각과민의 역전에 대한 PAR2 항체 PaB670129의 효과
- [0262] 도입
- [0263] 문헌[Selitzer(1990)]에 기재된 좌골 신경의 부분적 결찰(PNL)은 신경병증성 통증의 전임상 모델로서 작용하는 것으로 보고된 다수의 신경 결찰 모델 중 하나이다. 이는 문헌[Randall and Selitto(1957)]에 기재된 바와 같이 분석계를 사용하여 측정될 수 있는 현저한 물리적 통각과민을 생성한다. 이 예는 이러한 신경 손상/신경병증성 통증 모델에서 통각과민에 대한 항 PAR2 항체 PaB670129의 투여의 효과를 기재한다.
- [0264] 절차
- [0265] 60마리의 암컷 C57BL/6 마우스에 연구를 개시하기 적어도 5일 전에 확인 목적으로 트랜스폰더(transponder)를 삽입하였다. 물리적 통각과민을 분석계(Randall & Selitto 1957)(Ugo Basile)를 사용하여 측정하였다. 철수 반응이 관찰될 때까지 차례로 각 뒷발의 등면에 증가하는 힘을 가하였다. 이 시점에서 힘을 더이상 가하지 않고, 중량(그램)을 기록하였다. 동측 및 대측 발에 대한 데이터를 철수 임계값(그램)으로 표시하였다. 기준선 관독값을 획득한 후, 마우스를 좌골 신경을 부분적으로 결찰하기 위해 수술을 받았거나, 모의(sham) 조작 대조군으로서 기능하는 2개의 그룹으로 대략 동일한 동측/대측 비율로 분류하였다. 수술한 마우스를 이소플루란으로 마취시켰다. 그 후, 왼쪽 좌골 신경의 대략 1 cm를 허벅지 중간 정도의 절개를 통해 평활하게 해부하여 노출시켰다. 그 후, 봉합사(8/0 Virgin Silk: Ethicon)를 신경의 등쪽 1/3을 통과시켜 단단히 묶었다. 이어서 접착제를 사용하여 절개를 밀봉하고, 마우스를 시험 개시 전에 적어도 6일 동안 회복시켰다. 모의 조작된 마우스에 동일한 프로토콜을 적용하였지만, 신경 노출 후 마우스를 봉합하여 회복시켰다.
- [0266] 마우스를 수술 후 7일 및 10일째에 통각과민의 발병에 대해 시험하였다. 동측/대측 비율이 80%를 초과하는 마우스를 비 반응한 것으로 분류하여, 연구에서 제외하였다. 10일째 시험 후, 마우스를 최종 처리 그룹을 제공하는 그룹으로 추가로 세분화하였다;
- [0267] A. 그룹 1: 모의 조작 + 이소형 대조군 10 mg/kgs.c(N=10)

- [0268] B. 그룹 2: 신경 결찰 + 이소형 대조군 10 mg/kgs.c(N=9)
- [0269] C. 그룹 3: 신경 결찰 + Etanercept 0.3 mg/kg 피하(N=9)
- [0270] D. 그룹 4: 신경 결찰 + PaB670129 3 mg/kg 피하(N=9)
- [0271] E. 그룹 5: 신경 결찰 + PaB670129 10 mg/kg 피하(N=9)
- [0272] F. 그룹 6: 신경 결찰 + PaB670129 50 mg/kg 피하(N=9)
- [0273] 마우스에 13일째에 인산 완충 식염수(PBS)로 희석된 대조군 또는 시험 분자를 투여하고, 투여 후 4시간 및 또한 투여 후 1, 2, 4 및 7일째에 물리적 통각과민도의 변화에 대해 재시험하였다.
- [0274] *데이터 분석*
- [0275] 각 시험 시간에 각 동물에 대해 동측 및 대측 판독을 수행하였다. 동측 및 대측 뒷다리를 통한 중량 부하를 비율로 표시하고, 2원 ANOVA를 사용하여 그룹 데이터를 분석하고(PRISM), 적절한 경우, Tukey 검정을 사용하여 쌍별 비교를 수행하였다.
- [0276] *결과*
- [0277] 좌골 신경의 부분적 결찰은 모의 조작된 대조군과 비교하여, 7일 및 10일째에 동측/대측 비율의 유의한 감소로 나타나는 물리적 통각과민도를 유발하였다. 이소형 대조군으로 처리한 후, 조작된 마우스는 투여 전 수준으로부터 물리적 통각과민도 수준에서 어떠한 변화도 나타내지 않았으며, 이는 효과가 없음을 시사한다. 내부 금 표준인 에타너셉트(etanercept)(0.3 mg/kg 피하)의 투여는 이전 연구에서 보여지는 결과와 일치하게, 투여 후 4시간 내지 7일째에 통각과민도의 유의한 역전을 야기하였다. PaB670129는 투여량 관련 방식으로 동측/대측 비율의 역전을 야기하였으며, 10 mg/kg 및 50 mg/kg 둘 모두에서 피크 효과가 나타났다. 3 mg/kg의 최저 투여량은 투여 후 1, 2 및 7일째에 유의하지만, 더 작은 효과를 나타냈다(도 8 참조).
- [0278] 좌골 신경의 부분적 결찰은 이전에 보고된 결과와 일치하게 장기간 지속되는 물리적 통각과민도를 유도하였다. 이론에 결부시키고자 하는 것은 아니나, 이는 신경병증성 통증에서 관찰되는 통증의 전임상 상관관계로서 작용하는 것으로 여겨진다. PaB670129의 투여는 이러한 통각과민도의 유의한 투여량 관련 역전을 나타내었으며, 이는 신경병증성 통증의 치료에서 PAR2 항체의 잠재적인 용도를 시사한다.

[0279] 참조문헌 일람표

- Persic, L. et al. An integrated vector system for the eukaryotic expression of antibodies or their fragments after selection from phage display libraries. *Gene* 187, 9-18 (1997).
- Reikofski J and Tao BY (1992) Polymerase chain reaction (PCR) techniques for site-directed mutagenesis. *Biotechnol Adv*, 10(4): 535-547.
- Bove SE, Calcaterra SL, Brooker RM, Huber CM, Guzman RE, Juneau PL, et al. Weight bearing as a measure of disease progression and efficacy of anti-inflammatory compounds in a model of monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2003; 11 (11): 821-30. eng.
- Fernihough J, Gentry C, Malcangio M, Fox A, Rediske J, Pellas T, et al. Pain related behaviour in two models of osteoarthritis in the rat knee. *Pain* 2004; 112 (1-2): 83-93. eng.
- Kalbhen DA. Chemical model of osteoarthritis--a pharmacological evaluation. *J Rheumatol* 1987; 14 Spec No: 130-1. eng.
- Clark RA, Shoaib M, Hewitt KN, Stanford SC, Bate ST (2012)., A comparison of InVivoStat with other statistical software packages for analysis of data generated from animal experiments, *J Psychopharmacology*, 26(8), 1136-1142.
- Myska Improving Biosensor Analysis. *Journal of Molecular Recognition*. 1999
- D.G. Myska Improving Biosensor Analysis. *Journal of Molecular Recognition*. 1999;12 : 279-284.
- Myska DG, Improving Biosensor Analysis. *Journal of Molecular Recognition*. 1999; 12: 279-284.
- A.W. Drake, M.L. Tang, G.A. Papalia, G. Landes, M. Haak-Frendscho, S.L. Klakamp, Biacore surface matrix effects on the binding kinetics and affinity of an antigen/antibody complex, *Anal. Biochem.* 429 (2012) 58-69
- Pace CN, Vajdos F, Fee L, Grisley G and Grey T, How to measure and predict the molar absorption coefficient of a protein, *Protein Sci.* 1995; 4: 2411-2423.
- Spooner J, Keen J, Nayyar K, Birkett N, Bond N, Bannister D, Tigue N, Higazi D, Kemp B, Vaughan T, Kippen A, Buchanan A. (2015) Evaluation of strategies to control Fab light chain dimer during mammalian expression and purification: A universal one-step process for purification of correctly assembled Fab. *Biotechnol Bioeng.* 112:1472-7.
- Daramola O, Stevenson J, Dean G, Hatton D, Pettman G, Holmes W, Field R (2014) A high yielding CHO transient system: co-expression of genes encoding EBNA-1 and GS enhances transient protein expression. *Biotechnol Prog.* 30(1):132-41.
- Mach H, Middaugh CR, Lewis RV (1992) Statistical determination of the average values of the extinction coefficients of tryptophan and tyrosine in native proteins. *Anal. Biochem.* 200(1):74-80.
- Seltzer Z, Dubner R, Shir Y (1990). A novel behavioural model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain* 43: 205-218
- Randall LO, Selitto JJ (1957). A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 111(4): 409-419

[0280]

[0281] 서열목록

[0282] PRT = 아미노산 서열

SEQ ID NO:	클론 명	유형
1	ZZ15D2-D02 (Par0067)	VH DNA
2	ZZ15D2-D02 (Par0067)	VH PRT
3	ZZ15D2-D02 (Par0067)	CDR1 PRT
4	ZZ15D2-D02 (Par0067)	CDR2 PRT
5	ZZ15D2-D02 (Par0067)	CDR3 PRT
6	ZZ15D2-D02 (Par0067)	VL DNA
7	ZZ15D2-D02 (Par0067)	VL PRT
8	ZZ15D2-D02 (Par0067)	CDR1 PRT
9	ZZ15D2-D02 (Par0067)	CDR2 PRT
10	ZZ15D2-D02 (Par0067)	CDR3 PRT
11	ZZ1RUE-F02 (PaB670129)	VH DNA
12	ZZ1RUE-F02 (PaB670129)	VH PRT
13	ZZ1RUE-F02 (PaB670129)	CDR1 PRT
14	ZZ1RUE-F02 (PaB670129)	CDR2 PRT
15	ZZ1RUE-F02 (PaB670129)	CDR3 PRT
16	ZZ1RUE-F02 (PaB670129)	VL DNA
17	ZZ1RUE-F02 (PaB670129)	VL PRT
18	ZZ1RUE-F02 (PaB670129)	CDR1 PRT
19	ZZ1RUE-F02 (PaB670129)	CDR2 PRT
20	ZZ1RUE-F02 (PaB670129)	CDR3 PRT
21	ZZ1DRB-B08 (PaB670010)	VH DNA
22	ZZ1DRB-B08 (PaB670010)	VH PRT
23	ZZ1DRB-B08 (PaB670010)	CDR1 PRT
24	ZZ1DRB-B08 (PaB670010)	CDR2 PRT
25	ZZ1DRB-B08 (PaB670010)	CDR3 PRT
26	ZZ1DRB-B08 (PaB670010)	VL DNA
27	ZZ1DRB-B08 (PaB670010)	VL PRT
28	ZZ1DRB-B08 (PaB670010)	CDR1 PRT
29	ZZ1DRB-B08 (PaB670010)	CDR2 PRT
30	ZZ1DRB-B08 (PaB670010)	CDR3 PRT
31	ZZ1IGD-D05 (PaB670020)	VH DNA

[0283]

32	ZZ1IGD-D05 (PaB670020)	VH PRT
33	ZZ1IGD-D05 (PaB670020)	CDR1 PRT
34	ZZ1IGD-D05 (PaB670020)	CDR2 PRT
35	ZZ1IGD-D05 (PaB670020)	CDR3 PRT
36	ZZ1IGD-D05 (PaB670020)	VL DNA
37	ZZ1IGD-D05 (PaB670020)	VL PRT
38	ZZ1IGD-D05 (PaB670020)	CDR1 PRT
39	ZZ1IGD-D05 (PaB670020)	CDR2 PRT
40	ZZ1IGD-D05 (PaB670020)	CDR3 PRT
41	ZZ1IGF-B11 (PaB670034)	VH DNA
42	ZZ1IGF-B11 (PaB670034)	VH PRT
43	ZZ1IGF-B11 (PaB670034)	CDR1 PRT
44	ZZ1IGF-B11 (PaB670034)	CDR2 PRT
45	ZZ1IGF-B11 (PaB670034)	CDR3 PRT
46	ZZ1IGF-B11 (PaB670034)	VL DNA
47	ZZ1IGF-B11 (PaB670034)	VL PRT
48	ZZ1IGF-B11 (PaB670034)	CDR1 PRT
49	ZZ1IGF-B11 (PaB670034)	CDR2 PRT
50	ZZ1IGF-B11 (PaB670034)	CDR3 PRT
51	ZZ1KX3-F01 (PaB670045)	VH DNA
52	ZZ1KX3-F01 (PaB670045)	VH PRT
53	ZZ1KX3-F01 (PaB670045)	CDR1 PRT
54	ZZ1KX3-F01 (PaB670045)	CDR2 PRT
55	ZZ1KX3-F01 (PaB670045)	CDR3 PRT
56	ZZ1KX3-F01 (PaB670045)	VL DNA
57	ZZ1KX3-F01 (PaB670045)	VL PRT
58	ZZ1KX3-F01 (PaB670045)	CDR1 PRT
59	ZZ1KX3-F01 (PaB670045)	CDR2 PRT
60	ZZ1KX3-F01 (PaB670045)	CDR3 PRT
61	ZZ1KX4-E11 (PaB670048)	VH DNA
62	ZZ1KX4-E11 (PaB670048)	VH PRT
63	ZZ1KX4-E11 (PaB670048)	CDR1 PRT
64	ZZ1KX4-E11 (PaB670048)	CDR2 PRT

[0284]

65	ZZ1KX4-E11 (PaB670048)	CDR3 PRT
66	ZZ1KX4-E11 (PaB670048)	VL DNA
67	ZZ1KX4-E11 (PaB670048)	VL PRT
68	ZZ1KX4-E11 (PaB670048)	CDR1 PRT
69	ZZ1KX4-E11 (PaB670048)	CDR2 PRT
70	ZZ1KX4-E11 (PaB670048)	CDR3 PRT
71	ZZ1KX6-B09 (PaB670064)	VH DNA
72	ZZ1KX6-B09 (PaB670064)	VH PRT
73	ZZ1KX6-B09 (PaB670064)	CDR1 PRT
74	ZZ1KX6-B09 (PaB670064)	CDR2 PRT
75	ZZ1KX6-B09 (PaB670064)	CDR3 PRT
76	ZZ1KX6-B09 (PaB670064)	VL DNA
77	ZZ1KX6-B09 (PaB670064)	VL PRT
78	ZZ1KX6-B09 (PaB670064)	CDR1 PRT
79	ZZ1KX6-B09 (PaB670064)	CDR2 PRT
80	ZZ1KX6-B09 (PaB670064)	CDR3 PRT
81	ZZ1KX6-D05 (PaB670066)	VH DNA
82	ZZ1KX6-D05 (PaB670066)	VH PRT
83	ZZ1KX6-D05 (PaB670066)	CDR1 PRT
84	ZZ1KX6-D05 (PaB670066)	CDR2 PRT
85	ZZ1KX6-D05 (PaB670066)	CDR3 PRT
86	ZZ1KX6-D05 (PaB670066)	VL DNA
87	ZZ1KX6-D05 (PaB670066)	VL PRT
88	ZZ1KX6-D05 (PaB670066)	CDR1 PRT
89	ZZ1KX6-D05 (PaB670066)	CDR2 PRT
90	ZZ1KX6-D05 (PaB670066)	CDR3 PRT
91	ZZ1KXE-A05 (PaB670067)	VH DNA
92	ZZ1KXE-A05 (PaB670067)	VH PRT
93	ZZ1KXE-A05 (PaB670067)	CDR1 PRT
94	ZZ1KXE-A05 (PaB670067)	CDR2 PRT
95	ZZ1KXE-A05 (PaB670067)	CDR3 PRT
96	ZZ1KXE-A05 (PaB670067)	VL DNA
97	ZZ1KXE-A05 (PaB670067)	VL PRT

[0285]

98	ZZ1KXE-A05 (PaB670067)	CDR1 PRT
99	ZZ1KXE-A05 (PaB670067)	CDR2 PRT
100	ZZ1KXE-A05 (PaB670067)	CDR3 PRT
101	ZZ1KXE-B01 (PaB670068)	VH DNA
102	ZZ1KXE-B01 (PaB670068)	VH PRT
103	ZZ1KXE-B01 (PaB670068)	CDR1 PRT
104	ZZ1KXE-B01 (PaB670068)	CDR2 PRT
105	ZZ1KXE-B01 (PaB670068)	CDR3 PRT
106	ZZ1KXE-B01 (PaB670068)	VL DNA
107	ZZ1KXE-B01 (PaB670068)	VL PRT
108	ZZ1KXE-B01 (PaB670068)	CDR1 PRT
109	ZZ1KXE-B01 (PaB670068)	CDR2 PRT
110	ZZ1KXE-B01 (PaB670068)	CDR3 PRT
111	ZZ1KXE-D06 (PaB670070)	VH DNA
112	ZZ1KXE-D06 (PaB670070)	VH PRT
113	ZZ1KXE-D06 (PaB670070)	CDR1 PRT
114	ZZ1KXE-D06 (PaB670070)	CDR2 PRT
115	ZZ1KXE-D06 (PaB670070)	CDR3 PRT
116	ZZ1KXE-D06 (PaB670070)	VL DNA
117	ZZ1KXE-D06 (PaB670070)	VL PRT
118	ZZ1KXE-D06 (PaB670070)	CDR1 PRT
119	ZZ1KXE-D06 (PaB670070)	CDR2 PRT
120	ZZ1KXE-D06 (PaB670070)	CDR3 PRT
121	ZZ1L3F-A02 (PaB670071)	VH DNA
122	ZZ1L3F-A02 (PaB670071)	VH PRT
123	ZZ1L3F-A02 (PaB670071)	CDR1 PRT
124	ZZ1L3F-A02 (PaB670071)	CDR2 PRT
125	ZZ1L3F-A02 (PaB670071)	CDR3 PRT
126	ZZ1L3F-A02 (PaB670071)	VL DNA
127	ZZ1L3F-A02 (PaB670071)	VL PRT
128	ZZ1L3F-A02 (PaB670071)	CDR1 PRT
129	ZZ1L3F-A02 (PaB670071)	CDR2 PRT
130	ZZ1L3F-A02 (PaB670071)	CDR3 PRT

[0286]

131	ZZ1L3F-H03 (PaB670073)	VH DNA
132	ZZ1L3F-H03 (PaB670073)	VH PRT
133	ZZ1L3F-H03 (PaB670073)	CDR1 PRT
134	ZZ1L3F-H03 (PaB670073)	CDR2 PRT
135	ZZ1L3F-H03 (PaB670073)	CDR3 PRT
136	ZZ1L3F-H03 (PaB670073)	VL DNA
137	ZZ1L3F-H03 (PaB670073)	VL PRT
138	ZZ1L3F-H03 (PaB670073)	CDR1 PRT
139	ZZ1L3F-H03 (PaB670073)	CDR2 PRT
140	ZZ1L3F-H03 (PaB670073)	CDR3 PRT
141	ZZ1NHH-A05 (PaB670075)	VH DNA
142	ZZ1NHH-A05 (PaB670075)	VH PRT
143	ZZ1NHH-A05 (PaB670075)	CDR1 PRT
144	ZZ1NHH-A05 (PaB670075)	CDR2 PRT
145	ZZ1NHH-A05 (PaB670075)	CDR3 PRT
146	ZZ1NHH-A05 (PaB670075)	VL DNA
147	ZZ1NHH-A05 (PaB670075)	VL PRT
148	ZZ1NHH-A05 (PaB670075)	CDR1 PRT
149	ZZ1NHH-A05 (PaB670075)	CDR2 PRT
150	ZZ1NHH-A05 (PaB670075)	CDR3 PRT
151	ZZ1NHH-F09 (PaB670076)	VH DNA
152	ZZ1NHH-F09 (PaB670076)	VH PRT
153	ZZ1NHH-F09 (PaB670076)	CDR1 PRT
154	ZZ1NHH-F09 (PaB670076)	CDR2 PRT
155	ZZ1NHH-F09 (PaB670076)	CDR3 PRT
156	ZZ1NHH-F09 (PaB670076)	VL DNA
157	ZZ1NHH-F09 (PaB670076)	VL PRT
158	ZZ1NHH-F09 (PaB670076)	CDR1 PRT
159	ZZ1NHH-F09 (PaB670076)	CDR2 PRT
160	ZZ1NHH-F09 (PaB670076)	CDR3 PRT
161	ZZ1OZJ-C11 (PaB670077)	VH DNA
162	ZZ1OZJ-C11 (PaB670077)	VH PRT
163	ZZ1OZJ-C11 (PaB670077)	CDR1 PRT

[0287]

164	ZZ1OZJ-C11 (PaB670077)	CDR2 PRT
165	ZZ1OZJ-C11 (PaB670077)	CDR3 PRT
166	ZZ1OZJ-C11 (PaB670077)	VL DNA
167	ZZ1OZJ-C11 (PaB670077)	VL PRT
168	ZZ1OZJ-C11 (PaB670077)	CDR1 PRT
169	ZZ1OZJ-C11 (PaB670077)	CDR2 PRT
170	ZZ1OZJ-C11 (PaB670077)	CDR3 PRT
171	ZZ1OZJ-G03 (PaB670078)	VH DNA
172	ZZ1OZJ-G03 (PaB670078)	VH PRT
173	ZZ1OZJ-G03 (PaB670078)	CDR1 PRT
174	ZZ1OZJ-G03 (PaB670078)	CDR2 PRT
175	ZZ1OZJ-G03 (PaB670078)	CDR3 PRT
176	ZZ1OZJ-G03 (PaB670078)	VL DNA
177	ZZ1OZJ-G03 (PaB670078)	VL PRT
178	ZZ1OZJ-G03 (PaB670078)	CDR1 PRT
179	ZZ1OZJ-G03 (PaB670078)	CDR2 PRT
180	ZZ1OZJ-G03 (PaB670078)	CDR3 PRT
181	ZZ1OZJ-G05 (PaB670079)	VH DNA
182	ZZ1OZJ-G05 (PaB670079)	VH PRT
183	ZZ1OZJ-G05 (PaB670079)	CDR1 PRT
184	ZZ1OZJ-G05 (PaB670079)	CDR2 PRT
185	ZZ1OZJ-G05 (PaB670079)	CDR3 PRT
186	ZZ1OZJ-G05 (PaB670079)	VL DNA
187	ZZ1OZJ-G05 (PaB670079)	VL PRT
188	ZZ1OZJ-G05 (PaB670079)	CDR1 PRT
189	ZZ1OZJ-G05 (PaB670079)	CDR2 PRT
190	ZZ1OZJ-G05 (PaB670079)	CDR3 PRT
191	PaB670080	VH DNA
192	PaB670080	VH PRT
193	PaB670080	CDR1 PRT
194	PaB670080	CDR2 PRT
195	PaB670080	CDR3 PRT
196	PaB670080	VL DNA

[0288]

197	PaB670080	VL PRT
198	PaB670080	CDR1 PRT
199	PaB670080	CDR2 PRT
200	PaB670080	CDR3 PRT
201	ZZ1OZA-C01 (PaB670081)	VH DNA
202	ZZ1OZA-C01 (PaB670081)	VH PRT
203	ZZ1OZA-C01 (PaB670081)	CDR1 PRT
204	ZZ1OZA-C01 (PaB670081)	CDR2 PRT
205	ZZ1OZA-C01 (PaB670081)	CDR3 PRT
206	ZZ1OZA-C01 (PaB670081)	VL DNA
207	ZZ1OZA-C01 (PaB670081)	VL PRT
208	ZZ1OZA-C01 (PaB670081)	CDR1 PRT
209	ZZ1OZA-C01 (PaB670081)	CDR2 PRT
210	ZZ1OZA-C01 (PaB670081)	CDR3 PRT
211	ZZ1OZA-D02 (PaB670082)	VH DNA
212	ZZ1OZA-D02 (PaB670082)	VH PRT
213	ZZ1OZA-D02 (PaB670082)	CDR1 PRT
214	ZZ1OZA-D02 (PaB670082)	CDR2 PRT
215	ZZ1OZA-D02 (PaB670082)	CDR3 PRT
216	ZZ1OZA-D02 (PaB670082)	VL DNA
217	ZZ1OZA-D02 (PaB670082)	VL PRT
218	ZZ1OZA-D02 (PaB670082)	CDR1 PRT
219	ZZ1OZA-D02 (PaB670082)	CDR2 PRT
220	ZZ1OZA-D02 (PaB670082)	CDR3 PRT
221	ZZ1OZB-H05 (PaB670083)	VH DNA
222	ZZ1OZB-H05 (PaB670083)	VH PRT
223	ZZ1OZB-H05 (PaB670083)	CDR1 PRT
224	ZZ1OZB-H05 (PaB670083)	CDR2 PRT
225	ZZ1OZB-H05 (PaB670083)	CDR3 PRT
226	ZZ1OZB-H05 (PaB670083)	VL DNA
227	ZZ1OZB-H05 (PaB670083)	VL PRT
228	ZZ1OZB-H05 (PaB670083)	CDR1 PRT
229	ZZ1OZB-H05 (PaB670083)	CDR2 PRT

[0289]

230	ZZ1OZB-H05 (PaB670083)	CDR3 PRT
231	ZZ1PXA-A05 (PaB670084)	VH DNA
232	ZZ1PXA-A05 (PaB670084)	VH PRT
233	ZZ1PXA-A05 (PaB670084)	CDR1 PRT
234	ZZ1PXA-A05 (PaB670084)	CDR2 PRT
235	ZZ1PXA-A05 (PaB670084)	CDR3 PRT
236	ZZ1PXA-A05 (PaB670084)	VL DNA
237	ZZ1PXA-A05 (PaB670084)	VL PRT
238	ZZ1PXA-A05 (PaB670084)	CDR1 PRT
239	ZZ1PXA-A05 (PaB670084)	CDR2 PRT
240	ZZ1PXA-A05 (PaB670084)	CDR3 PRT
241	ZZ1ODR-A02 (PaB670085)	VH DNA
242	ZZ1ODR-A02 (PaB670085)	VH PRT
243	ZZ1ODR-A02 (PaB670085)	CDR1 PRT
244	ZZ1ODR-A02 (PaB670085)	CDR2 PRT
245	ZZ1ODR-A02 (PaB670085)	CDR3 PRT
246	ZZ1ODR-A02 (PaB670085)	VL DNA
247	ZZ1ODR-A02 (PaB670085)	VL PRT
248	ZZ1ODR-A02 (PaB670085)	CDR1 PRT
249	ZZ1ODR-A02 (PaB670085)	CDR2 PRT
250	ZZ1ODR-A02 (PaB670085)	CDR3 PRT
251	ZZ1ODR-B05 (PaB670087)	VH DNA
252	ZZ1ODR-B05 (PaB670087)	VH PRT
253	ZZ1ODR-B05 (PaB670087)	CDR1 PRT
254	ZZ1ODR-B05 (PaB670087)	CDR2 PRT
255	ZZ1ODR-B05 (PaB670087)	CDR3 PRT
256	ZZ1ODR-B05 (PaB670087)	VL DNA
257	ZZ1ODR-B05 (PaB670087)	VL PRT
258	ZZ1ODR-B05 (PaB670087)	CDR1 PRT
259	ZZ1ODR-B05 (PaB670087)	CDR2 PRT
260	ZZ1ODR-B05 (PaB670087)	CDR3 PRT
261	ZZ1ODR-B11 (PaB670088)	VH DNA
262	ZZ1ODR-B11 (PaB670088)	VH PRT

[0290]

263	ZZ1ODR-B11 (PaB670088)	CDR1 PRT
264	ZZ1ODR-B11 (PaB670088)	CDR2 PRT
265	ZZ1ODR-B11 (PaB670088)	CDR3 PRT
266	ZZ1ODR-B11 (PaB670088)	VL DNA
267	ZZ1ODR-B11 (PaB670088)	VL PRT
268	ZZ1ODR-B11 (PaB670088)	CDR1 PRT
269	ZZ1ODR-B11 (PaB670088)	CDR2 PRT
270	ZZ1ODR-B11 (PaB670088)	CDR3 PRT
271	ZZ1ODR-C05 (PaB670089)	VH DNA
272	ZZ1ODR-C05 (PaB670089)	VH PRT
273	ZZ1ODR-C05 (PaB670089)	CDR1 PRT
274	ZZ1ODR-C05 (PaB670089)	CDR2 PRT
275	ZZ1ODR-C05 (PaB670089)	CDR3 PRT
276	ZZ1ODR-C05 (PaB670089)	VL DNA
277	ZZ1ODR-C05 (PaB670089)	VL PRT
278	ZZ1ODR-C05 (PaB670089)	CDR1 PRT
279	ZZ1ODR-C05 (PaB670089)	CDR2 PRT
280	ZZ1ODR-C05 (PaB670089)	CDR3 PRT
281	ZZ1ODR-F02 (PaB670090)	VH DNA
282	ZZ1ODR-F02 (PaB670090)	VH PRT
283	ZZ1ODR-F02 (PaB670090)	CDR1 PRT
284	ZZ1ODR-F02 (PaB670090)	CDR2 PRT
285	ZZ1ODR-F02 (PaB670090)	CDR3 PRT
286	ZZ1ODR-F02 (PaB670090)	VL DNA
287	ZZ1ODR-F02 (PaB670090)	VL PRT
288	ZZ1ODR-F02 (PaB670090)	CDR1 PRT
289	ZZ1ODR-F02 (PaB670090)	CDR2 PRT
290	ZZ1ODR-F02 (PaB670090)	CDR3 PRT
291	ZZ1ODR-G02 (PaB670091)	VH DNA
292	ZZ1ODR-G02 (PaB670091)	VH PRT
293	ZZ1ODR-G02 (PaB670091)	CDR1 PRT
294	ZZ1ODR-G02 (PaB670091)	CDR2 PRT
295	ZZ1ODR-G02 (PaB670091)	CDR3 PRT

[0291]

296	ZZ1ODR-G02 (PaB670091)	VL DNA
297	ZZ1ODR-G02 (PaB670091)	VL PRT
298	ZZ1ODR-G02 (PaB670091)	CDR1 PRT
299	ZZ1ODR-G02 (PaB670091)	CDR2 PRT
300	ZZ1ODR-G02 (PaB670091)	CDR3 PRT
301	ZZ1ODR-G11 (PaB670092)	VH DNA
302	ZZ1ODR-G11 (PaB670092)	VH PRT
303	ZZ1ODR-G11 (PaB670092)	CDR1 PRT
304	ZZ1ODR-G11 (PaB670092)	CDR2 PRT
305	ZZ1ODR-G11 (PaB670092)	CDR3 PRT
306	ZZ1ODR-G11 (PaB670092)	VL DNA
307	ZZ1ODR-G11 (PaB670092)	VL PRT
308	ZZ1ODR-G11 (PaB670092)	CDR1 PRT
309	ZZ1ODR-G11 (PaB670092)	CDR2 PRT
310	ZZ1ODR-G11 (PaB670092)	CDR3 PRT
311	ZZ1ODR-H04 (PaB670093)	VH DNA
312	ZZ1ODR-H04 (PaB670093)	VH PRT
313	ZZ1ODR-H04 (PaB670093)	CDR1 PRT
314	ZZ1ODR-H04 (PaB670093)	CDR2 PRT
315	ZZ1ODR-H04 (PaB670093)	CDR3 PRT
316	ZZ1ODR-H04 (PaB670093)	VL DNA
317	ZZ1ODR-H04 (PaB670093)	VL PRT
318	ZZ1ODR-H04 (PaB670093)	CDR1 PRT
319	ZZ1ODR-H04 (PaB670093)	CDR2 PRT
320	ZZ1ODR-H04 (PaB670093)	CDR3 PRT
321	ZZ1ODS-B08 (PaB670094)	VH DNA
322	ZZ1ODS-B08 (PaB670094)	VH PRT
323	ZZ1ODS-B08 (PaB670094)	CDR1 PRT
324	ZZ1ODS-B08 (PaB670094)	CDR2 PRT
325	ZZ1ODS-B08 (PaB670094)	CDR3 PRT
326	ZZ1ODS-B08 (PaB670094)	VL DNA
327	ZZ1ODS-B08 (PaB670094)	VL PRT
328	ZZ1ODS-B08 (PaB670094)	CDR1 PRT

[0292]

329	ZZ1ODS-B08 (PaB670094)	CDR2 PRT
330	ZZ1ODS-B08 (PaB670094)	CDR3 PRT
331	ZZ1ODS-H05 (PaB670095)	VH DNA
332	ZZ1ODS-H05 (PaB670095)	VH PRT
333	ZZ1ODS-H05 (PaB670095)	CDR1 PRT
334	ZZ1ODS-H05 (PaB670095)	CDR2 PRT
335	ZZ1ODS-H05 (PaB670095)	CDR3 PRT
336	ZZ1ODS-H05 (PaB670095)	VL DNA
337	ZZ1ODS-H05 (PaB670095)	VL PRT
338	ZZ1ODS-H05 (PaB670095)	CDR1 PRT
339	ZZ1ODS-H05 (PaB670095)	CDR2 PRT
340	ZZ1ODS-H05 (PaB670095)	CDR3 PRT
341	ZZ1ODT-E11 (PaB670097)	VH DNA
342	ZZ1ODT-E11 (PaB670097)	VH PRT
343	ZZ1ODT-E11 (PaB670097)	CDR1 PRT
344	ZZ1ODT-E11 (PaB670097)	CDR2 PRT
345	ZZ1ODT-E11 (PaB670097)	CDR3 PRT
346	ZZ1ODT-E11 (PaB670097)	VL DNA
347	ZZ1ODT-E11 (PaB670097)	VL PRT
348	ZZ1ODT-E11 (PaB670097)	CDR1 PRT
349	ZZ1ODT-E11 (PaB670097)	CDR2 PRT
350	ZZ1ODT-E11 (PaB670097)	CDR3 PRT
351	ZZ1ODT-G01 (PaB670098)	VH DNA
352	ZZ1ODT-G01 (PaB670098)	VH PRT
353	ZZ1ODT-G01 (PaB670098)	CDR1 PRT
354	ZZ1ODT-G01 (PaB670098)	CDR2 PRT
355	ZZ1ODT-G01 (PaB670098)	CDR3 PRT
356	ZZ1ODT-G01 (PaB670098)	VL DNA
357	ZZ1ODT-G01 (PaB670098)	VL PRT
358	ZZ1ODT-G01 (PaB670098)	CDR1 PRT
359	ZZ1ODT-G01 (PaB670098)	CDR2 PRT
360	ZZ1ODT-G01 (PaB670098)	CDR3 PRT
361	PaB670099	VH DNA

[0293]

362	PaB670099	VH PRT
363	PaB670099	CDR1 PRT
364	PaB670099	CDR2 PRT
365	PaB670099	CDR3 PRT
366	PaB670099	VL DNA
367	PaB670099	VL PRT
368	PaB670099	CDR1 PRT
369	PaB670099	CDR2 PRT
370	PaB670099	CDR3 PRT
371	PaB670100	VH DNA
372	PaB670100	VH PRT
373	PaB670100	CDR1 PRT
374	PaB670100	CDR2 PRT
375	PaB670100	CDR3 PRT
376	PaB670100	VL DNA
377	PaB670100	VL PRT
378	PaB670100	CDR1 PRT
379	PaB670100	CDR2 PRT
380	PaB670100	CDR3 PRT
381	ZZ1ODO-H01 (PaB670101)	VH DNA
382	ZZ1ODO-H01 (PaB670101)	VH PRT
383	ZZ1ODO-H01 (PaB670101)	CDR1 PRT
384	ZZ1ODO-H01 (PaB670101)	CDR2 PRT
385	ZZ1ODO-H01 (PaB670101)	CDR3 PRT
386	ZZ1ODO-H01 (PaB670101)	VL DNA
387	ZZ1ODO-H01 (PaB670101)	VL PRT
388	ZZ1ODO-H01 (PaB670101)	CDR1 PRT
389	ZZ1ODO-H01 (PaB670101)	CDR2 PRT
390	ZZ1ODO-H01 (PaB670101)	CDR3 PRT
391	ZZ1PXS-F08 (PaB670102)	VH DNA
392	ZZ1PXS-F08 (PaB670102)	VH PRT
393	ZZ1PXS-F08 (PaB670102)	CDR1 PRT
394	ZZ1PXS-F08 (PaB670102)	CDR2 PRT

[0294]

395	ZZ1PXS-F08 (PaB670102)	CDR3 PRT
396	ZZ1PXS-F08 (PaB670102)	VL DNA
397	ZZ1PXS-F08 (PaB670102)	VL PRT
398	ZZ1PXS-F08 (PaB670102)	CDR1 PRT
399	ZZ1PXS-F08 (PaB670102)	CDR2 PRT
400	ZZ1PXS-F08 (PaB670102)	CDR3 PRT
401	ZZ1RCX-C09 (PaB670103)	VH DNA
402	ZZ1RCX-C09 (PaB670103)	VH PRT
403	ZZ1RCX-C09 (PaB670103)	CDR1 PRT
404	ZZ1RCX-C09 (PaB670103)	CDR2 PRT
405	ZZ1RCX-C09 (PaB670103)	CDR3 PRT
406	ZZ1RCX-C09 (PaB670103)	VL DNA
407	ZZ1RCX-C09 (PaB670103)	VL PRT
408	ZZ1RCX-C09 (PaB670103)	CDR1 PRT
409	ZZ1RCX-C09 (PaB670103)	CDR2 PRT
410	ZZ1RCX-C09 (PaB670103)	CDR3 PRT
411	PaB670104	VH DNA
412	PaB670104	VH PRT
413	PaB670104	CDR1 PRT
414	PaB670104	CDR2 PRT
415	PaB670104	CDR3 PRT
416	PaB670104	VL DNA
417	PaB670104	VL PRT
418	PaB670104	CDR1 PRT
419	PaB670104	CDR2 PRT
420	PaB670104	CDR3 PRT
421	ZZ1RD0-D01 (PaB670105)	VH DNA
422	ZZ1RD0-D01 (PaB670105)	VH PRT
423	ZZ1RD0-D01 (PaB670105)	CDR1 PRT
424	ZZ1RD0-D01 (PaB670105)	CDR2 PRT
425	ZZ1RD0-D01 (PaB670105)	CDR3 PRT
426	ZZ1RD0-D01 (PaB670105)	VL DNA
427	ZZ1RD0-D01 (PaB670105)	VL PRT

[0295]

428	ZZ1RD0-D01 (PaB670105)	CDR1 PRT
429	ZZ1RD0-D01 (PaB670105)	CDR2 PRT
430	ZZ1RD0-D01 (PaB670105)	CDR3 PRT
431	ZZ1RD0-G02 (PaB670106)	VH DNA
432	ZZ1RD0-G02 (PaB670106)	VH PRT
433	ZZ1RD0-G02 (PaB670106)	CDR1 PRT
434	ZZ1RD0-G02 (PaB670106)	CDR2 PRT
435	ZZ1RD0-G02 (PaB670106)	CDR3 PRT
436	ZZ1RD0-G02 (PaB670106)	VL DNA
437	ZZ1RD0-G02 (PaB670106)	VL PRT
438	ZZ1RD0-G02 (PaB670106)	CDR1 PRT
439	ZZ1RD0-G02 (PaB670106)	CDR2 PRT
440	ZZ1RD0-G02 (PaB670106)	CDR3 PRT
441	ZZ1RD3-D09 (PaB670107)	VH DNA
442	ZZ1RD3-D09 (PaB670107)	VH PRT
443	ZZ1RD3-D09 (PaB670107)	CDR1 PRT
444	ZZ1RD3-D09 (PaB670107)	CDR2 PRT
445	ZZ1RD3-D09 (PaB670107)	CDR3 PRT
446	ZZ1RD3-D09 (PaB670107)	VL DNA
447	ZZ1RD3-D09 (PaB670107)	VL PRT
448	ZZ1RD3-D09 (PaB670107)	CDR1 PRT
449	ZZ1RD3-D09 (PaB670107)	CDR2 PRT
450	ZZ1RD3-D09 (PaB670107)	CDR3 PRT
451	ZZ1RD3-H03 (PaB670108)	VH DNA
452	ZZ1RD3-H03 (PaB670108)	VH PRT
453	ZZ1RD3-H03 (PaB670108)	CDR1 PRT
454	ZZ1RD3-H03 (PaB670108)	CDR2 PRT
455	ZZ1RD3-H03 (PaB670108)	CDR3 PRT
456	ZZ1RD3-H03 (PaB670108)	VL DNA
457	ZZ1RD3-H03 (PaB670108)	VL PRT
458	ZZ1RD3-H03 (PaB670108)	CDR1 PRT
459	ZZ1RD3-H03 (PaB670108)	CDR2 PRT
460	ZZ1RD3-H03 (PaB670108)	CDR3 PRT

[0296]

461	ZZ1RUC-C01 (PaB670114)	VH DNA
462	ZZ1RUC-C01 (PaB670114)	VH PRT
463	ZZ1RUC-C01 (PaB670114)	CDR1 PRT
464	ZZ1RUC-C01 (PaB670114)	CDR2 PRT
465	ZZ1RUC-C01 (PaB670114)	CDR3 PRT
466	ZZ1RUC-C01 (PaB670114)	VL DNA
467	ZZ1RUC-C01 (PaB670114)	VL PRT
468	ZZ1RUC-C01 (PaB670114)	CDR1 PRT
469	ZZ1RUC-C01 (PaB670114)	CDR2 PRT
470	ZZ1RUC-C01 (PaB670114)	CDR3 PRT
471	ZZ1RUC-G02 (PaB670115)	VH DNA
472	ZZ1RUC-G02 (PaB670115)	VH PRT
473	ZZ1RUC-G02 (PaB670115)	CDR1 PRT
474	ZZ1RUC-G02 (PaB670115)	CDR2 PRT
475	ZZ1RUC-G02 (PaB670115)	CDR3 PRT
476	ZZ1RUC-G02 (PaB670115)	VL DNA
477	ZZ1RUC-G02 (PaB670115)	VL PRT
478	ZZ1RUC-G02 (PaB670115)	CDR1 PRT
479	ZZ1RUC-G02 (PaB670115)	CDR2 PRT
480	ZZ1RUC-G02 (PaB670115)	CDR3 PRT
481	ZZ1RUC-B04 (PaB670116)	VH DNA
482	ZZ1RUC-B04 (PaB670116)	VH PRT
483	ZZ1RUC-B04 (PaB670116)	CDR1 PRT
484	ZZ1RUC-B04 (PaB670116)	CDR2 PRT
485	ZZ1RUC-B04 (PaB670116)	CDR3 PRT
486	ZZ1RUC-B04 (PaB670116)	VL DNA
487	ZZ1RUC-B04 (PaB670116)	VL PRT
488	ZZ1RUC-B04 (PaB670116)	CDR1 PRT
489	ZZ1RUC-B04 (PaB670116)	CDR2 PRT
490	ZZ1RUC-B04 (PaB670116)	CDR3 PRT
491	ZZ1RUC-A06 (PaB670117)	VH DNA
492	ZZ1RUC-A06 (PaB670117)	VH PRT
493	ZZ1RUC-A06 (PaB670117)	CDR1 PRT

[0297]

494	ZZ1RUC-A06 (PaB670117)	CDR2 PRT
495	ZZ1RUC-A06 (PaB670117)	CDR3 PRT
496	ZZ1RUC-A06 (PaB670117)	VL DNA
497	ZZ1RUC-A06 (PaB670117)	VL PRT
498	ZZ1RUC-A06 (PaB670117)	CDR1 PRT
499	ZZ1RUC-A06 (PaB670117)	CDR2 PRT
500	ZZ1RUC-A06 (PaB670117)	CDR3 PRT
501	ZZ1RUC-A07 (PaB670118)	VH DNA
502	ZZ1RUC-A07 (PaB670118)	VH PRT
503	ZZ1RUC-A07 (PaB670118)	CDR1 PRT
504	ZZ1RUC-A07 (PaB670118)	CDR2 PRT
505	ZZ1RUC-A07 (PaB670118)	CDR3 PRT
506	ZZ1RUC-A07 (PaB670118)	VL DNA
507	ZZ1RUC-A07 (PaB670118)	VL PRT
508	ZZ1RUC-A07 (PaB670118)	CDR1 PRT
509	ZZ1RUC-A07 (PaB670118)	CDR2 PRT
510	ZZ1RUC-A07 (PaB670118)	CDR3 PRT
511	ZZ1RUC-G08 (PaB670119)	VH DNA
512	ZZ1RUC-G08 (PaB670119)	VH PRT
513	ZZ1RUC-G08 (PaB670119)	CDR1 PRT
514	ZZ1RUC-G08 (PaB670119)	CDR2 PRT
515	ZZ1RUC-G08 (PaB670119)	CDR3 PRT
516	ZZ1RUC-G08 (PaB670119)	VL DNA
517	ZZ1RUC-G08 (PaB670119)	VL PRT
518	ZZ1RUC-G08 (PaB670119)	CDR1 PRT
519	ZZ1RUC-G08 (PaB670119)	CDR2 PRT
520	ZZ1RUC-G08 (PaB670119)	CDR3 PRT
521	ZZ1RUC-C11 (PaB670120)	VH DNA
522	ZZ1RUC-C11 (PaB670120)	VH PRT
523	ZZ1RUC-C11 (PaB670120)	CDR1 PRT
524	ZZ1RUC-C11 (PaB670120)	CDR2 PRT
525	ZZ1RUC-C11 (PaB670120)	CDR3 PRT
526	ZZ1RUC-C11 (PaB670120)	VL DNA

[0298]

527	ZZ1RUC-C11 (PaB670120)	VL PRT
528	ZZ1RUC-C11 (PaB670120)	CDR1 PRT
529	ZZ1RUC-C11 (PaB670120)	CDR2 PRT
530	ZZ1RUC-C11 (PaB670120)	CDR3 PRT
531	ZZ1RUC-H11 (PaB670121)	VH DNA
532	ZZ1RUC-H11 (PaB670121)	VH PRT
533	ZZ1RUC-H11 (PaB670121)	CDR1 PRT
534	ZZ1RUC-H11 (PaB670121)	CDR2 PRT
535	ZZ1RUC-H11 (PaB670121)	CDR3 PRT
536	ZZ1RUC-H11 (PaB670121)	VL DNA
537	ZZ1RUC-H11 (PaB670121)	VL PRT
538	ZZ1RUC-H11 (PaB670121)	CDR1 PRT
539	ZZ1RUC-H11 (PaB670121)	CDR2 PRT
540	ZZ1RUC-H11 (PaB670121)	CDR3 PRT
541	ZZ1RUD-A02 (PaB670122)	VH DNA
542	ZZ1RUD-A02 (PaB670122)	VH PRT
543	ZZ1RUD-A02 (PaB670122)	CDR1 PRT
544	ZZ1RUD-A02 (PaB670122)	CDR2 PRT
545	ZZ1RUD-A02 (PaB670122)	CDR3 PRT
546	ZZ1RUD-A02 (PaB670122)	VL DNA
547	ZZ1RUD-A02 (PaB670122)	VL PRT
548	ZZ1RUD-A02 (PaB670122)	CDR1 PRT
549	ZZ1RUD-A02 (PaB670122)	CDR2 PRT
550	ZZ1RUD-A02 (PaB670122)	CDR3 PRT
551	ZZ1RUD-H03 (PaB670123)	VH DNA
552	ZZ1RUD-H03 (PaB670123)	VH PRT
553	ZZ1RUD-H03 (PaB670123)	CDR1 PRT
554	ZZ1RUD-H03 (PaB670123)	CDR2 PRT
555	ZZ1RUD-H03 (PaB670123)	CDR3 PRT
556	ZZ1RUD-H03 (PaB670123)	VL DNA
557	ZZ1RUD-H03 (PaB670123)	VL PRT
558	ZZ1RUD-H03 (PaB670123)	CDR1 PRT
559	ZZ1RUD-H03 (PaB670123)	CDR2 PRT

[0299]

560	ZZ1RUD-H03 (PaB670123)	CDR3 PRT
561	ZZ1RUD-H06 (PaB670125)	VH DNA
562	ZZ1RUD-H06 (PaB670125)	VH PRT
563	ZZ1RUD-H06 (PaB670125)	CDR1 PRT
564	ZZ1RUD-H06 (PaB670125)	CDR2 PRT
565	ZZ1RUD-H06 (PaB670125)	CDR3 PRT
566	ZZ1RUD-H06 (PaB670125)	VL DNA
567	ZZ1RUD-H06 (PaB670125)	VL PRT
568	ZZ1RUD-H06 (PaB670125)	CDR1 PRT
569	ZZ1RUD-H06 (PaB670125)	CDR2 PRT
570	ZZ1RUD-H06 (PaB670125)	CDR3 PRT
571	ZZ1RUD-B08 (PaB670126)	VH DNA
572	ZZ1RUD-B08 (PaB670126)	VH PRT
573	ZZ1RUD-B08 (PaB670126)	CDR1 PRT
574	ZZ1RUD-B08 (PaB670126)	CDR2 PRT
575	ZZ1RUD-B08 (PaB670126)	CDR3 PRT
576	ZZ1RUD-B08 (PaB670126)	VL DNA
577	ZZ1RUD-B08 (PaB670126)	VL PRT
578	ZZ1RUD-B08 (PaB670126)	CDR1 PRT
579	ZZ1RUD-B08 (PaB670126)	CDR2 PRT
580	ZZ1RUD-B08 (PaB670126)	CDR3 PRT
581	ZZ1RUD-H10 (PaB670127)	VH DNA
582	ZZ1RUD-H10 (PaB670127)	VH PRT
583	ZZ1RUD-H10 (PaB670127)	CDR1 PRT
584	ZZ1RUD-H10 (PaB670127)	CDR2 PRT
585	ZZ1RUD-H10 (PaB670127)	CDR3 PRT
586	ZZ1RUD-H10 (PaB670127)	VL DNA
587	ZZ1RUD-H10 (PaB670127)	VL PRT
588	ZZ1RUD-H10 (PaB670127)	CDR1 PRT
589	ZZ1RUD-H10 (PaB670127)	CDR2 PRT
590	ZZ1RUD-H10 (PaB670127)	CDR3 PRT
591	ZZ1RUE-A01 (PaB670128)	VH DNA
592	ZZ1RUE-A01 (PaB670128)	VH PRT

[0300]

593	ZZ1RUE-A01 (PaB670128)	CDR1 PRT
594	ZZ1RUE-A01 (PaB670128)	CDR2 PRT
595	ZZ1RUE-A01 (PaB670128)	CDR3 PRT
596	ZZ1RUE-A01 (PaB670128)	VL DNA
597	ZZ1RUE-A01 (PaB670128)	VL PRT
598	ZZ1RUE-A01 (PaB670128)	CDR1 PRT
599	ZZ1RUE-A01 (PaB670128)	CDR2 PRT
600	ZZ1RUE-A01 (PaB670128)	CDR3 PRT
601	ZZ1RUF-A01 (PaB670136)	VH DNA
602	ZZ1RUF-A01 (PaB670136)	VH PRT
603	ZZ1RUF-A01 (PaB670136)	CDR1 PRT
604	ZZ1RUF-A01 (PaB670136)	CDR2 PRT
605	ZZ1RUF-A01 (PaB670136)	CDR3 PRT
606	ZZ1RUF-A01 (PaB670136)	VL DNA
607	ZZ1RUF-A01 (PaB670136)	VL PRT
608	ZZ1RUF-A01 (PaB670136)	CDR1 PRT
609	ZZ1RUF-A01 (PaB670136)	CDR2 PRT
610	ZZ1RUF-A01 (PaB670136)	CDR3 PRT
611	ZZ1RUF-B06 (PaB670137)	VH DNA
612	ZZ1RUF-B06 (PaB670137)	VH PRT
613	ZZ1RUF-B06 (PaB670137)	CDR1 PRT
614	ZZ1RUF-B06 (PaB670137)	CDR2 PRT
615	ZZ1RUF-B06 (PaB670137)	CDR3 PRT
616	ZZ1RUF-B06 (PaB670137)	VL DNA
617	ZZ1RUF-B06 (PaB670137)	VL PRT
618	ZZ1RUF-B06 (PaB670137)	CDR1 PRT
619	ZZ1RUF-B06 (PaB670137)	CDR2 PRT
620	ZZ1RUF-B06 (PaB670137)	CDR3 PRT
621	PaB670141	VH DNA
622	PaB670141	VH PRT
623	PaB670141	CDR1 PRT
624	PaB670141	CDR2 PRT
625	PaB670141	CDR3 PRT

[0301]

626	PaB670141	VL DNA
627	PaB670141	VL PRT
628	PaB670141	CDR1 PRT
629	PaB670141	CDR2 PRT
630	PaB670141	CDR3 PRT
631	PaB670142	VH DNA
632	PaB670142	VH PRT
633	PaB670142	CDR1 PRT
634	PaB670142	CDR2 PRT
635	PaB670142	CDR3 PRT
636	PaB670142	VL DNA
637	PaB670142	VL PRT
638	PaB670142	CDR1 PRT
639	PaB670142	CDR2 PRT
640	PaB670142	CDR3 PRT
641	PaB670143	VH DNA
642	PaB670143	VH PRT
643	PaB670143	CDR1 PRT
644	PaB670143	CDR2 PRT
645	PaB670143	CDR3 PRT
646	PaB670143	VL DNA
647	PaB670143	VL PRT
648	PaB670143	CDR1 PRT
649	PaB670143	CDR2 PRT
650	PaB670143	CDR3 PRT
651	PaB670144	VH DNA
652	PaB670144	VH PRT
653	PaB670144	CDR1 PRT
654	PaB670144	CDR2 PRT
655	PaB670144	CDR3 PRT
656	PaB670144	VL DNA
657	PaB670144	VL PRT
658	PaB670144	CDR1 PRT

[0302]

659	PaB670144	CDR2 PRT
660	PaB670144	CDR3 PRT
661	PaB670146	VH DNA
662	PaB670146	VH PRT
663	PaB670146	CDR1 PRT
664	PaB670146	CDR2 PRT
665	PaB670146	CDR3 PRT
666	PaB670146	VL DNA
667	PaB670146	VL PRT
668	PaB670146	CDR1 PRT
669	PaB670146	CDR2 PRT
670	PaB670146	CDR3 PRT
671	PaB670148	VH DNA
672	PaB670148	VH PRT
673	PaB670148	CDR1 PRT
674	PaB670148	CDR2 PRT
675	PaB670148	CDR3 PRT
676	PaB670148	VL DNA
677	PaB670148	VL PRT
678	PaB670148	CDR1 PRT
679	PaB670148	CDR2 PRT
680	PaB670148	CDR3 PRT
681	PaB670149	VH DNA
682	PaB670149	VH PRT
683	PaB670149	CDR1 PRT
684	PaB670149	CDR2 PRT
685	PaB670149	CDR3 PRT
686	PaB670149	VL DNA
687	PaB670149	VL PRT
688	PaB670149	CDR1 PRT
689	PaB670149	CDR2 PRT
690	PaB670149	CDR3 PRT
691	PaB670151	VH DNA

[0303]

692	PaB670151	VH PRT
693	PaB670151	CDR1 PRT
694	PaB670151	CDR2 PRT
695	PaB670151	CDR3 PRT
696	PaB670151	VL DNA
697	PaB670151	VL PRT
698	PaB670151	CDR1 PRT
699	PaB670151	CDR2 PRT
700	PaB670151	CDR3 PRT
701	PaB670152	VH DNA
702	PaB670152	VH PRT
703	PaB670152	CDR1 PRT
704	PaB670152	CDR2 PRT
705	PaB670152	CDR3 PRT
706	PaB670152	VL DNA
707	PaB670152	VL PRT
708	PaB670152	CDR1 PRT
709	PaB670152	CDR2 PRT
710	PaB670152	CDR3 PRT
711	PaB670153	VH DNA
712	PaB670153	VH PRT
713	PaB670153	CDR1 PRT
714	PaB670153	CDR2 PRT
715	PaB670153	CDR3 PRT
716	PaB670153	VL DNA
717	PaB670153	VL PRT
718	PaB670153	CDR1 PRT
719	PaB670153	CDR2 PRT
720	PaB670153	CDR3 PRT
721	PaB670156	VH DNA
722	PaB670156	VH PRT
723	PaB670156	CDR1 PRT
724	PaB670156	CDR2 PRT

[0304]

725	PaB670156	CDR3 PRT
726	PaB670156	VL DNA
727	PaB670156	VL PRT
728	PaB670156	CDR1 PRT
729	PaB670156	CDR2 PRT
730	PaB670156	CDR3 PRT
731	PaB670157	VH DNA
732	PaB670157	VH PRT
733	PaB670157	CDR1 PRT
734	PaB670157	CDR2 PRT
735	PaB670157	CDR3 PRT
736	PaB670157	VL DNA
737	PaB670157	VL PRT
738	PaB670157	CDR1 PRT
739	PaB670157	CDR2 PRT
740	PaB670157	CDR3 PRT
741	PaB670158	VH DNA
742	PaB670158	VH PRT
743	PaB670158	CDR1 PRT
744	PaB670158	CDR2 PRT
745	PaB670158	CDR3 PRT
746	PaB670158	VL DNA
747	PaB670158	VL PRT
748	PaB670158	CDR1 PRT
749	PaB670158	CDR2 PRT
750	PaB670158	CDR3 PRT
751	PaB670159	VH DNA
752	PaB670159	VH PRT
753	PaB670159	CDR1 PRT
754	PaB670159	CDR2 PRT
755	PaB670159	CDR3 PRT
756	PaB670159	VL DNA
757	PaB670159	VL PRT

[0305]

758	PaB670159	CDR1 PRT
759	PaB670159	CDR2 PRT
760	PaB670159	CDR3 PRT
761	PaB670160	VH DNA
762	PaB670160	VH PRT
763	PaB670160	CDR1 PRT
764	PaB670160	CDR2 PRT
765	PaB670160	CDR3 PRT
766	PaB670160	VL DNA
767	PaB670160	VL PRT
768	PaB670160	CDR1 PRT
769	PaB670160	CDR2 PRT
770	PaB670160	CDR3 PRT
771	PaB670161	VH DNA
772	PaB670161	VH PRT
773	PaB670161	CDR1 PRT
774	PaB670161	CDR2 PRT
775	PaB670161	CDR3 PRT
776	PaB670161	VL DNA
777	PaB670161	VL PRT
778	PaB670161	CDR1 PRT
779	PaB670161	CDR2 PRT
780	PaB670161	CDR3 PRT
781	PaB670162	VH DNA
782	PaB670162	VH PRT
783	PaB670162	CDR1 PRT
784	PaB670162	CDR2 PRT
785	PaB670162	CDR3 PRT
786	PaB670162	VL DNA
787	PaB670162	VL PRT
788	PaB670162	CDR1 PRT
789	PaB670162	CDR2 PRT
790	PaB670162	CDR3 PRT

[0306]

791	PaB670163	VH DNA
792	PaB670163	VH PRT
793	PaB670163	CDR1 PRT
794	PaB670163	CDR2 PRT
795	PaB670163	CDR3 PRT
796	PaB670163	VL DNA
797	PaB670163	VL PRT
798	PaB670163	CDR1 PRT
799	PaB670163	CDR2 PRT
800	PaB670163	CDR3 PRT

[0307]

SEQ ID NO: 801- 인간 PAR2 Preproprotein (GenBank 수탁번호 NP_005233.3)

MRSPSAAWLLGAAILLAASLSCSGTIQGTNRSSKGRSLIGKVDGTSHVTGKGVTVETVFSVD
EFSASVLTGKLT TVFLPIVY TIVFVVG LPSNGMALWVFLFR TKKKHPAVIYMANLALADLL
SVIWFPLK IAYHIHGNNWIYGEALCNVLIGFFYGNMYCSILFMTCLSVQRYWVIVNPMGHS
RKKANIAIGISLAIWLLILLVTIPLYVVKQTIFIPALNITTCHDVLPEQLLVGDMFNYFLSLAI
GVFLPFAFLTASAYVLMIRMLRSSAMDENSEKKRKRAIKLIVTVLAMYLICFTPSNLLLVVH
YFLIKSQGQSHVYALYIVALCLSTLNSCIDPFVYFVSHDFRDHAKNALLCRSVRTVKQM QV
SLTSKKHSRKSSSYSSSSTTVKTSY

SEQ ID NO: 802- 인간 PAR2 테더링된 리간드

SLIGKVDGTSHVTGKGVTVETVFSVDEFSASVLTGKLT

SEQ ID NO: 803- 예시적 VH 프레임워크 영역 1

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS

SEQ ID NO: 804- 예시적 VH 프레임워크 영역 2

WVRQAPGKGLEWVS

SEQ ID NO: 805- 예시적 VH 프레임워크 영역 3

RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR

SEQ ID NO: 806- 예시적 VH 프레임워크 영역 4

WGQGT LVT VSS

SEQ ID NO: 807- 예시적 VL 프레임워크 영역 1

SIELTQPPSVSVSPGQTASITC

SEQ ID NO: 808- 예시적 VL 프레임워크 영역 2

WYQQKPGQSPVLVIY

SEQ ID NO: 809- 예시적 VL 프레임워크 영역 3

[0308]

GIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYC

SEQ ID NO: 810- 예시적 VL 프레임워크 영역 4
FGGGTKLTVL

SEQ ID NO: 811— 예시적 VH CDR2
TISYSGSHISYHDSVHH

SEQ ID NO: 812— 예시적 VH CDR2
TISYHGSLISYHDSVHH

SEQ ID NO: 813— 예시적 VH CDR2
TISYHGSHISYADSVHH

SEQ ID NO: 814— 예시적 VH CDR2
TISYHGSHISYHDSVKH

SEQ ID NO: 815— 예시적 VH CDR2
TISYHGSHISYHDSVHG

SEQ ID NO: 816— 예시적 VH CDR2
TISYHGSLISYADSVKG

SEQ ID NO: 817— 예시적 VH CDR2
TISYSGSHISYADSVKG

SEQ ID NO: 818— 예시적 VH CDR2
TISYHGSHISYADSVKG

[0309]

SEQ ID NO: 819— 예시적 VH CDR3

IHNDPMDV

SEQ ID NO: 820— 예시적 VH CDR3

INHDPMDV

SEQ ID NO: 821-- 예시적 VH

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSTISYHGSHISYH
DSVHHRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIHDPMDVWGQGT LVTVSS

SEQ ID NO: 822 -- 예시적 VH

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSTISYSGSHISYH
DSVHHRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIHDPMDVWGQGT LVTVSS

SEQ ID NO: 823 -- 예시적 VH

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSTISYHGSLISYH
DSVHHRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIHDPMDVWGQGT LVTVSS

SEQ ID NO: 824 -- 예시적 VH

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSTISYHGSHISYA
DSVHHRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIHDPMDVWGQGT LVTVSS

SEQ ID NO: 825 -- 예시적 VH

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSTISYHGSHISYH
DSVKHRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIHDPMDVWGQGT LVTVSS

SEQ ID NO: 826 -- 예시적 VH

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSTISYHGSHISYH
DSVHGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIHDPMDVWGQGT LVTVSS

SEQ ID NO: 827 -- 예시적 VH

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSTISYHGSHISYH
DSVHHRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARINHDPMDVWGQGT LVTVSS

SEQ ID NO: 828 -- 예시적 VH

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSTISYHGSHISYH
DSVHHRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIHDPMDVWGQGT LVTVSS

SEQ ID NO: 829 -- 예시적 VH

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSTISYHGSLISYA
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIHDPMDVWGQGT LVTVSS

SEQ ID NO: 830 -- 예시적 VH

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSTISYSGSHISYA
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIHDPMDVWGQGT LVTVSS

SEQ ID NO: 831 -- 예시적 VH

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSTISYHGSHISYA
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIHDPMDVWGQGT LVTVSS

참조 포함

본 명세서에 언급된 모든 공보물 및 특허는 각각의 개별 공보물 또는 특허가 참조로 포함된 것으로 구체적이고 개별적으로 표시되어 있는 것과 같이, 그 전문이 본 명세서에 참조로 포함된다.

본 개시내용의 특정 구현예가 논의되었지만, 상기 명세서는 예시적이고 제한적인 것이 아니다. 본 명세서 및 하

기 청구범위를 검토하면, 본 개시내용의 다수 변형이 당업자에게 명백해질 것이다. 본 개시내용의 전체 범위는 이러한 변형과 함께 본 명세서를 참조하고, 그 전 범위의 균등물과 함께 청구범위를 참조하여 결정되어야 한다.

도면

도면1a

카뎀 넘버링	VH 서열																			
	CDR 2										CDR 3									
	50	51	52	52a	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	95	96	97
ParB0067	T	I	S	Y	S	G	S	L	I	S	Y	A	D	S	V	K	G	I	N	N
PaB670129					H			H				H				H	H			
PaB670010										H										
PaB670020																			H	
PaB670034																				
PaB670045																			H	H
PaB670048																			H	H
PaB670064																				
PaB670066																				
PaB670067																				
PaB670068																				
PaB670070																				
PaB670071																				
PaB670073																				
PaB670075																				
PaB670076																				
PaB670077																				
PaB670078																				
PaB670079																				
PaB670080																				
PaB670081				H			H	H			H	H			H	H				
PaB670082				H		H							H			H				
PaB670083			H	H			H		H		H			H						
PaB670084				H			H			H	H				H					
PaB670085					H			H				H	H		H					
PaB670087					H			H						H	H		H			
PaB670088							H			H				H	H	H				
PaB670089					H			H			H			H		H				
PaB670090					H		H	H			H			H			H			
PaB670091				H			H			H	H	H	H							
PaB670092					H			H				H			H	H				
PaB670093					H	H	H				H									
PaB670094					H		H	H			H				H	H				
PaB670095					H		H	H							H	H	H			
PaB670097			H	H					H			H	H	H						
PaB670098				H			H		H	H					H		H			
PaB670099					H			H				H				H	H			
PaB670100					H		H	H			H		H	H		H				
PaB670101																		H	H	H
PaB670102																			H	
PaB670103																				H

도면1b

카뎀 넘버링	VH 서열																			
	CDR 2										CDR 3									
	50	51	52	52a	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	95	96	97
ParB0067	T	I	S	Y	S	G	S	L	I	S	Y	A	D	S	Y	K	G	I	N	N
Pa8670104																				
Pa8670105																				
Pa8670106																				
Pa8670107																				
Pa8670108																				
Pa8670114									H										H	
Pa8670115				H			H	H		H	H				H	H			H	
Pa8670116				H			H			H	H				H				H	
Pa8670117							H			H					H	H	H			H
Pa8670118					H			H			H				H		H			H
Pa8670119					H			H				H			H	H				H
Pa8670120					H		H	H							H	H	H			H
Pa8670121					H			H			H					H	H			H
Pa8670122										H									H	H
Pa8670123				H			H	H			H	H			H	H			H	H
Pa8670125							H			H					H	H	H		H	H
Pa8670126					H			H			H				H		H		H	H
Pa8670127					H			H				H			H	H			H	H
Pa8670128					H		H	H							H	H	H		H	H
Pa8670136					H		H	H							H	H	H		H	H
Pa8670137					H			H				H				H	H		H	H
Pa8670141																			H	
Pa8670142																			H	H
Pa8670143					H		H	H							H	H	H			
Pa8670144					H		H	H							H	H	H		H	
Pa8670146																			H	
Pa8670148					H		H	H							H	H	H			
Pa8670149					H		H	H							H	H	H		H	
Pa8670151																			H	
Pa8670152																			H	H
Pa8670153					H		H	H							H	H	H			
Pa8670156																			H	
Pa8670157																			H	H
Pa8670158					H		H	H							H	H	H			
Pa8670159					H		H	H							H	H	H		H	
Pa8670160																			H	
Pa8670161																			H	H
Pa8670162					H		H	H							H	H	H			
Pa8670163					H		H	H							H	H	H		H	

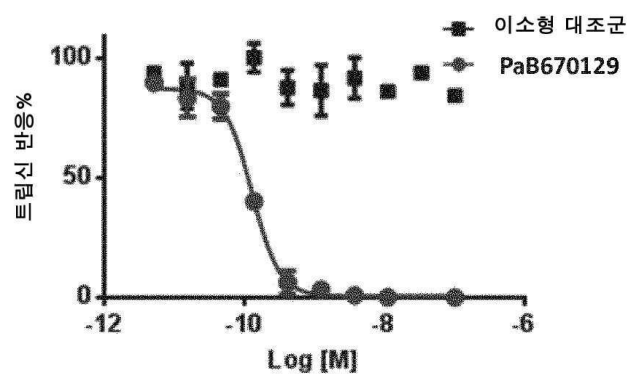
도면2a

카뱃 넘버링	VL 서열															
	CDR 3															
	99	90	91	92	93	94	95	95a	95b	95c	95d	95e	96	97		
ParB0067	Q	T	W	D	G	N	P	T	T	G	E	T	N	V		
PaB670129																
PaB670010																
PaB670020																
PaB670034									H							
PaB670045																
PaB670048																
PaB670064	H			H	H			H							H	
PaB670066	H	H		H			H	H							H	
PaB670067	H			H	H	H			H			H				
PaB670068						H	H		H			H	H			
PaB670070					H		H	H			H					
PaB670071	H			H	H	H	H	H				H			H	
PaB670073		H		H		H		H	H			H				
PaB670075		H					H	H	H						H	
PaB670076	H				H	H	H					H				
PaB670077	H	H		H		H	H								H	
PaB670078	H	H		H		H		H				H				
PaB670079		H				H	H								H	
PaB670080						H	H	H							H	
PaB670081																
PaB670082																
PaB670083																
PaB670084																
PaB670085																
PaB670087																
PaB670088																
PaB670089																
PaB670090																
PaB670091																
PaB670092																
PaB670093																
PaB670094																
PaB670095																
PaB670097																
PaB670098																
PaB670099																
PaB670100																
PaB670101																
PaB670102																
PaB670103	H					H	H								H	

도면2b

카뱃 넘버링	VL 서열															
	CDR 3															
	89	90	91	92	93	94	95	95a	95b	95c	95d	95e	96	97		
ParB0067	Q	T	W	D	G	N	P	T	T	G	E	T	N	V		
PaB670104		H				H	H	H								
PaB670105		H		H				H				H		H		
PaB670106	H				H			H	H	H	H			H		
PaB670107	H	H		H	H				H	H						
PaB670108		H		H		H	H	H								
PaB670114																
PaB670115																
PaB670116																
PaB670117																
PaB670118																
PaB670119																
PaB670120																
PaB670121																
PaB670122																
PaB670123																
PaB670125																
PaB670126																
PaB670127																
PaB670128																
PaB670136																
PaB670137																
PaB670141									H							
PaB670142									H							
PaB670143									H							
PaB670144									H							
PaB670146	H			H	H	H			H			H				
PaB670148	H			H	H	H			H			H				
PaB670149	H			H	H	H			H			H				
PaB670151	H			H	H	H	H					H				
PaB670152	H			H	H	H	H					H				
PaB670153	H			H	H	H	H					H				
PaB670156						H	H	H							H	
PaB670157						H	H	H							H	
PaB670158						H	H	H							H	
PaB670159						H	H	H							H	
PaB670160	H					H	H								H	
PaB670161	H					H	H								H	
PaB670162	H					H	H								H	
PaB670163	H					H	H								H	

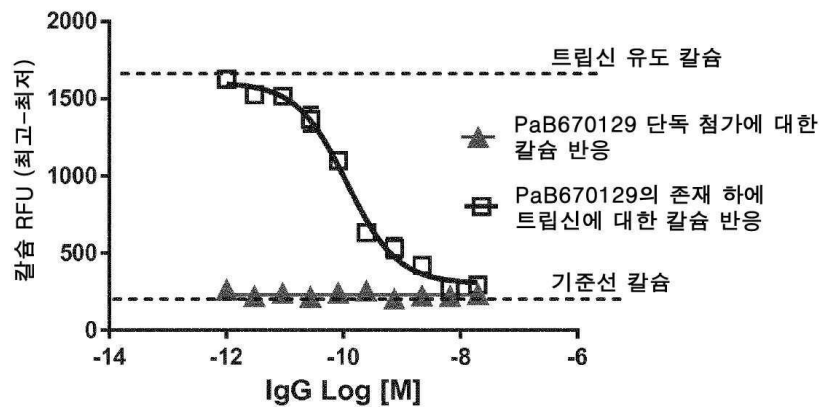
도면3a



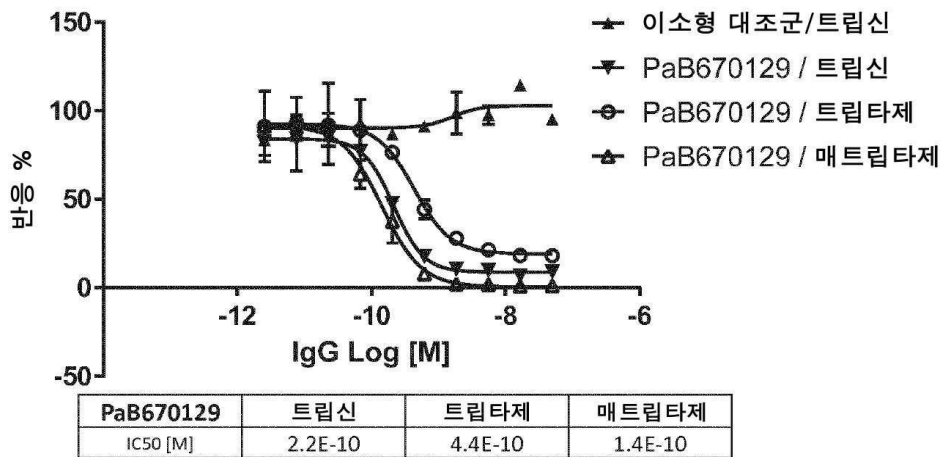
도면3e

	PAR2 FLIPR 분석 효능 데이터 IC ₅₀											
	인간 A549 FLIPR IC ₅₀ (M)	SEM	n	헛트KNRK FLIPR IC ₅₀ (M)	SEM	n	사이노 CYNOM- K1 FLIPR IC ₅₀ (M)	SEM	n	마우스 LL/2 FLIPR IC ₅₀ (M)	SEM	n
PaB0067	1.16E-10	1.47E-11	5	7.23E-12	1.48E-12	6	5.87E-11		1	2.58E-11	2.66E-12	2
PaB670034	2.06E-10		1	7.92E-12		1						
PaB670045	1.42E-10		1	1.02E-11		1						
PaB670048	1.31E-10	6.15E-12	3	1.17E-11	2.41E-12	4						
PaB670061	NI		1	NI		1						
PaB670062	2.34E-09		1	7.89E-10		1						
PaB670066	7.22E-10		1	3.84E-09		1						
PaB670075	8.04E-10		1	NI		1						
PaB670076	1.15E-10	5.10E-12	2	7.89E-11	3.82E-11	2						
PaB670077	9.28E-10		1	1.56E-09		1						
PaB670078	5.88E-10		1	1.25E-09		1						
PaB670079	7.01E-10		1	4.64E-10		1						
PaB670080	2.61E-10		1	1.44E-11		1						
PaB670084	1.23E-10	3.64E-11	2	2.27E-11	7.73E-12	2						
PaB670103	2.38E-10		1	1.46E-11		1						
PaB670114	1.62E-10		1	1.35E-09		1						
PaB670115	1.28E-10		1	2.97E-10		1						
PaB670116	3.48E-10		1	2.60E-08		1						
PaB670117	1.64E-10		1	5.79E-10		1						
PaB670118	1.41E-10		1	1.04E-10		1						
PaB670119	1.08E-10		1	8.48E-11		1						
PaB670120	1.50E-10	8.95E-12	2	9.53E-11	2.02E-11	2						
PaB670121	1.13E-10		1	1.41E-10		1						
PaB670122	2.18E-10		1	NI		1						
PaB670123	2.55E-10		1	2.54E-09		1						
PaB670124	NI		1	NI		1						
PaB670125	2.27E-10		1	1.34E-09		1						
PaB670126	1.64E-10		1	3.95E-10		1						
PaB670127	1.13E-10		1	2.12E-10		1						
PaB670128	1.23E-10	4.05E-12	2	2.85E-10	8.33E-11	3	3.71E-11		1			
PaB670129	1.09E-10	1.41E-11	4	5.21E-10	7.47E-11	6	4.64E-11	3.87E-12	3	5.09E-11	1.92E-11	2
PaB670130	NI		1	NI		1						
PaB670131	NI		1	NI		1						
PaB670132	NI		1	NI		1						
PaB670133	NI		1	NI		1						
PaB670134	NI		1	7.04E-10		1						
PaB670135	NI		1	4.32E-10		1						
PaB670136	1.37E-10	2.43E-11	2	4.45E-10	3.12E-11	2						
PaB670137	1.57E-10		1	1.14E-09		1						
PaB670139	9.62E-11	7.73E-12	2	3.06E-11	7.38E-12	2						
PaB670140	NI		1	NI		1						
PaB670129 Fab	3.5E-09		1	3.44E-08		1						

도면4a

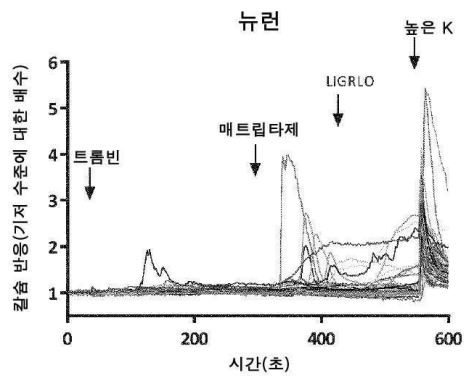


도면4b



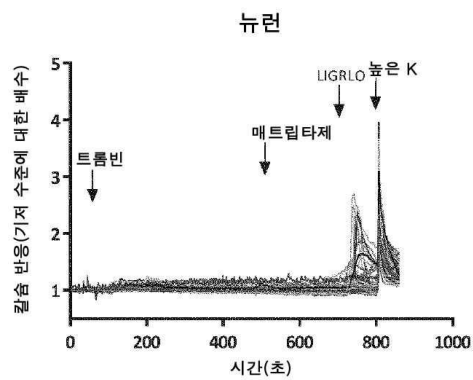
도면5a

이소형 대조군 20 nM

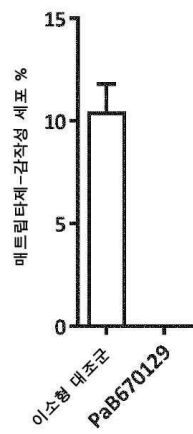


도면5b

PaB670129 20 nM

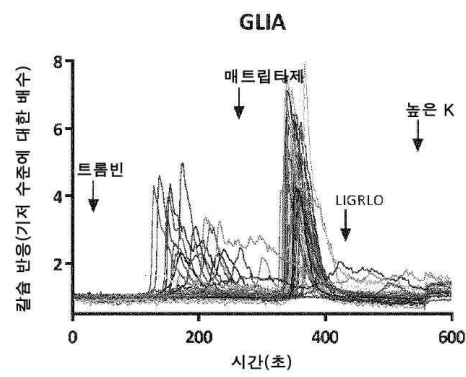


도면5c



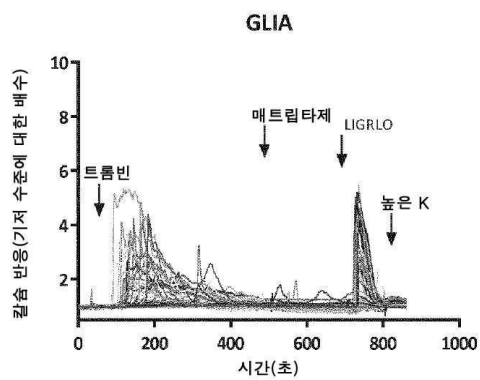
도면5d

이소형 대조군 20 nM

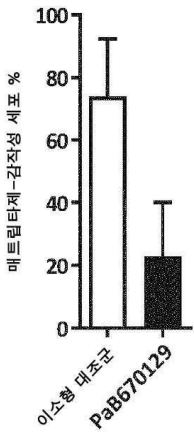


도면5e

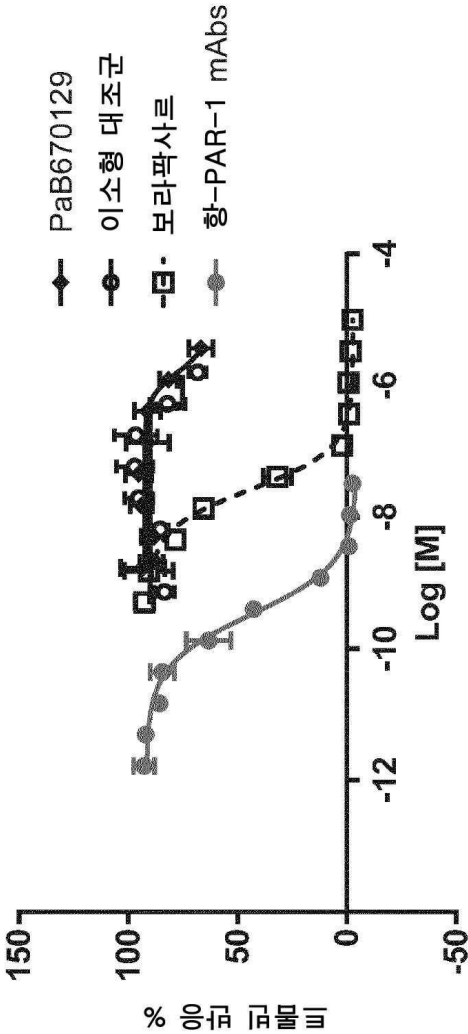
PaB670129 20 nM



도면5f

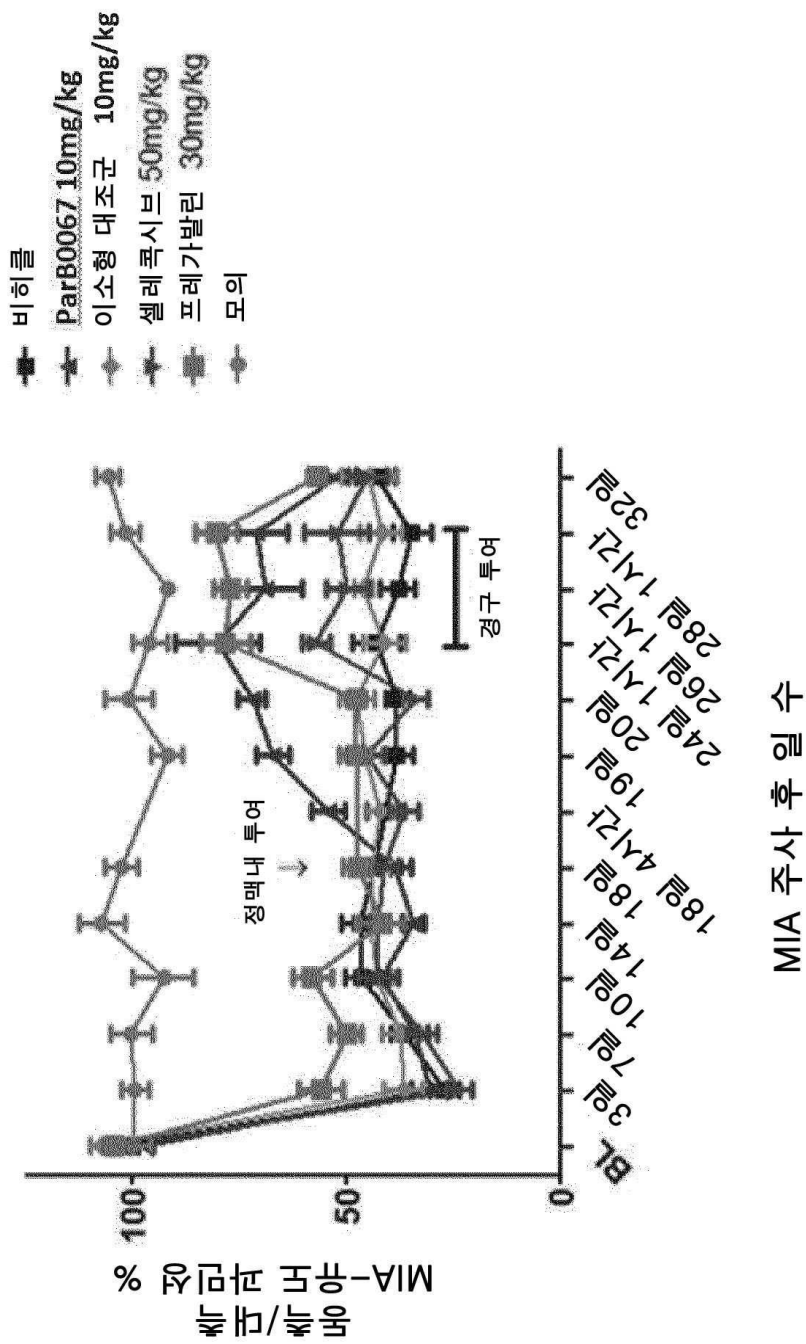


도면6

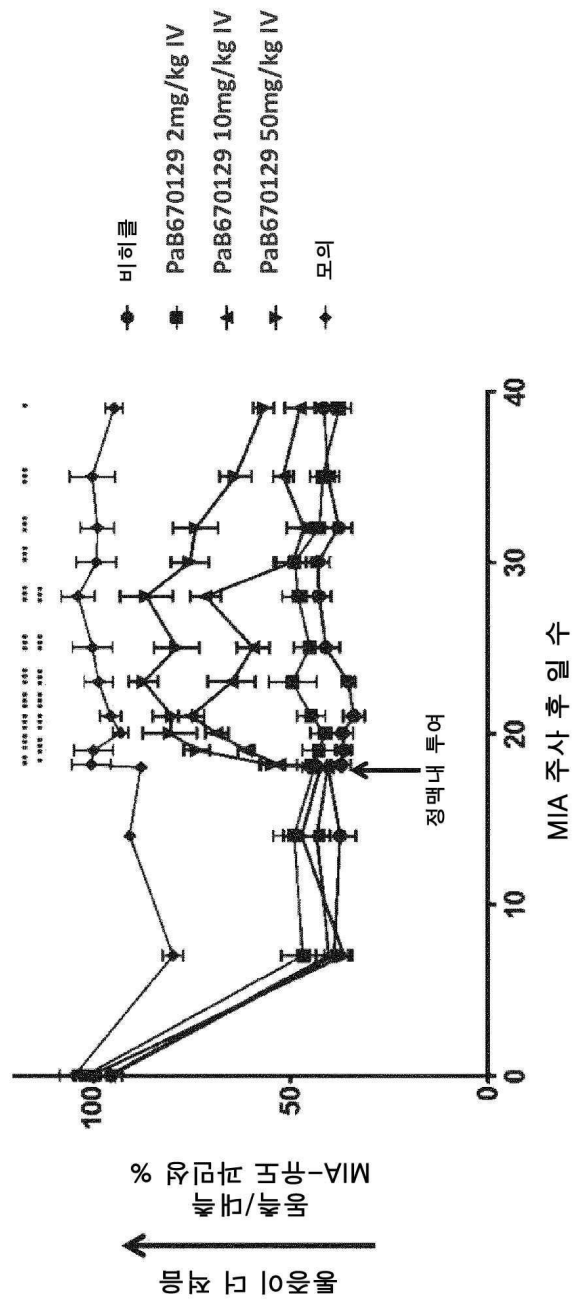


	PaB670129	항-PAR-1 WEDE15/ATAP2	보라박사르
PAR-1 IC50 [nM]	최대 4 μM까지 시험된 비 억제성 (0.6 mg/mL)	0.33	30.3 (± 3.8)

도면7a

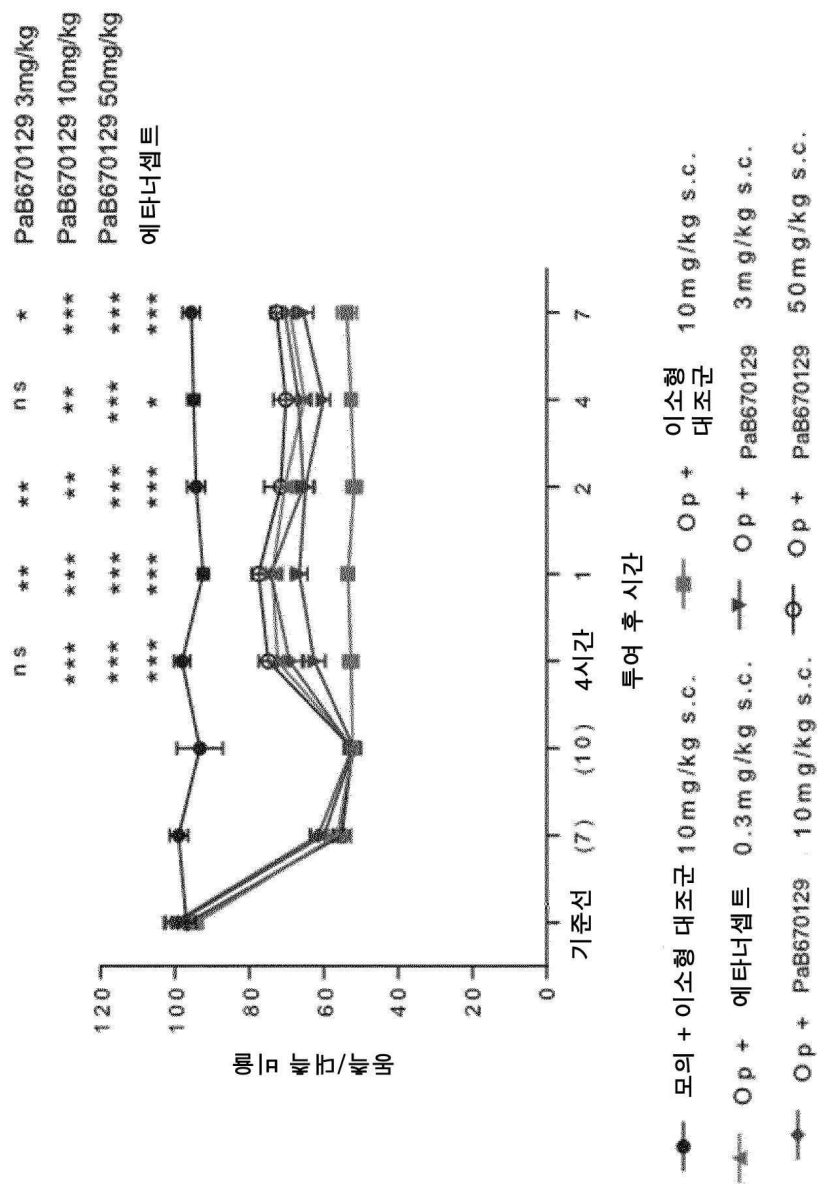


도면7b



통계 분석 - ANOVA 측정 후, InVivoStat를 사용하여 조직적 비교 시험을 반복한다.
7일째로부터 기준선 및 모의 처리와 비교하는 날까지의 비히클에 의한
MIA의 주사 후 유의한 통각과민(**p<0.001)
*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 각 시점에서 비히클과 비교하는 경우,
통각과민의 유의한 역전

도면8



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> MEDIMMUNE LIMITED

<120> ANTI-PAR2 ANTIBODIES AND USES THEREOF

<130> 1848081-0002-093-W01

<140><141><150> 62/637,766

<151> 2018-03-02

<150> 62/472,462

<151> 2017-03-16

<160> 841

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

```

gaggtgcagc tgctcgagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg      60
tcctgcgccg cctccgatt caccttcagc agctacgcc tgaactgggt gcggcaggcc      120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctaca gcgggtcgct gatcagctac      180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac      240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac      300
aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgcagctc a          351

```

<210> 2

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

```

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr
           20           25           30

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

Ala Arg Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
           100          105          110
Val Thr Val Ser Ser

```


115

<210> 3

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 4

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

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

1 5 10 15

Gly

<210> 5

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 6

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 6

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctgggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggccatg 240

gacgaggccg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 7

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Gly Asn Pro Thr Thr

85 90 95

Gly Glu Thr Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 8

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 9

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 10

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

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

1 5 10

<210> 11

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 11

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg	60
tcctgcgccg cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc	120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctacc acgggtcgca catcagctac	180
cacgacacgc tgcatacagc gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatccac	300
cacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagttagctc a	351

<210> 12

<211> 117

<212> PRT

<213>

Homo sapiens

<400> 12

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Tyr His Gly Ser His Ile Ser Tyr His Asp Ser Val

50

55

60

His His Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65

70

75

80

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

85

90

95

Ala Arg Ile His His Asp Pro Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100

105

110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 13

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

Ser Tyr Ala Met Asn

1

5

<210> 14

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

Thr Ile Ser Tyr His Gly Ser His Ile Ser Tyr His Asp Ser Val His

1

5

10

15

His

<210> 15

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

Ile His His Asp Pro Met Asp Val

1

5

<210> 16

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 16

agtatcgagc tgacccagcc cccacgcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg ggcacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggccg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 17

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Gly Asn Pro Thr Thr

85 90 95

Gly Glu Thr Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 18

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 19

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 20

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

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

1 5 10

<210> 21

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 21

gaggtgcagc tgctcgagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctaca gcgggtcgct gatccactac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300

aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgcagctc a 351

<210> 22

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Leu Ile His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 23

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 24

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

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

1 5 10 15

Gly

<210> 25

<211>

> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 25

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 26

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 26

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcgcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggccatg 240

gacgaggcgg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 27

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

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

<210> 28

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 29

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 29

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 30

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

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

1 5 10

<210> 31

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 31

gagggtgcagc tgctcgagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgcgc cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctaca gcgggtcgct gatcagctac 180
gccgacacgc tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300
cacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgagctc a 351

<210> 32

<211> 117

<212> PRT

<213>

Homo sapiens

<400> 32

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 33

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 33

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 34

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

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

1 5 10 15

Gly

<210> 35

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 35

Ile Asn His Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 36

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 36

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcgga gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggccatg 240

gacgaggcgg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 37

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 37

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

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

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

<210> 38

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 38

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 39

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 39

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 40

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 40

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

1 5 10

<210> 41

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 41

gaggtgcagc tgctcgagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccgatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctaca gcgggtcgct gatcagctac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300

aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgagctc a 351

<210> 42

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 42

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

 20 25 30

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

 35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 43

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 43

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 44

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 44

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

1 5 10 15

Gly

<210> 45

<211>

> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 45

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 46

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 46

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctgggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc acctgacca tcagcggcac ccaggccatg 240

gacgaggccg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgcacgg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 47

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 47

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Gly Asn Pro Thr His

85 90 95

Gly Glu Thr Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 48

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 48

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 49

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 49

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 50

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 50

Gln Thr Trp Asp Gly Asn Pro Thr His Gly Glu Thr Asn Val

1 5 10

<210> 51

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 51

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg	60
tcctgcgcgc cctccgatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc	120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctaca gcgggtcgct gatcagctac	180
gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatccac	300
cacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgcagctc a	351

<210> 52

<211> 117

<212> PRT

<213>

Homo sapiens

<400> 52

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Ala Arg Ile His His Asp Pro Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100

105

110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 53

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 53

Ser Tyr Ala Met Asn

1

5

<210> 54

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 54

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

1

5

10

15

Gly

<210> 55

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 55

Ile His His Asp Pro Met Asp Val

1

5

<210> 56

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 56

agtatcgagc tgacccagcc cccacgcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg ggcacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggccg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 57

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 57

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Gly Asn Pro Thr Thr

85 90 95

Gly Glu Thr Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 58

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 59

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 59

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 60

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 60

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

1 5 10

<210> 61

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 61

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctaca gcgggtcgct gatcagctac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatccac 300

cacgacccta tggatcactg gggccagggc accctggtga cagtgcagctc a 351

<210> 62

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 62

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 63

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 63

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 64

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 64

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

1 5 10 15

Gly

<210> 65

<211>

> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 65

Ile His His Asp Pro Met Asp His

1 5

<210> 66

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 66

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggcgg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 67

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 67

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

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

<210> 68

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 68

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 69

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 69

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 70

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 70

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

1 5 10

<210> 71

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 71

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgcgc cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctaca gcgggtcgct gatcagctac 180
gccgacacgc tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300
aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgagctc a 351

<210> 72

<211> 117

<212> PRT

<213>

Homo sapiens

<400> 72

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 73

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 73

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 74

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 74

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

1 5 10 15

Gly

<210> 75

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 75

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 76

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 76

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcgga gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggcgg actactactg ccacacctgg caccacaacc cgcacacggg ggagaccaac 300

cacttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 77

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 77

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

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

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

<210> 78

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 78

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 79

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 79

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 80

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 80

His Thr Trp His His Asn Pro His Thr Gly Glu Thr Asn His

1 5 10

<210> 81

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 81

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccgatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctaca gcgggtcgct gatcagctac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300

aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgagctc a 351

<210> 82

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 82

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

 20 25 30

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

 35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 83

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 83

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 84

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 84

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

1 5 10 15

Gly

<210> 85

<211>

> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 85

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 86

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 86

agtatcgagc tgaccagccc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctgggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc acctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggccg actactactg ccaccactgg cacgggaacc accacacggg ggagaccaac 300

cacttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 87

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 87

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His His Trp His Gly Asn His His Thr

85 90 95

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

100 105 110

<210> 88

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 88

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 89

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 89

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 90

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 90

His His Trp His Gly Asn His His Thr Gly Glu Thr Asn His

1 5 10

<210> 91

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 91

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg	60
tcctgcgccg cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc	120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctaca gcgggtcgct gatcagctac	180
gccgacacgc tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac	300
aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagttagctc a	351

<210> 92

<211> 117

<212> PRT

<213>

Homo sapiens

<400> 92

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 93

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 93

Ser Tyr Ala Met Asn

1

5

<210> 94

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 94

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

1

5

10

15

Gly

<210> 95

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 95

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1

5

<210> 96

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 96

agtatcgagc tgacccagcc cccacgcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg ggcacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggccg actactactg ccacacctgg caccaccacc cgacgcatgg ggagcacaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 97

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 97

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Thr Trp His His His Pro Thr His

85 90 95

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

100 105 110

<210> 98

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 98

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 99

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 99

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 100

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 100

His Thr Trp His His His Pro Thr His Gly Glu His Asn Val

1 5 10

<210> 101

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 101

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctaca gcgggtcgct gatcagctac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300

aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgcagctc a 351

<210> 102

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 102

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 103

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 103

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 104

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 104

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

1 5 10 15

Gly

<210> 105

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 105

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 106

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 106

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60
acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120
cagtcccccg tgctgggat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180
ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240
gacgaggcgg actactactg ccagacctgg gacgggcacc acacgcatgg ggagcaccac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 107

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 107

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Gly His His Thr His
 85 90 95
 Gly Glu His His Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 108

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 108

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 109

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 109

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 110

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 110

Gln Thr Trp Asp Gly His His Thr His Gly Glu His His Val

1 5 10

<210> 111

<211> 351

<212> DNA

<213>

> Homo sapiens

<400> 111

gagggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgcgc cctccgatt cacttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctaca gcgggtcgct gatcagctac 180
gccgacacgc tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300
aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgcgtc a 351

<210> 112

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 112

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 113

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 113

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 114

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 114

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

1 5 10 15

Gly

<210> 115

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 115

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 116

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 116

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcgga gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggcgg actactactg ccagacctgg gaccacaacc accacacggg gcacaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 117

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 117

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

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

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

<210> 118

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 118

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 119

<211> 7

<212>

PRT

<213> Homo sapiens

<400> 119

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 120

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 120

Gln Thr Trp Asp His Asn His His Thr Gly His Thr Asn Val

1 5 10

<210> 121

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 121

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccgatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctaca gcgggtcgct gatcagctac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300

aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgagctc a 351

<210> 122

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 122

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

 20 25 30

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

 35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 123

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 123

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 124

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 124

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

1 5 10 15

Gly

<210> 125

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 125

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 126

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 126

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc acctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggccg actactactg ccacacctgg caccaccacc accacacggg ggagcacaac 300

cacttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 127

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 127

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Thr Trp His His His His His Thr

85 90 95

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

100 105 110

<210> 128

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 128

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 129

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 129

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 130

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 130

His Thr Trp His His His His His Thr Gly Glu His Asn His

1 5 10

<210> 131

<211> 351

<212> DNA

<213>

> Homo sapiens

<400> 131

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg	60
tcctgcgccg cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc	120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctaca gcgggtcgct gatcagctac	180
gccgacacgc tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac	300
aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagttagctc a	351

<210> 132

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 132

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 133

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 133

Ser Tyr Ala Met Asn

1

5

<210> 134

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 134

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

1

5

10

15

Gly

<210> 135

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 135

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1

5

<210> 136

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 136

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg ggcacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggccg actactactg ccagcactgg cacgggcacc cgcaccatgg ggagcacaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 137

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 137

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln His Trp His Gly His Pro His His

85 90 95

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

100 105 110

<210> 138

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 138

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 139

<211> 7

<212>

PRT

<213> Homo sapiens

<400> 139

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 140

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 140

Gln His Trp His Gly His Pro His His Gly Glu His Asn Val

1 5 10

<210> 141

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 141

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctaca gcgggtcgct gatcagctac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300

aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgcagctc a 351

<210> 142

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 142

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 143

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 143

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 144

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 144

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

1 5 10 15

Gly

<210> 145

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 145

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 146

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 146

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60
acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120
cagtcccccg tgctgggat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180
ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240
gacgaggcgg actactactg ccagcactgg gacgggaacc accaccatgg ggagaccaac 300

cacttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 147

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 147

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

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

<210> 148

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 148

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 149

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 149

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 150

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 150

Gln His Trp Asp Gly Asn His His His Gly Glu Thr Asn His

1 5 10

<210> 151

<211> 351

<212> DNA

<213

> Homo sapiens

<400> 151

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcttgcgcgcg cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctaca gcgggtcgct gatcagctac 180
 gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240
 ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcataaac 300
 aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgagctc a 351

<210> 152

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 152

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 153

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 153

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 154

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 154

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

1 5 10 15

Gly

<210> 155

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 155

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 156

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 156

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcgga gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgaatg 240

gacgaggcgg actactactg ccacacctgg gaccaccacc acacgacggg ggagcacaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 157

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 157

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

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

65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Thr Trp Asp His His His Thr Thr
 85 90 95
 Gly Glu His Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 158

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 158

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 159

<211> 7

<212>

PRT

<213> Homo sapiens

<400> 159

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 160

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 160

His Thr Trp Asp His His His Thr Thr Gly Glu His Asn Val

1 5 10

<210> 161

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 161

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccgatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctaca gcgggtcgct gatcagctac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300

aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgagctc a 351

<210> 162

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 162

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

 20 25 30

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

 35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 163

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 163

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 164

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 164

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

1 5 10 15

Gly

<210> 165

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 165

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 166

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 166

agtatcgagc tgaccagccc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc acctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggccg actactactg ccaccactgg cacgggcacc acacgacggg ggagaccaac 300

cacttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 167

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 167

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His His Trp His Gly His His Thr Thr

85 90 95

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

100 105 110

<210> 168

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 168

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 169

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 169

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 170

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 170

His His Trp His Gly His His Thr Thr Gly Glu Thr Asn His

1 5 10

<210> 171

<211> 351

<212> DNA

<213>

> Homo sapiens

<400> 171

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg	60
tcctgcgccg cctccgatt caccctcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc	120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctaca gcgggtcgct gatcagctac	180
gccgacacgc tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac	300
aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagttagctc a	351

<210> 172

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 172

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 173

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 173

Ser Tyr Ala Met Asn

1

5

<210> 174

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 174

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

1

5

10

15

Gly

<210> 175

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 175

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1

5

<210> 176

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 176

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg ggcacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggccg actactactg ccaccactgg cacgggcacc cgcacacggg ggagcacaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 177

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 177

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His His Trp His Gly His Pro His Thr

85 90 95

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

100 105 110

<210> 178

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 178

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 179

<211> 7

<212>

PRT

<213> Homo sapiens

<400> 179

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 180

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 180

His His Trp His Gly His Pro His Thr Gly Glu His Asn Val

1 5 10

<210> 181

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 181

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctaca gcgggtcgct gatcagctac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300

aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgcagctc a 351

<210> 182

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 182

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 183

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 183

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 184

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 184

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

1 5 10 15

Gly

<210> 185

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 185

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 186

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 186

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctgggat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc acctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggcgg actactactg ccagcactgg gacgggcacc acacgacggg ggagaccaac 300

cacttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 187

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 187

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

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

<210> 188

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 188

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 189

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 189

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 190

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 190

Gln His Trp Asp Gly His His Thr Thr Gly Glu Thr Asn His

1 5 10

<210> 191

<211> 351

<212> DNA

<213

> Homo sapiens

<400> 191

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcttgcgccg cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctaca gcgggtcgct gatcagctac 180
 gccgacacgc tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240
 ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcataaac 300
 aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgcgtc a 351

<210> 192

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 192

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 193

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 193

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 194

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 194

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

1 5 10 15

Gly

<210> 195

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 195

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 196

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 196

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcgga gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggcgg actactactg ccagacctgg gacgggcacc accacacggg ggagaccaac 300

cacttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 197

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 197

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

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

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

<210> 198

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 198

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 199

<211> 7

<212>

PRT

<213> Homo sapiens

<400> 199

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 200

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 200

Gln Thr Trp Asp Gly His His His Thr Gly Glu Thr Asn His

1 5 10

<210> 201

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 201

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccgatt cacttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagccaca gcgggcacca catcagccac 180

cacgacagcc atcatggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300

aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgagctc a 351

<210> 202

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 202

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

 20 25 30

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

 35 40 45

Ser Thr Ile Ser His Ser Gly His His Ile Ser His His Asp Ser His

50 55 60

His Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 203

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 203

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 204

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 204

Thr Ile Ser His Ser Gly His His Ile Ser His His Asp Ser His His

1 5 10 15

Gly

<210> 205

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 205

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 206

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 206

agtatcgagc tgaccagccc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctgggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc acctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggccg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 207

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 207

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Gly Asn Pro Thr Thr

85 90 95

Gly Glu Thr Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 208

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 208

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 209

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 209

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 210

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 210

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

1 5 10

<210> 211

<211> 351

<212> DNA

<213>

> Homo sapiens

<400> 211

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg	60
tcctgcgcgc cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc	120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagccaca gccactcgct gatcagctac	180
gcccacagcg tgcatggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac	300
aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgaagctc a	351

<210> 212

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 212

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser His Ser His Ser Leu Ile Ser Tyr Ala His Ser Val

50

55

60

His Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 213

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 213

Ser Tyr Ala Met Asn

1

5

<210> 214

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 214

Thr Ile Ser His Ser His Ser Leu Ile Ser Tyr Ala His Ser Val His

1

5

10

15

Gly

<210> 215

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 215

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1

5

<210> 216

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 216

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg ggcacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggccg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 217

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 217

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Gly Asn Pro Thr Thr

85 90 95

Gly Glu Thr Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 218

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 218

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 219

<211> 7

<212>

PRT

<213> Homo sapiens

<400> 219

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 220

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 220

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

1 5 10

<210> 221

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 221

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atccaccaca gcgggcacct gcacagccac 180

gccgaccacg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300

aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagttagctc a 351

<210> 222

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 222

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile His His Ser Gly His Leu His Ser His Ala Asp His Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 223

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 223

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 224

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 224

Thr Ile His His Ser Gly His Leu His Ser His Ala Asp His Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 225

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 225

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 226

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 226

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60
acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120
cagtcccccg tgctgggat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180
ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240
gacgaggcgg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 227

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 227

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

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

<210> 228

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 228

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 229

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 229

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 230

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 230

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

1 5 10

<210> 231

<211> 351

<212> DNA

<213>

> Homo sapiens

<400> 231

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgcgc cctccgatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagccaca gcgggcacct gatccaccac 180
 gccgacagcc ataagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240
 ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300
 aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgagctc a 351

<210> 232

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 232

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser His Ser Gly His Leu Ile His His Ala Asp Ser His

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 233

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 233

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 234

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 234

Thr Ile Ser His Ser Gly His Leu Ile His His Ala Asp Ser His Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 235

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 235

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 236

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 236

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggcgg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 237

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 237

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

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

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

<210> 238

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 238

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 239

<211> 7

<212>

PRT

<213> Homo sapiens

<400> 239

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 240

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 240

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

1 5 10

<210> 241

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 241

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccgatt cacttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctacc acgggtcgca catcagctac 180

caccacagcc ataagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300

aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgagctc a 351

<210> 242

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 242

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

 20 25 30

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

 35 40 45

Ser Thr Ile Ser Tyr His Gly Ser His Ile Ser Tyr His His Ser His

50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 243

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 243

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 244

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 244

Thr Ile Ser Tyr His Gly Ser His Ile Ser Tyr His His Ser His Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 245

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 245

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 246

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 246

agtatcgagc tgaccagccc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctgggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc acctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggccg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 247

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 247

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Gly Asn Pro Thr Thr

85 90 95

Gly Glu Thr Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 248

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 248

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 249

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 249

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 250

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 250

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

1 5 10

<210> 251

<211> 351

<212> DNA

<213>

> Homo sapiens

<400> 251

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg	60
tcctgcgcgc cctccggatt caccctcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc	120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctacc acgggtcgca catcagctac	180
gccgaccacc ataagcacag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac	300
aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagttagctc a	351

<210> 252

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 252

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Tyr His Gly Ser His Ile Ser Tyr Ala Asp His His

50

55

60

Lys His Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 253

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 253

Ser Tyr Ala Met Asn

1

5

<210> 254

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 254

Thr Ile Ser Tyr His Gly Ser His Ile Ser Tyr Ala Asp His His Lys

1

5

10

15

His

<210> 255

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 255

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1

5

<210> 256

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 256

agtatcgagc tgacccagcc cccacgcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg ggcacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggccg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 257

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 257

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Gly Asn Pro Thr Thr

85 90 95

Gly Glu Thr Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 258

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 258

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 259

<211> 7

<212>

PRT

<213> Homo sapiens

<400> 259

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 260

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 260

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

1 5 10

<210> 261

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 261

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctaca gcgggcacct gatccactac 180

gccgaccacc atcatggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300

aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgagctc a 351

<210> 262

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 262

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Tyr Ser Gly His Leu Ile His Tyr Ala Asp His His

50 55 60

His Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 263

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 263

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 264

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 264

Thr Ile Ser Tyr Ser Gly His Leu Ile His Tyr Ala Asp His His His

1 5 10 15

Gly

<210> 265

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 265

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 266

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 266

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60
acctgcacgc gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120
cagtcccccg tgctgggat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180
ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240
gacgaggcgg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 267

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 267

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

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

<210> 268

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 268

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 269

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 269

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 270

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 270

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

1 5 10

<210> 271

<211> 351

<212> DNA

<213

> Homo sapiens

<400> 271

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcttgcgcgcg cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctacc acgggtcgca catcagccac 180
gccgaccacg tgcattggcag gttcaccatc agcaggagaca acagcaagaa caccctgtac 240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300
aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctgggtga cagttagctc a 351

<210> 272

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 272

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Tyr His Gly Ser His Ile Ser His Ala Asp His Val

50 55 60

His Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 273

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 273

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 274

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 274

Thr Ile Ser Tyr His Gly Ser His Ile Ser His Ala Asp His Val His

1 5 10 15

Gly

<210> 275

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 275

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 276

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 276

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcgga gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggcgg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 277

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 277

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

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

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

<210> 278

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 278

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 279

<211> 7

<212>

PRT

<213> Homo sapiens

<400> 279

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 280

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 280

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

1 5 10

<210> 281

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 281

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccgatt cacttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctacc acgggcacca catcagccac 180

gccgaccacg tgaagcacag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300

aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgagctc a 351

<210> 282

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 282

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

 20 25 30

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

 35 40 45

Ser Thr Ile Ser Tyr His Gly His His Ile Ser His Ala Asp His Val

50 55 60

Lys His Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 283

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 283

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 284

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 284

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

1 5 10 15

His

<210> 285

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 285

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 286

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 286

agtatcgagc tgaccagccc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc acctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggccg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 287

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 287

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Gly Asn Pro Thr Thr

85 90 95

Gly Glu Thr Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 288

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 288

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 289

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 289

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 290

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 290

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

1 5 10

<210> 291

<211> 351

<212> DNA

<213>

> Homo sapiens

<400> 291

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg	60
tcctgcgcgc cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc	120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagccaca gcgggcacct gatccaccac	180
caccacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac	300
aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagttagctc a	351

<210> 292

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 292

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser His Ser Gly His Leu Ile His His His His Ser Val

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 293

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 293

Ser Tyr Ala Met Asn

1

5

<210> 294

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 294

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

1

5

10

15

Gly

<210> 295

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 295

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1

5

<210> 296

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 296

agtatcgagc tgaccagccc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg ggcacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggccg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 297

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 297

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Gly Asn Pro Thr Thr

85 90 95

Gly Glu Thr Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 298

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 298

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 299

<211> 7

<212>

PRT

<213> Homo sapiens

<400> 299

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 300

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 300

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

1 5 10

<210> 301

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 301

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctacc acgggtcgca catcagctac 180

cacgacagcc atcatggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300

aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgcagctc a 351

<210> 302

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 302

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Tyr His Gly Ser His Ile Ser Tyr His Asp Ser His

50 55 60

His Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 303

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 303

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 304

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 304

Thr Ile Ser Tyr His Gly Ser His Ile Ser Tyr His Asp Ser His His

1 5 10 15

Gly

<210> 305

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 305

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 306

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 306

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60
acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120
cagtcccccg tgctgggat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180
ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240
gacgaggcgg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 307

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 307

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

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

<210> 308

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 308

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 309

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 309

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

 $\langle 210 \rangle$ 310

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 310

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

1 5 10

<210> 311

<211> 351

<212> DNA

<213

> Homo sapiens

<400> 311

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcttgcgcgcg cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctacc accaccacct gatcagccac 180
gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300
aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctgggtga cagtgagctc a 351

<210> 312

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 312

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Tyr His His His Leu Ile Ser His Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 313

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 313

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 314

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 314

Thr Ile Ser Tyr His His His Leu Ile Ser His Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 315

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 315

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 316

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 316

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcgga gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggcgg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 317

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 317

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

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

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

<210> 318

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 318

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 319

<211> 7

<212>

PRT

<213> Homo sapiens

<400> 319

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 320

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 320

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

1 5 10

<210> 321

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 321

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccgatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctacc acgggcacca catcagccac 180

gccgaccacc ataagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300

aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgaagctc a 351

<210> 322

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 322

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

 20 25 30

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

 35 40 45

Ser Thr Ile Ser Tyr His Gly His His Ile Ser His Ala Asp His His

50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 323

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 323

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 324

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 324

Thr Ile Ser Tyr His Gly His His Ile Ser His Ala Asp His His Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 325

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 325

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 326

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 326

agtatcgagc tgaccagccc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc acctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggccg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 327

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 327

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Gly Asn Pro Thr Thr

85 90 95

Gly Glu Thr Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 328

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 328

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 329

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 329

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 330

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 330

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

1 5 10

<210> 331

<211> 351

<212> DNA

<213>

> Homo sapiens

<400> 331

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg	60
tcctgcgcgc cctccggatt caccctcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc	120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctacc acgggcacca catcagctac	180
gccgacagcc atcatcacag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac	300
aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagttagctc a	351

<210> 332

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 332

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Tyr His Gly His His Ile Ser Tyr Ala Asp Ser His

50

55

60

His His Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 333

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 333

Ser Tyr Ala Met Asn

1

5

<210> 334

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 334

Thr Ile Ser Tyr His Gly His His Ile Ser Tyr Ala Asp Ser His His

1

5

10

15

His

<210> 335

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 335

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1

5

<210> 336

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 336

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg ggcacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggccg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 337

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 337

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Gly Asn Pro Thr Thr

85 90 95

Gly Glu Thr Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 338

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 338

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 339

<211> 7

<212>

PRT

<213> Homo sapiens

<400> 339

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 340

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 340

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

1 5 10

<210> 341

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 341

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atccaccaca gcgggcacct gcacagctac 180

caccaccagc tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300

aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgcagctc a 351

<210> 342

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 342

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile His His Ser Gly His Leu His Ser Tyr His His His Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 343

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 343

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 344

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 344

Thr Ile His His Ser Gly His Leu His Ser Tyr His His His Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 345

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 345

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 346

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 346

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60
acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120
cagtcccccg tgctgggat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180
ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240
gacgaggcgg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 347

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 347

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

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

<210> 348

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 348

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 349

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 349

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 350

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 350

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

1 5 10

<210> 351

<211> 351

<212> DNA

<213>

> Homo sapiens

<400> 351

gagggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgcgc cctccgatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagccaca gcgggcacct gcaccactac 180
 gccgacagcc ataagcacag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240
 ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcataaac 300
 aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagttagctc a 351

<210> 352

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 352

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser His Ser Gly His Leu His His Tyr Ala Asp Ser His

50 55 60

Lys His Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 353

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 353

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 354

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 354

Thr Ile Ser His Ser Gly His Leu His His Tyr Ala Asp Ser His Lys

1 5 10 15

His

<210> 355

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 355

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 356

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 356

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggc gatg 240

gacgaggcgg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 357

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 357

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

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

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

<210> 358

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 358

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 359

<211> 7

<212>

PRT

<213> Homo sapiens

<400> 359

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 360

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 360

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

1 5 10

<210> 361

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 361

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccgatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctacc acgggtcgca catcagctac 180

cacgacagcg tgcatcacag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300

aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgagctc a 351

<210> 362

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 362

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

 20 25 30

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

 35 40 45

Ser Thr Ile Ser Tyr His Gly Ser His Ile Ser Tyr His Asp Ser Val

50 55 60

His His Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 363

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 363

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 364

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 364

Thr Ile Ser Tyr His Gly Ser His Ile Ser Tyr His Asp Ser Val His

1 5 10 15

His

<210> 365

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 365

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 366

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 366

agtatcgagc tgaccagccc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctgggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc acctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggccg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 367

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 367

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Gly Asn Pro Thr Thr

85 90 95

Gly Glu Thr Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 368

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 368

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 369

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 369

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 370

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 370

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

1 5 10

<210> 371

<211> 351

<212> DNA

<213

> Homo sapiens

<400> 371

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg	60
tcctgcgcgc cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc	120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctacc acgggcacca catcagccac	180
gcccaccacg tgcattggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac	300
aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagttagctc a	351

<210> 372

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 372

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Tyr His Gly His His Ile Ser His Ala His His Val

50

55

60

His Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 373

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 373

Ser Tyr Ala Met Asn

1

5

<210> 374

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 374

Thr Ile Ser Tyr His Gly His His Ile Ser His Ala His His Val His

1

5

10

15

Gly

<210> 375

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 375

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1

5

<210> 376

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 376

agtatcgagc tgaccagccc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg ggcacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggccg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 377

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 377

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Gly Asn Pro Thr Thr

85 90 95

Gly Glu Thr Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 378

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 378

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 379

<211> 7

<212>

PRT

<213> Homo sapiens

<400> 379

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 380

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 380

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

1 5 10

<210> 381

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 381

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctaca gcgggtcgct gatcagctac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatccac 300

caccaccctc acgatcactg gggccagggc accctggtga cagtgcagctc a 351

<210> 382

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 382

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 383

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 383

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 384

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 384

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

1 5 10 15

Gly

<210> 385

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 385

Ile His His His Pro His Asp His

1 5

<210> 386

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 386

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcacgc gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggcgg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 387

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 387

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

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

<210> 388

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 388

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 389

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 389

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 390

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 390

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

1 5 10

<210> 391

<211> 351

<212> DNA

<213>

> Homo sapiens

<400> 391

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccgatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctaca gcgggtcgct gatcagctac 180
gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcataaac 300
cacgacccta tggatcactg gggccagggc accctggtga cagtgagctc a 351

<210> 392

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 392

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ile Asn His Asp Pro Met Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 393

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 393

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 394

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 394

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

1 5 10 15

Gly

<210> 395

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 395

Ile Asn His Asp Pro Met Asp His

1 5

<210> 396

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 396

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcgga gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggcgg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 397

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 397

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

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

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

<210> 398

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 398

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 399

<211> 7

<212>

PRT

<213> Homo sapiens

<400> 399

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 400

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 400

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

1 5 10

<210> 401

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 401

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccgatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctaca gcgggtcgct gatcagctac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300

aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgagctc a 351

<210> 402

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 402

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

 20 25 30

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

 35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 403

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 403

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 404

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 404

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

1 5 10 15

Gly

<210> 405

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 405

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 406

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 406

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctggatgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc acctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggccg actactactg ccacacctgg gacgggcacc acacgacggg ggagaccaac 300

cacttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 407

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 407

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Thr Trp Asp Gly His His Thr Thr

85 90 95

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

100 105 110

<210> 408

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 408

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 409

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 409

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 410

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 410

His Thr Trp Asp Gly His His Thr Thr Gly Glu Thr Asn His

1 5 10

<210> 411

<211> 351

<212> DNA

<213

> Homo sapiens

<400> 411

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg	60
tcctgcgccg cctccgatt caccctcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc	120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctaca gcgggtcgct gatcagctac	180
gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac	300
aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagttagctc a	351

<210> 412

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 412

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 413

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 413

Ser Tyr Ala Met Asn

1

5

<210> 414

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 414

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

1

5

10

15

Gly

<210> 415

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 415

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1

5

<210> 416

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 416

agtatcgagc tgacccagcc ccccgagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg ggcacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggccg actactactg ccagcactgg gacgggcacc accacacggg ggagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 417

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 417

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln His Trp Asp Gly His His His Thr

85 90 95

Gly Glu Thr Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 418

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 418

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 419

<211> 7

<212>

PRT

<213> Homo sapiens

<400> 419

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 420

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 420

Gln His Trp Asp Gly His His His Thr Gly Glu Thr Asn Val

1 5 10

<210> 421

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 421

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctaca gcgggtcgct gatcagctac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300

aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagttagctc a 351

<210> 422

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 422

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 423

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 423

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 424

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 424

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

1 5 10 15

Gly

<210> 425

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 425

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 426

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 426

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctgggat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc acctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggcgg actactactg ccagcactgg cacgggaacc cgcacacggg ggagcacaac 300

cacttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 427

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 427

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

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

<210> 428

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 428

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 429

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 429

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 430

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 430

Gln His Trp His Gly Asn Pro His Thr Gly Glu His Asn His

1 5 10

<210> 431

<211> 351

<212> DNA

<213>

> Homo sapiens

<400> 431

gagggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgcgc cctccgatt cacttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctaca gcgggtcgct gatcagctac 180
 gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240
 ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcataaac 300
 aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgagctc a 351

<210> 432

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 432

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 433

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 433

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 434

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 434

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

1 5 10 15

Gly

<210> 435

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 435

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 436

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 436

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcgga gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggcgg actactactg ccacacctgg gaccacaacc cgcaccatca tcaccaaac 300

cacttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 437

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 437

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

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

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

<210> 438

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 438

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 439

<211> 7

<212>

PRT

<213> Homo sapiens

<400> 439

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 440

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 440

His Thr Trp Asp His Asn Pro His His His His Thr Asn His

1 5 10

<210> 441

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 441

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccgatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctaca gcgggtcgct gatcagctac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300

aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgaagctc a 351

<210> 442

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 442

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

 20 25 30

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

 35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 443

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 443

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 444

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 444

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

1 5 10 15

Gly

<210> 445

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 445

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 446

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 446

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggccg actactactg ccaccactgg caccacaacc cgacgcatca tgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 447

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 447

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His His Trp His His Asn Pro Thr His

85 90 95

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

100 105 110

<210> 448

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 448

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 449

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 449

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 450

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 450

His His Trp His His Asn Pro Thr His His Glu Thr Asn Val

1 5 10

<210> 451

<211> 351

<212> DNA

<213

> Homo sapiens

<400> 451

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg	60
tcctgcgccg cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc	120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctaca gcgggtcgct gatcagctac	180
gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac	300
aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagttagctc a	351

<210> 452

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 452

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 453

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 453

Ser Tyr Ala Met Asn

1

5

<210> 454

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 454

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

1

5

10

15

Gly

<210> 455

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 455

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1

5

<210> 456

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 456

agtatcgagc tgaccagccc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg ggcacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggccg actactactg ccagcactgg cacgggcacc accacacggg ggagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 457

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 457

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln His Trp His Gly His His His Thr

85 90 95

Gly Glu Thr Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 458

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 458

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 459

<211> 7

<212>

PRT

<213> Homo sapiens

<400> 459

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 460

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 460

Gln His Trp His Gly His His His Thr Gly Glu Thr Asn Val

1 5 10

<210> 461

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 461

gaggtgcagc tgctcgagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctaca gcgggtcgct gatccactac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300

cacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgcagctc a 351

<210> 462

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 462

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Leu Ile His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 463

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 463

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 464

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 464

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

1 5 10 15

Gly

<210> 465

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 465

Ile Asn His Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 466

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 466

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60
acctgcacgc gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120
cagtcccccg tgctgggat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180
ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggccatg 240
gacgaggcgg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 467

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 467

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

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

<210> 468

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 468

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 469

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 469

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 470

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 470

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

1 5 10

<210> 471

<211> 351

<212> DNA

<213>

> Homo sapiens

<400> 471

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccgatt cacttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagccaca gcgggcacca catcagccac 180
 cagcagacc atcatggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240
 ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300
 cagcaccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgagctc a 351

<210> 472

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 472

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser His Ser Gly His His Ile Ser His His Asp Ser His

50 55 60

His Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 473

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 473

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 474

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 474

Thr Ile Ser His Ser Gly His His Ile Ser His His Asp Ser His His

1 5 10 15

Gly

<210> 475

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 475

Ile Asn His Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 476

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 476

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcgga gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggcgg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 477

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 477

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

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

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

<210> 478

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 478

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 479

<211> 7

<212>

PRT

<213> Homo sapiens

<400> 479

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 480

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 480

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

1 5 10

<210> 481

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 481

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccgatt cacttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagccaca gcgggcacct gatccaccac 180

gccgacagcc ataagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300

cacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgagctc a 351

<210> 482

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 482

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

 20 25 30

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

 35 40 45

Ser Thr Ile Ser His Ser Gly His Leu Ile His His Ala Asp Ser His

50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 483

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 483

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 484

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 484

Thr Ile Ser His Ser Gly His Leu Ile His His Ala Asp Ser His Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 485

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 485

Ile Asn His Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 486

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 486

agtatcgagc tgaccagccc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctgggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc acctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggccg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 487

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 487

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Gly Asn Pro Thr Thr

85 90 95

Gly Glu Thr Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 488

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 488

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 489

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 489

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 490

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 490

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

1 5 10

<210> 491

<211> 351

<212> DNA

<213>

> Homo sapiens

<400> 491

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg	60
tcctgcgccg cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc	120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctaca gcgggcacct gatccactac	180
gccgaccacc atcatggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac	300
cacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagttagctc a	351

<210> 492

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 492

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Tyr Ser Gly His Leu Ile His Tyr Ala Asp His His

50

55

60

His Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 493

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 493

Ser Tyr Ala Met Asn

1

5

<210> 494

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 494

Thr Ile Ser Tyr Ser Gly His Leu Ile His Tyr Ala Asp His His His

1

5

10

15

Gly

<210> 495

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 495

Ile Asn His Asp Pro Met Asp Val

1

5

<210> 496

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 496

agtatcgagc tgacccagcc cccacgcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg ggcacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggccg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 497

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 497

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Gly Asn Pro Thr Thr

85 90 95

Gly Glu Thr Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 498

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 498

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 499

<211> 7

<212>

PRT

<213> Homo sapiens

<400> 499

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 500

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 500

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

1 5 10

<210> 501

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 501

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctacc acgggtcgca catcagccac 180

gccgaccacg tgcatggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300

cacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagttagctc a 351

<210> 502

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 502

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Tyr His Gly Ser His Ile Ser His Ala Asp His Val

50 55 60

His Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 503

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 503

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 504

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 504

Thr Ile Ser Tyr His Gly Ser His Ile Ser His Ala Asp His Val His

1 5 10 15

Gly

<210> 505

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 505

Ile Asn His Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 506

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 506

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggcgg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 507

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 507

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

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

<210> 508

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 508

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 509

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 509

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

 $\langle 210 \rangle$ 510

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

 $\langle 400 \rangle$ 510

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

1 5 10

<210> 511

<211> 351

<212> DNA

<213

> Homo sapiens

<400> 511

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcttgcgcgcg cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctacc acgggtcgca catcagctac 180
 caccagaccc atcatggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240
 ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcataaac 300
 cagcaccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgcgtc a 351

<210> 512

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 512

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Tyr His Gly Ser His Ile Ser Tyr His Asp Ser His

50 55 60

His Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 513

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 513

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 514

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 514

Thr Ile Ser Tyr His Gly Ser His Ile Ser Tyr His Asp Ser His His

1 5 10 15

Gly

<210> 515

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 515

Ile Asn His Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 516

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 516

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcgga gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggcgg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 517

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 517

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

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

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

<210> 518

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 518

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 519

<211> 7

<212>

PRT

<213> Homo sapiens

<400> 519

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 520

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 520

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

1 5 10

<210> 521

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 521

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccgatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctacc acgggcacca catcagctac 180

gccgacagcc atcatcacag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300

cacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgagctc a 351

<210> 522

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 522

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

 20 25 30

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

 35 40 45

Ser Thr Ile Ser Tyr His Gly His His Ile Ser Tyr Ala Asp Ser His

50 55 60

His His Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 523

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 523

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 524

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 524

Thr Ile Ser Tyr His Gly His His Ile Ser Tyr Ala Asp Ser His His

1 5 10 15

His

<210> 525

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 525

Ile Asn His Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 526

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 526

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc acctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggccg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 527

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 527

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Gly Asn Pro Thr Thr

85 90 95

Gly Glu Thr Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 528

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 528

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 529

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 529

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 530

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 530

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

1 5 10

<210> 531

<211> 351

<212> DNA

<213>

> Homo sapiens

<400> 531

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg	60
tcctgcgcgc cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc	120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctacc acgggtcgca catcagctac	180
cacgacagcg tgcatacagc gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac	300
cacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagttagctc a	351

<210> 532

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 532

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Tyr His Gly Ser His Ile Ser Tyr His Asp Ser Val

50

55

60

His His Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 533

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 533

Ser Tyr Ala Met Asn

1

5

<210> 534

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 534

Thr Ile Ser Tyr His Gly Ser His Ile Ser Tyr His Asp Ser Val His

1

5

10

15

His

<210> 535

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 535

Ile Asn His Asp Pro Met Asp Val

1

5

<210> 536

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 536

agtatcgagc tgacccagcc cccacgcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg ggcacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggccg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 537

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 537

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Gly Asn Pro Thr Thr

85 90 95

Gly Glu Thr Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 538

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 538

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 539

<211> 7

<212>

PRT

<213> Homo sapiens

<400> 539

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 540

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 540

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

1 5 10

<210> 541

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 541

gaggtgcagc tgctcgagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctaca gcgggtcgct gatccactac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatccac 300

cacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgcagctc a 351

<210> 542

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 542

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Leu Ile His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ile His His Asp Pro Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 543

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 543

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 544

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 544

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

1 5 10 15

Gly

<210> 545

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 545

Ile His His Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 546

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 546

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggccatg 240

gacgaggcgg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 547

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 547

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

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

<210> 548

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 548

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 549

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 549

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 550

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 550

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

1 5 10

<210> 551

<211> 351

<212> DNA

<213>

> Homo sapiens

<400> 551

gagggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgcgc cctccgatt cacttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagccaca gcgggcacca catcagccac 180
 cagcagacc atcatggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240
 ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcattccac 300
 cagcaccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgagctc a 351

<210> 552

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 552

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser His Ser Gly His His Ile Ser His His Asp Ser His

50 55 60

His Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ile His His Asp Pro Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 553

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 553

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 554

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 554

Thr Ile Ser His Ser Gly His His Ile Ser His His Asp Ser His His

1 5 10 15

Gly

<210> 555

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 555

Ile His His Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 556

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 556

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggcgg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 557

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 557

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

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

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

<210> 558

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 558

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 559

<211> 7

<212>

PRT

<213> Homo sapiens

<400> 559

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 560

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 560

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

1 5 10

<210> 561

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 561

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccgatt cacttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctaca gcgggcacct gatccactac 180

gccgaccacc atcatggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcattccac 300

cacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgagctc a 351

<210> 562

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 562

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

 20 25 30

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

 35 40 45

Ser Thr Ile Ser Tyr Ser Gly His Leu Ile His Tyr Ala Asp His His

50 55 60

His Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

 85 90 95

Ala Arg Ile His His Asp Pro Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu

 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 563

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 563

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 564

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 564

Thr Ile Ser Tyr Ser Gly His Leu Ile His Tyr Ala Asp His His His

1 5 10 15

Gly

<210> 565

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 565

Ile His His Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 566

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 566

agtatcgagc tgaccagccc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctggatgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc acctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggccg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 567

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 567

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Gly Asn Pro Thr Thr

85 90 95

Gly Glu Thr Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 568

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 568

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 569

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 569

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 570

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 570

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

1 5 10

<210> 571

<211> 351

<212> DNA

<213

> Homo sapiens

<400> 571

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg	60
tcctgcgccg cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc	120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctacc acgggtcgca catcagccac	180
gccgaccacg tgcatggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatccac	300
cacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgaagctc a	351

<210> 572

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 572

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Tyr His Gly Ser His Ile Ser His Ala Asp His Val

50

55

60

His Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65

70

75

80

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

85

90

95

Ala Arg Ile His His Asp Pro Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100

105

110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 573

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 573

Ser Tyr Ala Met Asn

1

5

<210> 574

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 574

Thr Ile Ser Tyr His Gly Ser His Ile Ser His Ala Asp His Val His

1

5

10

15

Gly

<210> 575

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 575

Ile His His Asp Pro Met Asp Val

1

5

<210> 576

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 576

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg ggcacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggccg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 577

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 577

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Gly Asn Pro Thr Thr

85 90 95

Gly Glu Thr Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 578

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 578

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 579

<211> 7

<212>

PRT

<213> Homo sapiens

<400> 579

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 580

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 580

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

1 5 10

<210> 581

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 581

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctacc acgggtcgca catcagctac 180

cacgacagcc atcatggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatccac 300

cacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgcagctc a 351

<210> 582

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 582

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Tyr His Gly Ser His Ile Ser Tyr His Asp Ser His

50 55 60

His Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ile His His Asp Pro Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 583

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 583

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 584

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 584

Thr Ile Ser Tyr His Gly Ser His Ile Ser Tyr His Asp Ser His His

1 5 10 15

Gly

<210> 585

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 585

Ile His His Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 586

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 586

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60
acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120
cagtcccccg tgctgggat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180
ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240
gacgaggcgg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 587

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 587

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

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

<210> 588

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 588

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 589

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 589

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 590

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 590

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

1 5 10

<210> 591

<211> 351

<212> DNA

<213>

> Homo sapiens

<400> 591

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccgatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctacc acgggcacca catcagctac 180
gccgacagcc atcatcacag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcattccac 300
cacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgagctc a 351

<210> 592

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 592

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Tyr His Gly His His Ile Ser Tyr Ala Asp Ser His

50 55 60

His His Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ile His His Asp Pro Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 593

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 593

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 594

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 594

Thr Ile Ser Tyr His Gly His His Ile Ser Tyr Ala Asp Ser His His

1 5 10 15

His

<210> 595

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 595

Ile His His Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 596

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 596

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcgga gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggcgg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 597

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 597

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

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

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

<210> 598

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 598

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 599

<211> 7

<212>

PRT

<213> Homo sapiens

<400> 599

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 600

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 600

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

1 5 10

<210> 601

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 601

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccgatt cacttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctacc acgggcacca catcagctac 180

gccgacagcc atcatcacag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcattccac 300

cacgacccta tggatcactg gggccagggc accctggtga cagtgagctc a 351

<210> 602

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 602

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

 20 25 30

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

 35 40 45

Ser Thr Ile Ser Tyr His Gly His His Ile Ser Tyr Ala Asp Ser His

50 55 60

His His Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 603

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 603

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 604

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 604

Thr Ile Ser Tyr His Gly His His Ile Ser Tyr Ala Asp Ser His His

1 5 10 15

His

<210> 605

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 605

Ile His His Asp Pro Met Asp His

1 5

<210> 606

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 606

agtatcgagc tgaccagccc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctgggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggccg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 607

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 607

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Gly Asn Pro Thr Thr

85 90 95

Gly Glu Thr Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 608

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 608

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 609

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 609

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 610

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 610

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

1 5 10

<210> 611

<211> 351

<212> DNA

<213>

> Homo sapiens

<400> 611

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg	60
tcctgcgccg cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc	120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctacc acgggtcgca catcagctac	180
cacgacagcg tgcatacagc gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatccac	300
cacgacccta tggatcactg gggccagggc accctggtga cagttagctc a	351

<210> 612

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 612

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Tyr His Gly Ser His Ile Ser Tyr His Asp Ser Val

50

55

60

His His Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 613

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 613

Ser Tyr Ala Met Asn

1

5

<210> 614

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 614

Thr Ile Ser Tyr His Gly Ser His Ile Ser Tyr His Asp Ser Val His

1

5

10

15

His

<210> 615

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 615

Ile His His Asp Pro Met Asp His

1

5

<210> 616

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 616

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg ggcacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggccg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgacggg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gttaaccgtc cta 333

<210> 617

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 617

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Gly Asn Pro Thr Thr

85 90 95

Gly Glu Thr Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 618

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 618

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 619

<211> 7

<212>

PRT

<213> Homo sapiens

<400> 619

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 620

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 620

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

1 5 10

<210> 621

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 621

gaggtgcagc tgctcgagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctaca gcgggtcgct gatcagctac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300

cacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtca ccgtctcctc a 351

<210> 622

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 622

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 623

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 623

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 624

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 624

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

1 5 10 15

Gly

<210> 625

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 625

Ile Asn His Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 626

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 626

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctgggat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggccatg 240

gacgaggcgg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgcacgg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 627

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 627

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

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

<210> 628

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 628

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 629

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 629

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 630

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 630

Gln Thr Trp Asp Gly Asn Pro Thr His Gly Glu Thr Asn Val

1 5 10

<210> 631

<211> 351

<212> DNA

<213>

> Homo sapiens

<400> 631

gaggtgcagc tgttggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccgatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctaca gcgggtcgct gatcagctac 180
 gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240
 ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcattccac 300
 cagcaccta tggatgtgtg gggccagggc accctgggtca ccgtctcctc a 351

<210> 632

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 632

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ile His His Asp Pro Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 633

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 633

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 634

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 634

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

1 5 10 15

Gly

<210> 635

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 635

Ile His His Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 636

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 636

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggccatg 240

gacgaggcgg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgcacgg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 637

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 637

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

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

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

<210> 638

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 638

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 639

<211> 7

<212>

PRT

<213> Homo sapiens

<400> 639

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 640

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 640

Gln Thr Trp Asp Gly Asn Pro Thr His Gly Glu Thr Asn Val

1 5 10

<210> 641

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 641

gaggtgcagc tgttggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccgatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctacc acgggcacca catcagctac 180

gccgacagcc atcatcacag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300

aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtca ccgtctctc a 351

<210> 642

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 642

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Tyr His Gly His His Ile Ser Tyr Ala Asp Ser His

50 55 60

His His Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 643

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 643

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 644

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 644

Thr Ile Ser Tyr His Gly His His Ile Ser Tyr Ala Asp Ser His His

1 5 10 15

His

<210> 645

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 645

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 646

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 646

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc acctgacca tcagcggcac ccaggccatg 240

gacgaggccg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgcacgg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 647

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 647

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Gly Asn Pro Thr His

85 90 95

Gly Glu Thr Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 648

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 648

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 649

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 649

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 650

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 650

Gln Thr Trp Asp Gly Asn Pro Thr His Gly Glu Thr Asn Val

1 5 10

<210> 651

<211> 351

<212> DNA

<213>

> Homo sapiens

<400> 651

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg	60
tcctgcgccg cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc	120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctacc acgggcacca catcagctac	180
gccgacagcc atcatcacag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac	300
cacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtca ccgtctcctc a	351

<210> 652

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 652

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Tyr His Gly His His Ile Ser Tyr Ala Asp Ser His

[illegible]

1 5

<210> 654

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 654

Thr Ile Ser Tyr His Gly His His Ile Ser Tyr Ala Asp Ser His His

1 5 10 15

His

<210> 655
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 655

Ile Asn His Asp Pro Met Asp Val
1 5
<210> 656

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 656

agtatcgagc tgaccagccc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg ggcacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggccatg 240

gacgaggccg actactactg ccagacctgg gacgggaacc cgacgcacgg cgagaccaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 657

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 657

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Gly Asn Pro Thr His

85 90 95

Gly Glu Thr Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 658

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 658

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 659

<211> 7

<212>

PRT

<213> Homo sapiens

<400> 659

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 660

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 660

Gln Thr Trp Asp Gly Asn Pro Thr His Gly Glu Thr Asn Val

1 5 10

<210> 661

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 661

gaggtgcagc tgctcgagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctaca gcgggtcgct gatcagctac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300

cacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtca ccgtctcctc a 351

<210> 662

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 662

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 663

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 663

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 664

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 664

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

1 5 10 15

Gly

<210> 665

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 665

Ile Asn His Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 666

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 666

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60
acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120
cagtcccccg tgctgggat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180
ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240
gacgaggcgg actactactg ccacacctgg caccaccacc cgacgcatgg ggagcacaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 667

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 667

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

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

<210> 668

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 668

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1	5	10
---	---	----

<210> 669

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 669

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1	5
---	---

<210> 670

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 670

His Thr Trp His His His Pro Thr His Gly Glu His Asn Val

1	5	10
---	---	----

<210> 671

<211> 351

<212> DNA

<213>

> Homo sapiens

<400> 671

gaggtgcagc tgttgagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccgatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctacc acgggcacca catcagctac 180
 gccgacagcc atcatcacag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240
 ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300
 aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctgggtca ccgtctcctc a 351

<210> 672

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 672

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Tyr His Gly His His Ile Ser Tyr Ala Asp Ser His

50 55 60

His His Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 673

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 673

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 674

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 674

Thr Ile Ser Tyr His Gly His His Ile Ser Tyr Ala Asp Ser His His

1 5 10 15

His

<210> 675

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 675

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 676

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 676

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggc gatg 240

gacgaggcgg actactactg ccacacctgg caccaccacc cgacgcatgg ggagcacaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 677

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 677

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

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

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

<210> 678

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 678

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 679

<211> 7

<212>

PRT

<213> Homo sapiens

<400> 679

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 680

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 680

His Thr Trp His His His Pro Thr His Gly Glu His Asn Val

1 5 10

<210> 681

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 681

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccgatt cacttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctacc acgggcacca catcagctac 180

gccgacagcc atcatcacag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300

cacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtca ccgtctctc a 351

<210> 682

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 682

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

 20 25 30

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

 35 40 45

Ser Thr Ile Ser Tyr His Gly His His Ile Ser Tyr Ala Asp Ser His

50 55 60

His His Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 683

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 683

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 684

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 684

Thr Ile Ser Tyr His Gly His His Ile Ser Tyr Ala Asp Ser His His

1 5 10 15

His

<210> 685

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 685

Ile Asn His Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 686

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 686

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggccg actactactg ccacacctgg caccaccacc cgacgcatgg ggagcacaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 687

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 687

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Thr Trp His His His Pro Thr His

85 90 95

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

100 105 110

<210> 688

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 688

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 689

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 689

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 690

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 690

His Thr Trp His His His Pro Thr His Gly Glu His Asn Val

1 5 10

<210> 691

<211> 351

<212> DNA

<213>

> Homo sapiens

<400> 691

gaggtgcagc tgctcgagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg	60
tcctgcgccg cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc	120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctaca gcgggtcgct gatcagctac	180
gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac	300
cacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtca ccgtctcctc a	351

<210> 692

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 692

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 693

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 693

Ser Tyr Ala Met Asn

1

5

<210> 694

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 694

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

1

5

10

15

Gly

<210> 695

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 695

Ile Asn His Asp Pro Met Asp Val

1

5

<210> 696

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 696

agtatcgagc tgacccagcc cccacgcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg ggcacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggccg actactactg ccacacctgg gaccaccacc acacgacggg ggagcacaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 697

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 697

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Thr Trp Asp His His His Thr Thr

85 90 95

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

100 105 110

<210> 698

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 698

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 699

<211> 7

<212>

PRT

<213> Homo sapiens

<400> 699

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 700

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 700

His Thr Trp Asp His His His Thr Thr Gly Glu His Asn Val

1 5 10

<210> 701

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 701

gaggtgcagc tgttgagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccgatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctaca gcgggtcgct gatcagctac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatccac 300

cacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtca ccgtctcctc a 351

<210> 702

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 702

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ile His His Asp Pro Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 703

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 703

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 704

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 704

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

1 5 10 15

Gly

<210> 705

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 705

Ile His His Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 706

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 706

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60
acctgcacgc gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120
cagtcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180
ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240
gacgaggcgg actactactg ccacacctgg gaccaccacc acacgacggg ggagcacaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 707

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 707

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65			70			75			80						
Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	His	Thr	Trp	Asp	His	His	His	Thr	Thr
			85			90			95						
Gly	Glu	His	Asn	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	
			100			105			110						

<210> 708

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 708

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 709

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 709

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

 $\langle 210 \rangle$ 710

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 710

His Thr Trp Asp His His His Thr Thr Gly Glu His Asn Val

1 5 10

<210> 711

<211> 351

<212> DNA

<213

> Homo sapiens

<400> 711

gaggtgcagc tgttggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcttgcgcgcg cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctacc acgggcacca catcagctac 180
gccgacagcc atcatcacag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300
aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctgggtca ccgtctcctc a 351

<210> 712

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 712

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Tyr His Gly His His Ile Ser Tyr Ala Asp Ser His

50 55 60

His His Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 713

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 713

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 714

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 714

Thr Ile Ser Tyr His Gly His His Ile Ser Tyr Ala Asp Ser His His

1 5 10 15

His

<210> 715

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 715

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 716

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 716

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggc gatg 240

gacgaggccg actactactg ccacacctgg gaccaccacc acacgacggg ggagcacaac 300

gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 717

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 717

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

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

65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Thr Trp Asp His His His Thr Thr
 85 90 95
 Gly Glu His Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 718

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 718

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 719

<211> 7

<212>

PRT

<213> Homo sapiens

<400> 719

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 720

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 720

His Thr Trp Asp His His His Thr Thr Gly Glu His Asn Val

1 5 10

<210> 721

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 721

gaggtgcagc tgctcgagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccgatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctaca gcgggtcgct gatcagctac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300

cacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtca ccgtctcctc a 351

<210> 722

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 722

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 723

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 723

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 724

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 724

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

1 5 10 15

Gly

<210> 725

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 725

Ile Asn His Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 726

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 726

agtatcgagc tgaccagccc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctgggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc acctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggccg actactactg ccagacctgg gacgggcacc accacacggg ggagaccaac 300

cacttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 727

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 727

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Gly His His His Thr

85 90 95

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

100 105 110

<210> 728

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 728

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 729

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 729

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 730

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 730

Gln Thr Trp Asp Gly His His His Thr Gly Glu Thr Asn His

1 5 10

<210> 731

<211> 351

<212> DNA

<213>

> Homo sapiens

<400> 731

gaggtgcagc tgttgagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg	60
tcctgcgcgc cctccgatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc	120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctaca gcgggtcgct gatcagctac	180
gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatccac	300
cacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtca ccgtctcctc a	351

<210> 732

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 732

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Ala Arg Ile His His Asp Pro Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100

105

110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 733

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 733

Ser Tyr Ala Met Asn

1

5

<210> 734

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 734

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

1

5

10

15

Gly

<210> 735

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 735

Ile His His Asp Pro Met Asp Val

1

5

<210> 736

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 736

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg ggcacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggccg actactactg ccagacctgg gacgggcacc accacacggg ggagaccaac 300

cacttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 737

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 737

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Gly His His His Thr

85 90 95

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

100 105 110

<210> 738

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 738

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 739

<211> 7

<212>

PRT

<213> Homo sapiens

<400> 739

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 740

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 740

Gln Thr Trp Asp Gly His His His Thr Gly Glu Thr Asn His

1 5 10

<210> 741

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 741

gaggtgcagc tgttggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctacc acgggcacca catcagctac 180

gccgacagcc atcatcacag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300

aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtca ccgtctcctc a 351

<210> 742

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 742

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Tyr His Gly His His Ile Ser Tyr Ala Asp Ser His

50 55 60

His His Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 743

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 743

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 744

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 744

Thr Ile Ser Tyr His Gly His His Ile Ser Tyr Ala Asp Ser His His

1 5 10 15

His

<210> 745

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 745

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 746

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 746

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggcgg actactactg ccagacctgg gacgggcacc accacacggg ggagaccaac 300

cacttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 747

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 747

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

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

<210> 748

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 748

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 749

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 749

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 750

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 750

Gln Thr Trp Asp Gly His His His Thr Gly Glu Thr Asn His

1 5 10

<210> 751

<211> 351

<212> DNA

<213>

> Homo sapiens

<400> 751

gagggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgcgc cctccgatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctacc acgggcacca catcagctac 180
gccgacagcc atcatcacag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300
cacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctgggtca ccgtctcctc a 351

<210> 752

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 752

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Tyr His Gly His His Ile Ser Tyr Ala Asp Ser His

50 55 60

His His Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 753

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 753

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 754

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 754

Thr Ile Ser Tyr His Gly His His Ile Ser Tyr Ala Asp Ser His His

1 5 10 15

His

<210> 755

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 755

Ile Asn His Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 756

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 756

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcgga gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggcgg actactactg ccagacctgg gacgggcacc accacacggg ggagaccaac 300

cacttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 757

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 757

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

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

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

<210> 758

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 758

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 759

<211> 7

<212>

PRT

<213> Homo sapiens

<400> 759

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 760

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 760

Gln Thr Trp Asp Gly His His His Thr Gly Glu Thr Asn His

1 5 10

<210> 761

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 761

gaggtgcagc tgctcgagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccgatt cacttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctaca gcgggtcgct gatcagctac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300

cacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtca ccgtctcctc a 351

<210> 762

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 762

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

 20 25 30

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

 35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 763

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 763

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 764

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 764

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

1 5 10 15

Gly

<210> 765

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 765

Ile Asn His Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 766

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 766

agtatcgagc tgaccagccc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc acctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggccg actactactg ccacacctgg gacgggcacc acacgacggg ggagaccaac 300

cacttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 767

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 767

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Thr Trp Asp Gly His His Thr Thr

85 90 95

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

100 105 110

<210> 768

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 768

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 769

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 769

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 770

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 770

His Thr Trp Asp Gly His His Thr Thr Gly Glu Thr Asn His

1 5 10

<210> 771

<211> 351

<212> DNA

<213>

> Homo sapiens

<400> 771

gaggtgcagc tgttggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg	60
tcctgcgcgc cctccgatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc	120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctaca gcgggtcgct gatcagctac	180
gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatccac	300
cacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtca ccgtctcctc a	351

<210> 772

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 772

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Ala Arg Ile His His Asp Pro Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100

105

110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 773

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 773

Ser Tyr Ala Met Asn

1

5

<210> 774

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 774

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

1

5

10

15

Gly

<210> 775

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 775

Ile His His Asp Pro Met Asp Val

1

5

<210> 776

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 776

agtatcgagc tgaccagccc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg ggcacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggccg actactactg ccacacctgg gacgggcacc acacgacggg ggagaccaac 300

cacttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 777

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 777

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Thr Trp Asp Gly His His Thr Thr

85 90 95

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

100 105 110

<210> 778

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 778

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 779

<211> 7

<212>

PRT

<213> Homo sapiens

<400> 779

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 780

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 780

His Thr Trp Asp Gly His His Thr Thr Gly Glu Thr Asn His

1 5 10

<210> 781

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 781

gaggtgcagc tgttggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctacc acgggcacca catcagctac 180

gccgacagcc atcatcacag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300

aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtca ccgtctcctc a 351

<210> 782

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 782

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Tyr His Gly His His Ile Ser Tyr Ala Asp Ser His

50 55 60

His His Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 783

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 783

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 784

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 784

Thr Ile Ser Tyr His Gly His His Ile Ser Tyr Ala Asp Ser His His

1 5 10 15

His

<210> 785

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 785

Ile Asn Asn Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 786

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 786

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60
acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120
cagtcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180
ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240
gacgaggcgg actactactg ccacacctgg gacgggcacc acacgacggg ggagaccaac 300

cacttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 787

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 787

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Thr Trp Asp Gly His His Thr Thr
 85 90 95
 Gly Glu Thr Asn His Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 788

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 788

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 789

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 789

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 790

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 790

His Thr Trp Asp Gly His His Thr Thr Gly Glu Thr Asn His

1 5 10

<210> 791

<211> 351

<212> DNA

<213>

> Homo sapiens

<400> 791

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccgatt cacttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctacc acgggcacca catcagctac 180
gccgacagcc atcatcacag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatcaac 300
cacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctgggtca ccgtctcctc a 351

<210> 792

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 792

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Tyr His Gly His His Ile Ser Tyr Ala Asp Ser His

50 55 60

His His Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 793

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 793

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 794

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 794

Thr Ile Ser Tyr His Gly His His Ile Ser Tyr Ala Asp Ser His His

1 5 10 15

His

<210> 795

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 795

Ile Asn His Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 796

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 796

agtatcgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgtccc caggccagac cgccagcatc 60

acctgcagcg gcgacaacct gggcaagaaa tacgtgcagt ggtatcagca gaagcccggc 120

cagtccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcgga gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggcgatg 240

gacgaggcgg actactactg ccacacctgg gacgggcacc acacgacggg ggagaccaac 300

cacttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 797

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 797

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

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

65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Thr Trp Asp Gly His His Thr Thr
 85 90 95
 Gly Glu Thr Asn His Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 798

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 798

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Lys Lys Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 799

<211> 7

<212>

PRT

<213> Homo sapiens

<400> 799

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 800

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 800

His Thr Trp Asp Gly His His Thr Thr Gly Glu Thr Asn His

1 5 10
 <210> 801
 <211> 397
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 801
 Met Arg Ser Pro Ser Ala Ala Trp Leu Leu Gly Ala Ala Ile Leu Leu
 1 5 10 15
 Ala Ala Ser Leu Ser Cys Ser Gly Thr Ile Gln Gly Thr Asn Arg Ser

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

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

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

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

210 215 220

Thr Cys His Asp Val Leu Pro Glu Gln Leu Leu Val Gly Asp Met Phe

225 230 235 240

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

245 250 255

Leu Thr Ala Ser Ala Tyr Val Leu Met Ile Arg Met Leu Arg Ser Ser

260 265 270

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

275 280 285

Ile Val Thr Val Leu Ala Met Tyr Leu Ile Cys Phe Thr Pro Ser Asn

290 295 300

Leu Leu Leu Val Val His Tyr Phe Leu Ile Lys Ser Gln Gly Gln Ser

305 310 315 320

His Val Tyr Ala Leu Tyr Ile Val Ala Leu Cys Leu Ser Thr Leu Asn

325 330 335

Ser Cys Ile Asp Pro Phe Val Tyr Tyr Phe Val Ser His Asp Phe Arg

340 345 350

Asp His Ala Lys Asn Ala Leu Leu Cys Arg Ser Val Arg Thr Val Lys

355 360 365

Gln Met Gln Val Ser Leu Thr Ser Lys Lys His Ser Arg Lys Ser Ser

370 375 380

Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Thr Thr Val Lys Thr Ser Tyr

385 390 395

<210> 802

<211> 39

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 802

Ser Leu Ile Gly Lys Val Asp Gly Thr Ser His Val Thr Gly Lys Gly

1 5 10 15

Val Thr Val Glu Thr Val Phe Ser Val Asp Glu Phe Ser Ala Ser Val

20 25 30

Leu Thr Gly Lys Leu Thr Thr

35

<210> 803

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 803

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser

20 25 30

<210> 804

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 804

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

1 5 10

<210> 805

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 805

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 806

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 806

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 807

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 807

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys

20

<210> 808

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 808

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

1 5 10 15

<210> 809

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 809

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 810

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 810

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

1 5 10

<210> 811

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 811

Thr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser His Ile Ser Tyr His Asp Ser Val His

1 5 10 15

His

<210> 812

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 812

Thr Ile Ser Tyr His Gly Ser Leu Ile Ser Tyr His Asp Ser Val His

1 5 10 15

His

<210> 813

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 813

Thr Ile Ser Tyr His Gly Ser His Ile Ser Tyr Ala Asp Ser Val His

1 5 10 15

His

<210> 814

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 814

Thr Ile Ser Tyr His Gly Ser His Ile Ser Tyr His Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

His

<210> 815

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 815

Thr Ile Ser Tyr His Gly Ser His Ile Ser Tyr His Asp Ser Val His

1 5 10 15

Gly

<210>

816

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 816

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

1 5 10 15

Gly

<210> 817

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 817

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

1 5 10 15

Gly

<210> 818

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 818

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

1 5 10 15

Gly

<210> 819

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 819

Ile His Asn Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 820

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 820

Ile Asn His Asp Pro Met Asp Val

1 5

<210> 821

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 821

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Tyr His Gly Ser His Ile Ser Tyr His Asp Ser Val

50 55 60

His His Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ile His His Asp Pro Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 822

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 822

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Thr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser His Ile Ser Tyr His Asp Ser Val
50 55 60

His His Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ile His His Asp Pro Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 823

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 823

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Thr Ile Ser Tyr His Gly Ser Leu Ile Ser Tyr His Asp Ser Val
50 55 60

His His Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ile His His Asp Pro Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 824

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 824

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Thr Ile Ser Tyr His Gly Ser His Ile Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

His His Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65						70						75						80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys			
85					90					95								
Ala	Arg	Ile	His	His	Asp	Pro	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu			
100					105					110								
Val	Thr	Val	Ser	Ser														
115																		
<210> 825																		
<211> 117																		
<212> PRT																		
<213> Homo sapiens																		
<400> 825																		
Glu	Val	Gln	Leu	Leu	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	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr			
20					25					30								
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val			
35					40					45								
Ser	Thr	Ile	Ser	Tyr	His	Gly	Ser	His	Ile	Ser	Tyr	His	Asp	Ser	Val			
50				55					60									
Lys	His	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr			
65	70				75					80								
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys			
85					90					95								
Ala	Arg	Ile	His	His	Asp	Pro	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu			
100					105					110								
Val	Thr	Val	Ser	Ser														
115																		
<210> 826																		
<211> 117																		
<212> PRT																		
<213> Homo sapiens																		

<400> 826

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Thr Ile Ser Tyr His Gly Ser His Ile Ser Tyr His Asp Ser Val
50 55 60

His Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ile His His Asp Pro Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 827

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 827

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Thr Ile Ser Tyr His Gly Ser His Ile Ser Tyr His Asp Ser Val
50 55 60

His His Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65						70						75						80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys			
85					90					95								
Ala	Arg	Ile	Asn	His	Asp	Pro	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu			
100					105					110								
Val	Thr	Val	Ser	Ser														
115																		
<210> 828																		
<211> 117																		
<212> PRT																		
<213> Homo sapiens																		
<400> 828																		
Glu	Val	Gln	Leu	Leu	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	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr			
20					25					30								
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val			
35					40					45								
Ser	Thr	Ile	Ser	Tyr	His	Gly	Ser	His	Ile	Ser	Tyr	His	Asp	Ser	Val			
50				55					60									
His	His	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr			
65	70				75					80								
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys			
85					90					95								
Ala	Arg	Ile	His	Asn	Asp	Pro	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu			
100					105					110								
Val	Thr	Val	Ser	Ser														
115																		
<210> 829																		
<211> 117																		
<212> PRT																		
<213> Homo sapiens																		

<400> 829

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Thr Ile Ser Tyr His Gly Ser Leu Ile Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ile His His Asp Pro Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 830

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 830

Glu Val Gln Leu Leu 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 Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Thr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser His Ile Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

65						70						75						80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys			
85					90					95								
Ala	Arg	Ile	His	His	Asp	Pro	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu			
100					105					110								
Val	Thr	Val	Ser	Ser														
115																		
<210> 831																		
<211> 117																		
<212> PRT																		
<213> Homo sapiens																		
<400> 831																		
Glu	Val	Gln	Leu	Leu	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	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr			
20					25					30								
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val			
35					40					45								
Ser	Thr	Ile	Ser	Tyr	His	Gly	Ser	His	Ile	Ser	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val			
50					55					60								
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr			
65	70				75					80								
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys			
85					90					95								
Ala	Arg	Ile	His	His	Asp	Pro	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu			
100					105					110								
Val	Thr	Val	Ser	Ser														
115																		
<210> 832																		
<211> 6																		
<212> PRT																		
<213> Artificial Sequence																		

```

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)

<223
> Ornithine
<400> 832
Leu Ile Gly Arg Leu Xaa
1             5
<210> 833
<211> 351
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 833
gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg      60
tcctgcgccg cctccgatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc      120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctact ccgggtcgca catcagctac      180
cacgacagcg tgcatcacag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac      240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatccac      300

cagcaccta tggtgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgcgtc a      351
<210> 834
<211> 351
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 834
gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg      60
tcctgcgccg cctccgatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc      120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctacc acgggtcgct catcagctac      180
cacgacagcg tgcatcacag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac      240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatccac      300

cagcaccta tggtgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgcgtc a      351
<210> 835

```

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 835

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg	60
tcctgcgccg cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc	120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctacc acgggtcgca catcagctac	180
gccgacacgc tgcatcacag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatccac	300

cacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgcagctc a	351
---	-----

<210> 836

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 836

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg	60
tcctgcgccg cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc	120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctacc acgggtcgca catcagctac	180
cacgacacgc tgaagcacag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatccac	300

cacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgcagctc a	351
---	-----

<210> 837

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 837

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg	60
tcctgcgccg cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc	120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctacc acgggtcgca catcagctac	180
cacgacacgc tgcatggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatccac	300

cacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgcagctc a	351
---	-----

<210> 838

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 838

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg	60
tcctgcgccg cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc	120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctacc acgggtcgca catcagctac	180
cacgacacgc tgcatcacag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatccac	300

aacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgcagctc a	351
---	-----

<210> 839

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 839

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg	60
tcctgcgccg cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc	120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctacc acgggtcgct catcagctac	180
gccgacacgc tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatccac	300

cacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgcagctc a	351
---	-----

<210> 840

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 840

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg	60
tcctgcgccg cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc	120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctact ccgggtcgca catcagctac	180
gccgacacgc tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcatccac	300

cacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgagctc a 351

<210> 841

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 841

gaggtgcagc tgctggagag cggcggaggg ctggtgcagc caggcggcag cctgaggctg 60

tcctgcgccg cctccggatt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccacc atcagctacc acgggtcgca catcagctac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcattccac 300

cacgacccta tggatgtgtg gggccagggc accctggtga cagtgagctc a 351