(12) **PATENT**

(11) **348331** (13) **B1**

(19) NO

NORGE

(51) Int Cl.

C07K 16/18 (2006.01)
C07K 14/51 (2006.01)
A61P 19/08 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20230084	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2006.04.28 PCT/US2006/016441
(22)	Inng.dag	2023.01.31	(85)	Videreføringsdag	2023.01.31
(24)	Løpedag	2006.04.28	(30)	Prioritet	2005.05.03, US, 60/677,583 2006.02.24, US, 60/776,847 2006.03.13, US, 60/782,244 2006.04.17, US, 60/792,645 2006.04.25, US, 11/411,003
(41)	Alm.tilgj	2008.01.30			
(45)	Meddelt	2024.11.25			
(62)	Avdelt fra	20201120, 2020.10.16			

(73) Innehaver: Amgen Inc., One Amgen Center Drive, CA91320-1799 THOUSAND OAKS, USA
UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, 1070 BRUSSEL, Belgia

(72) Oppfinner: John Latham, 2409 10th Avenue West, WA98119 SEATTLE, USA
Christopher Paszty, 1027 Westridge Drive, CA93003 VENTURA, USA
Martyn Kim Robinson, Nursery Cottage, Harvey Hill, HP100JH WOOBURN GREEN BUCKINGHAMSHIRE, Storbritannia
Kevin Graham, 1627 Charterwood Court, CA91362 THOUSAND OAKS, USA
Alistair James Henry, 92 Cowley Road, UB82LX UXBRIDGE, MIDDLESEX, Storbritannia
Kelly Sue Hoffmann, 795 Green Valley Drive, CA91320 NEWBURY PARK, USA
Alastair Lawson, 208 Bath Road, SL13WE SLOUGH BERKSHIRE, Storbritannia
Hsieng Sen Lu, 2758 Rainfield Avenue, CA91362 WESTLAKE VILLAGE, USA
Andy Popplewell, 208 Bath Road, SL13WE SLOUGH BERKSHIRE, Storbritannia
Wenyan Shen, 2757 Autumn Ridge Drive, CA91362 THOUSAND OAKS, USA
David Winkler, 127 George Street, MA02476-7326 ARLINGTON, USA
Aaron George Winters, 2501 Pierpont Boulevard, CA93001 VENTURA, USA

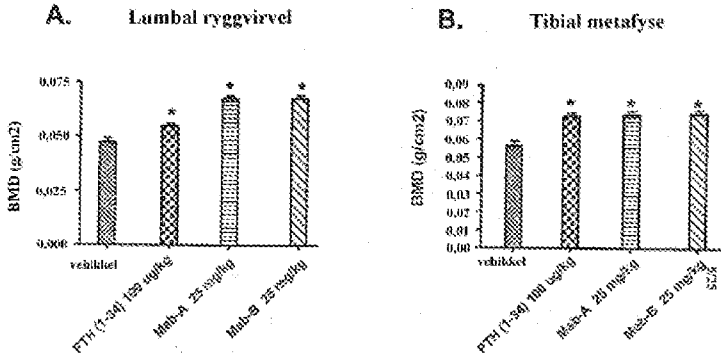
(74) Fullmektig: ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Benevnelse: **Monoklonalt antistoff og farmasøytisk sammensetning omfattende nevnte antistoff.**

(56) Anførte publikasjoner: WO 2005014650 A2, WO 2005003158 A2

(57) Sammendrag

Sammensetninger og fremgangsmåter som relaterer til epitoper av sklerostinprotein og sklerostinbindingsmidler, slik som antistoffer i stand til å binde til sklerostin, er gitt.



* = statistisk signifikant forskjell fra vehikkel
Error bars = gjennomsnitt+/- standardavvik

TEKNISK OMRÅDE

Foreliggende oppfinnelse relaterer generelt til antistoffer i stand til å binde til sklerostin. Mer spesifikt vedrører oppfinnelsen monoklonalt antistoff og en farmasøytisk sammensetning omfattende nevnte antistoff.

OPPFINNELSENS BAKGRUNN

To eller tre distinkte faser av forandringer til beinmasse skjer i løpet av livet til et individ (se Riggs, *West J. Med.* 154:63-77 (1991)). Den første fasen skjer i både menn og kvinner og fortsetter til man oppnår et tap av beinmasse. Den første fasen er oppnådd gjennom lineær vekst av de endokondrale vekstplatene og radial vekst på grunn av en rate av periosteal økning. Den andre fasen begynner rundt 30 års alderen for trabekulært bein (flate beine slik som ryggvirvel og bekken) og omtrent ved 40 års alderen for kortikalt bein (for eksempel lange bein funnet i lemmene) og forstetter til alderdommen. Denne fasen er karakterisert ved sakte beintap og skjer i både menn og kvinner. I kvinner skjer også en tredje fase av beintap, høyst sannsynlig på grunn av postmenopausale østrogenmangler. I løpet av denne fasen alene kan kvinner tape en ekstra beinmasse fra kortikalbeinet og fra det trabekulære feltet (se Riggs, *supra*).

Tap av beinmineralinnhold kan bli forårsaket av et stort utvalg av tilstander og kan resultere i signifikante medisinske problemer. For eksempel er osteoporose en svekkende sykdom i mennesker og er karakterisert ved markert minkning i skjelettbeinmasse og mineraltetthet, strukturelle nedbrytninger av bein, inkludert degradering av beinmikroarkitektur og korresponderende økninger i beinskjørhet (det vil si minkninger i beinstyrke) og mottakelighet mot brudd i hardt rammede individer. Osteoporose i mennesker er generelt innledet ved klinisk osteopenia (beinmineraltetthet som er større enn et standardavvik men mindre enn 2,5 standardavvik under gjennomsnittverdien for ung voksent bein), en tilstand funnet i omtrent 25 millioner mennesker i de forente stater. Ytterligere 7-8 millioner pasienter i de forente stater har blitt diagnostisert med klinisk osteoporose (definert som beinmineralinnhold større enn 2,5 standardavvik under det til modent ungt voksent bein). Frekvensen av osteoporose i den menneskelige populasjonen øker med alderen. Blant kaukasiere er osteoporose dominerende i kvinner som, i de forente stater, omfatter 80 % av osteoporose-pasientpoolen. Den økende skjørbarheten og mottakeligheten for brudd i skjelettbein i alderen er forverret ved den høyere risikoen for tilfeldige fall i denne populasjonen. Brukne hofter, håndledd, og ryggvirvler er blant de mest vanlige skadene assosiert med

osteoporose. Spesielt er hoftebrudd ekstremt ukomfortabelt og kostbart for pasienten, og for kvinner korrelert med høye rater av dødelighet og morbiditet.

Selv om osteoporose har blitt ansett som en økning i risikoen for brudd på grunn av minket beinmasse kan få av dagens tilgjengelige behandlinger for skjelettforstyrrelser øke beintettheten til voksne, og flesteparten av dagens tilgjengelige behandlinger fungerer primært ved å inhibere videre beinresorpsjon i stedet for å stimulere ny beindannelse. Østrogen er nå blitt forordnet for å forsinke beintap. Imidlertid eksisterer noe kontrovers over hvorvidt pasienter vinner noen som helst langsfordel og hvorvidt østrogen har noen som helst effekter på pasientene over 75 års alder. Imidlertid er bruk av østrogen antatt å øke risikoen for bryst og livmorkreft. Kalcitonin, osteokalsin med vitamin K eller høye doser av kostkalsium, med eller uten vitamin D har også blitt foreslått for postmenopausale kvinner. Imidlertid har høye doser av kalsium ofte uønskede gastrointestinale bivirkninger og serum og urinkalsiumnivåer må bli kontinuerlig monitorert (for eksempel Khosla and Riggs, *Mayo Clin. Proc.* 70:978982, 1995).

Andre nåværende terapeutiske tilnærmelser til osteoporose inkluderer bifosfonater (for eksempel Fosfamax™, Actonel™, Bonvia™, Zometa™, olpadronat, neridronat, skelid, bonefos), paratyroidhormon, kalcilytiks, kalsimimetika (for eksempel cinacalcet), statiner, anabole steroider, lantanum og strontiumsalter, og natriumfluorid. Imidlertid er slike terapeutika ofte assosiert med uønskede bivirkninger (se Khosla and Riggs, *supra*).

Sklerostin, produktet av SOST genet, er fraværende i sklerosteose, en skjelettsykdom karakterisert ved for sterk vekst av bein og sterke tette bein (Brunkow *et al.*, Am. J. Hum. Genet., 68:577-589, 2001; Balemans *et al.*, Hum. Mol. Genet., 10:537-543, 2001). Aminosyresekvensen til humant sklerostin er rapportert av Brunkow *et al. ibid* og er lagt frem heri som SEQ ID NO:1.

WO 2005014650 A2 vedrører antistoffer som spesifikt bindes til et TGF-beta bindende protein, herav sklerostin. Sammensetninger inneholdende antistoffene kan anvendes til å øke mineraltettheten i ben, for eksempel i forbindelse med behandling av en rekke forskjellige sykdommer og forstyrrelser i ben slik som osteopeni, osteoporose og brist og benbrudd.

WO 2005003158 A2 angir TGF-beta bindende proteiner og humane monoklonale antistoffer som bindes spesifikt til TGF-beta bindende proteiner. Sammensetninger

inneholdende antistoffene øker benmineraltettheten ved å interferere med interaksjonen mellom det TGF-beta bindende proteinet sklerostin og et TGF-beta superfamilie medlem, fortrinnsviset ben morfogenisk protein.

KORT SAMMENDRAG AV OPPFINNELSEN

Beskrevet heri er sammensetninger som kan bli benyttet for å øke minst en av beindannelse, beinmineraltetthet, beinmineralinnhold, beinmasse, bein-kvalitet eller beinstyrke, og at de derfor kan bli benyttet for å behandle et stort utvalg av tilstander der en økning i minst en av beindannelse, beinmineraltetthet, beinmineral-innhold, beinmasse, beinkvalitet og beinstyrke ønskelig. Den foreliggende oppfinnelse tilbyr også andre relaterte fordeler beskrevet heri.

I et aspekt vedrører foreliggende oppfinnelse et monoklonalt antistoff som kryssblokkerer bindingen av antistoff Ab-13til sklerostin eller er kryss-blokkert fra binding til sklerostin av antistoff Ab-13, hvor antistoff Ab-13 har lette kjeder av SEQ ID NO: 205 og tunge kjeder av SEQ ID NO: 209,
hvor kryssblokkeringen bestemmes av Biacore-analyse, hvor kryssblokkerende antistoff binder seg til sklerostin i Biacore-analysen slik at under analysen og i nærvær av et andre antistoff er den registrerte bindingen mellom 80% og 0,1% av maksimum teoretisk binding av de to antistoffene i kombinasjon, eller
hvor kryssblokkeringen bestemmes av ELISA, hvor løsningsfaseantistoff forårsaker en reduksjon på mellom 60% og 100% i mengden sklerostin bundet av antistoff belagt på ELISA-platen sammenlignet med mengden sklerostin bundet av det belagte antistoff i fravær av løsningsfaseantistoffet,
og hvor antistoffet øker minst ett av bendannelse, benmineraltetthet, benmineralinnhold, benmasse, benkvalitet og beinstyrke hos et pattedyr.

I en utførelsesform omfatter foreliggende oppfinnelse det ovennevnte monoklonale antistoff, som binder seg til humant sklerostin med en affinitet som er minst 50, 100, 250, 500, 1000 eller 10 000 ganger større enn affiniteten for hønseeggehvite lysozym.

I en utførelsesform omfatter foreliggende oppfinnelse det ovennevnte monoklonale antistoff, hvor antistoffet tilhører immoglobulinklasse IgG.

I en utførelsesform omfatter foreliggende oppfinnelse det ovennevnte monoklonale antistoff, som er et $F(ab')_2$, Fab, Fab' eller Fv.

I en utførelsesform omfatter foreliggende oppfinnelse det ovennevnte monoklonale antistoff, som er et humanisert antistoff eller et humant antistoff.

I en utførelsesform omfatter foreliggende oppfinnelse det ovennevnte monoklonale antistoff, hvori det kryssblokkerende antistoff binder seg til sklerostin i Biacore kryssblokkerende analyse slik at under analysen og i nærvær av det andre antistoffet er den registrerte bindingen mellom 75% og 4% av den maksimale teoretiske bindingen av de to antistoffene i kombinasjon.

I en utførelsesform omfatter foreliggende oppfinnelse det ovennevnte monoklonale antistoff, hvori det kryssblokkerende antistoff binder seg til sklerostin i Biacore kryssblokkerende analyse slik at under analysen og i nærvær av det andre antistoffet er den registrerte bindingen mellom 70% og 4% av den maksimale teoretiske bindingen av de to antistoffene i kombinasjon.

I en utførelsesform omfatter foreliggende oppfinnelse det ovennevnte monoklonale antistoff, hvori det kryssblokkerende antistoff binder seg til sklerostin i Biacore kryssblokkerende analyse slik at under analysen og i nærvær av det andre antistoffet er den registrerte bindingen mellom 80% og 4% av den maksimale teoretiske bindingen av de to antistoffene i kombinasjon.

I en utførelsesform omfatter foreliggende oppfinnelse det ovennevnte monoklonale antistoff, hvori antistoffet i løsningsfasen i ELISA forårsaker en reduksjon på mellom 70% og 100% i mengden sklerostin bundet av antistoff belagt på ELISA-platen sammenlignet med mengden av sklerostin bundet av det belagte antistoff i fravær av løsningsfaseantistoffet.

I en utførelsesform omfatter foreliggende oppfinnelse det ovennevnte monoklonale antistoff, hvori antistoffet i løsningsfasen i ELISA forårsaker en reduksjon på mellom 80% og 100% i mengden sklerostin bundet av antistoff belagt på ELISA-platen sammenlignet med mengden av sklerostin bundet av det belagte antistoff i fravær av løsningsfaseantistoffet.

I en utførelsesform omfatter foreliggende oppfinnelse det ovennevnte monoklonale antistoff, som blokkerer den hemmende effekten av sklerostin i en cellebasert mineraliseringsanalyse.

I en utførelsesform omfatter foreliggende oppfinnelse det ovennevnte monoklonale antistoff, som nøytraliserer sklerostin i en cellebasert mineraliseringsanalyse når det er mindre enn seks ganger overskudd mol av sklerostinbindingsseter per brønn sammenliknet med antall mol sklerostin per brønn.

I en utførelsesform omfatter foreliggende oppfinnelse det ovennevnte monoklonale antistoff for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en benlidelse assosiert med minst én med lav bendannelse, lav benmineraltetthet, lavt benmineralinnhold, lav benmasse, lav benkvalitet og lav benstyrke hos et pattedyr, hvilken fremgangsmåte omfatter å gi et individ som trenger slik behandling en mengde av nevnte antistoff som er tilstrekkelig til å øke minst én av bendannelse, benmineraltetthet, benmineralinnhold, benmasse, benkvalitet og benstyrke.

I en utførelsesform omfatter foreliggende oppfinnelse det ovennevnte monoklonale antistoff for anvendelse ved behandling av osteoporose eller osteopeni.

I en utførelsesform omfatter foreliggende oppfinnelse det ovennevnte monoklonale antistoff for anvendelse for å forbedre utfallet i ortopediske prosedyrer, tannbehandlinger, implantatkirurgi, leddbytte, bentransplantasjon, benkosmetisk kirurgi eller benreparasjon som bruddheling, ikke-organisert helbredelse, forsinket organisert helbredelse eller ansiktsrekonstruksjon.

I et aspekt vedrører foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk sammensetning omfattende antistoffet som nevnt over i kombinasjon med ett eller flere av et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff, fortynningsmiddel og bærer.

Disse og andre aspekter av den foreliggende oppfinnelsen vil bli tydelige ved referanse til de følgende detaljerte beskrivelser og vedlagte tegninger.

KORT BESKRIVELSE AV FIGURENE

Figur 1 avbilder aminosyresekvensene til den modne formen (signalpeptider kløyvet av) av den lette kjeden (figur 1A) (SEQ ID NR.: 23) og tung kjede (figur 1B) (SEQ ID NR.: 27) for anti-humant sklerostin og anti-musesklerostinantistoff Ab-A.

Figur 2 avbilder aminosyresekvensene til den modne formen (signalpeptider kløyvet av) av den lette kjeden (figur 1A) (SEQ ID NR.: 31) og tung kjede (figur 2B) (SEQ ID NR.: 35) for anti-humant sklerostin og anti-musesklerostinantistoff Ab-A.

Figur 3 avbilder aminosyresekvensene den til modne formen (signalpeptider kløyvet av) av den lette kjeden (figur 3A) (SEQ ID NR.: 15) og tung kjede (figur 3B) (SEQ ID NR.: 19) for anti-humant sklerostin og anti-musesklerostinantistoff Ab-C.

Figur 4 avbilder aminosyresekvensene til den modne formen (signalpeptider kløyvet av) av den lette kjeden (figur 4A) (SEQ ID NR.: 7) og tung kjede (figur 4B) (SEQ ID NR.: 11) for anti-humant sklerostin og anti-musesklerostinantistoff Ab-D.

Figur 5 avbilder beinmineraltetthet i mus målt ved to skjelettsteder (lumbar ryggvirvel og tibial metafyse) etter 3 uker med behandling med vehikkel, PTH (1-34), Ab-A eller Ab-B.

Figur 6 avbilder beinmineraltetthet i mus målt ved to skjelettsteder (lumbar ryggvirvel og tibial metafyse) etter 2 uker med behandling med vehikkel, PTH (1-34) eller Ab-C.

Figur 7 avbilder beinmineraltetthet i mus målt ved to skjelettsteder (lumbar ryggvirvel og tibial metafyse) etter 3 uker med behandling med vehikkel eller Ab-D.

Figur 8 avbilder aminosyresekvensen av den modne form (signalpeptid kløyvet av) av humant sklerostin (SEQ ID NR.:1). Også avbildet er nukleotidsekvensen til det humane sklerostinkodende område som koder for den modne formen av humant sklerostin. De åtte cysteinene er nummeret C1 til C8. Cystein-knuten er dannet ved tre disulfid-bindinger (C1-C5; C3-C7; C4-C8). C2 og C6 danner også en disulfidbinding, imidlertid er denne disulfid ikke del av cysteinknuten.

Figur 9 avbilder en skjematisk fremstilling av grunnstrukturen til humant sklerostin. Det er en stor N-terminal arm (fra den første Q til C1) og en C-terminal arm (fra C8 til den terminale Y). Mellom disse armene er det en cysteinknutestruktur (dannet av tre disulfider: C1-C5; C3-C7; C4-C8) og tre luper som er betegnet Loop1, Loop 2 og Loop 3. Områdene lengst borte av Loop 1 og Loop 3 er koblet med C2-C6 disulfid. Potensielle trypsinkløyvningsseter er indikert (arginin=R og lysin=K). Noen av de potensielle AspN kløyvingsseter er indikert (kun asparaginsyre (D) rester er vist).

Figur 10 avbilder HPLC peptidkartene av humant sklerostin etter fordøyelse med enten trypsin eller AspN. De humane sklerostinpeptidene generert ved trypsinfordøyelse er indikert (T19.2, T20, T20.6 og T21-22) likeså er de humane sklerostinpeptidene generert ved AspN fordøyelse (AspN14.6, AspN18.6 og AspN22.7-23.5).

Figur 11 avbilder sekvens og masseinformasjon for de isolerte humane sklerostin-disulfidkoblede peptidene generert ved trypsinfordøyelse. Seq. pos. = sekvensposisjon. Obs. = observert. Observert masse ble bestemt ved ESI-LC-MS analyse.

Figur 12 avbilder sekvens og masseinformasjon for de isolerte humane sklerostin-peptidene generert ved AspN fordøyelse. AspN22.7-23.5 peptidet inneholder de 4 bisulfidbindingene. Seq. pos. = sekvensposisjon. Obs. = observert. Observert masse ble bestemt ved ESI-LC-MS analyse.

Figur 13 viser en lineær fremstilling av fire humane sklerostinpeptider (T19.2, T20, T20.6 og T21-22) dannet ved trypsinfordøying.

Figur 14 viser en lineær fremstilling av fem humane sklerostinpeptider (AspN14.6, AspN18.6 og AspN22.7-23.5) generert ved AspN fordøying. AspN14.6 HPLC topp er tatt sammen av tre peptider som ikke er koblet med noen som helst disulfidbindinger.

Figur 15 viser resonansenhet (Ru) signalet fra Biacore-basert "human sklerostinpeptid-epitopkonkurransebindingsanalyse". Relativ Mab binding til ulike humane sklerostin-peptider (i løsning) versus Mab binding til intakte modne former av humant sklerostin (immobilisert på Biacore chip) ble bestemt. Data vist er for Ab-A. Humane sklerostin-peptider benyttet var T19.2, T20, T20.6, T21-22, AspN14.6, AspN18.6 og AspN22.7-23.5.

Figur 16 viser resonansenhet (Ru) signalet fra den Biacore-baserte "humane sklerostin-peptidepitopkonkurransebindingsanalysen". Relativ Mab binding til ulike humane sklerostinpeptider (i løsning) versus Mab binding til intakt moden form av humant sklerostin (immobilisert på Biacore chip) ble bestemt. Data vist er for Ab-B. Humane sklerostinpeptider benyttet var T19.2, T20, T20.6, T21-22, AspN14.6, AspN18.6 og AspN22.7-23.5.

Figur 17 viser resonansenhet (Ru) signalet fra den Biacore-baserte "humane sklerostin-peptidepitopkonkurransebindingsanalysen". Relativt Mab binding til ulike humane sklerostinpeptider (i løsning) versus Mab binding til intakt moden form av humant

sklerostin (immobilisert på Biacore chip) ble bestemt. Data vist er for Ab-C. Human-sklerostinpeptider benyttet var T19.2, T20, T20.6, T21-22, AspN14.6, AspN18.6 og AspN22.7-23.5.

Figur 18 viser resonansenhet (Ru) signalet fra den Biacore-baserte "humansklerostin-peptidepitopkonkurransebindingsanalysen." Relativ Mab binding til ulike humane sklerostin-peptider (i løsning) versus Mab binding til intakt moden form av humant sklerostin (immobilisert på Biacore chip) ble bestemt. Data vist er for Ab-D. Humane sklerostin-peptider benyttet var T19.2, T20, T20.6, T21-22, AspN14.6, AspN18.6 og AspN22.7-23.5.

Figur 19 viser to Mab bindingsepitoper på humant sklerostin. Figur 19A viser sekvens av Loop 2 epitopen for binding av Ab-A og Ab-B til humant sklerostin (SEQ ID NR.: 6). Figur 19 viser sekvens, disulfidbinding og skjematisk fremstilling av T20.6 epitopen for binding av Ab-C og Ab-D til humant sklerostin (SEQ ID NR.: 2-5).

Figur 20 avbilder HPLC peptidkartene til humant sklerostin etter fordøyelse med trypsin. Figur 20A viser fordøyelse av det humane sklerostin Ab-D komplekset. Figur 20B viser fordøyelse av humant sklerostin alene. T19.2, T20, T20.6 og T21-22 peptidtopper er indikert.

Figur 21 viser sekvensen, disulfidbinding og skjematisk fremstilling av "T20.6 derivat 1 (cystein-knute + 4 armer)" epitopen for binding av Ab-D til humant sklerostin. (SEQ ID NR.: 70-73).

Figur 22 viser resultater fra MC3T3-E1-BF osteoblastcellelinjemineraliseringsanalyse benyttet for å identifisere anti-sklerostinnøytraliserende Mabs. Musesklerostin (Scl) ble benyttet ved 1 µg/ml. Monoklonale antistoffer ble benyttet ved 10 og 5 µg/ml. Grad av mineralisering (ulike typer av uløselig kalsiumfosfat) ble kvantitert ved å måle kalsium.

Figur 23 avbilder resultater fra MC3T3-E1-BF osteoblastcellelinjemineraliserings-analyse benyttet for å identifisere anti-sklerostinnøytralierende Mabs. Humant sklerostin (Scl) ble benyttet ved 1 µg/ml. Monoklonale antistoffer ble benyttet ved 8 og 4 µg/ml. Grad av mineralisering (ulike typer av uløselig kalsiumfosfat) ble kvantitert ved å måle kalsium.

Figur 24 viser resultater fra MC3T3-E1-BF osteoblastcellelinjemineraliseringsanalyse benyttet for å identifisere anti-sklerostinnøytraliserende Mabs. Humant sklerostin (Scl) ble benyttet ved 1 µg/ml. Monoklonale antistoffer ble benyttet ved 10 µg/ml. Grad av mineralisering (ulike typer av uløselig kalsiumfosfat) ble kvantitert ved å måle kalsium.

Figur 25 avbilder resultater fra et betennelsesindikert beintap SCID musemiddel. Ab-A behandling beskyttet mus fra betennelsesrelatert beintap assosiert med kolitt når målt som total beinmineraltetthet (figur 25A), ryggvirvelbeintetthet (figur 25B) og lårbeins-beintetthet (figur 25C).

DETALJERT BESKRIVELSE

Foreliggende beskrivelse relaterer til områder av det humane sklerostinprotein som inneholder epitoper gjenkjent av antistoffer som også binder til fullengdesklerostin og fremgangsmåter for å lage og benytte disse epitopene. Beskrivelsen gir også bindingsmidler (slik som antistoffer) som spesifikt binder til sklerostin eller deler av sklerostin og fremgangsmåter for å benytte slike bindingsmidler. Bindingsmidlene er nyttige for å blokkere eller svekke binding av humant sklerostin til en eller flere ligander.

Rekombinant humant sklerostin/SOST er kommersielt tilgjengelig fra R&D Systems (Minneapolis, MN, USA; 2006 kat# 1406-ST-025). I tillegg er rekombinant muse-sklerostin/SOST kommersielt tilgjengelig fra R&D Systems (Minneapolis, MN, USA; 2006 kat# 1589-ST-025). Forskningsgradsklerostinbindingsmonoklonale antistoffer er kommersielt tilgjenglige fra R&D Systems (Minneapolis, MN, USA; musemonoklonal: 2006 kat# MAB1406; rottemonoklonal: 2006 kat# MAB1589). U.S. patentnr. 6 395 511 og 6 803 453 og U.S. patentpublikasjoner 20040009535 og 20050106683 refererer til antisklerostinantistoffer generelt.

Som benyttet heri er betegnelsen humant sklerostin ment å inkludere proteinet med SEQ ID NO:1 og alleliske varianter derav. Sklerostin kan bli renset fra 293T vertsceller som har blitt transfektert med et gen som koder for sklerostin ved å eluere filtrert supernatant fra vertscellekulturvæske ved å benytte en heparin HP kolonne, ved å benytte en saltgradient. Fremstillingen og videre rensing ved å benytte kationutbyttekromatografi er beskrevet i eksemplene 1 og 2.

Bindingsmidler er fortrinnsvis antistoffer, som definert heri. Betegnelsen "antistoff" refererer til et intakt antistoff, eller et bindingsfragment derav. Et antistoff kan omfatte et fullstendig antistoffmolekyl (inkludert polyklonale, monoklonale, kimeriske, humaniserte eller humane versjoner som har fullengde tung og/eller lette kjeder) eller omfatte et antigenbindingsfragment derav. Antistoffragmenter inkluderer $F(ab')_2$, Fab, Fab', Fv, Fc og Fd fragmenter, og kan bli inkorporert inn i enkeltdomeneantistoffer, enkeltkjedeantistoffer, maksistoffer, ministoffer, intrastoffer, diastoffer, triastoffer, tetrastoffer, v-NAR og bis-scFv (se for eksempel Hollinger and Hudson, 2005, Nature Biotechnology, 23, 9, 1126-1136). Antistoffpolypeptider er også beskrevet i U.S. pantentnr. 6 703 199, inkludert fibronektinpolypeptidmonostoffer. Andre antistoffpolypeptider er beskrevet i U.S. patentpublikasjon 2005/0238646, som er enkeltkjedepolypeptider.

Antigenbindingsfragmenter avledet fra et antistoff kan oppnås, for eksempel ved proteolytisk hydrolyse av antistoffet, for eksempel pepsin- eller papinfordøyelse av hele antistoffer ifølge konvensjonelle fremgangsmåter. Som et eksempel kan antistoffragmenter bli produsert ved enzymatisk kløyving av antistoffer med pepsin for å gi et 5S fragment betegnet $F(ab')_2$. Dette fragmentet kan videre bli kløyvet ved å benytte et tiolreduserende virkemiddel for å produsere 3.5S Fab'monovalente fragmenter. Valgfritt kan kløyvingsreaksjonen bli utført ved å benytte en blokkerende gruppe for sulfhydrylgruppene som resulterer fra kløyving av disulfidkoblingene. Som et alternativ produserer en enzymatisk kløyving ved å benytte papain to monovalente Fab fragmenter og et stort Fc fragment direkte. Disse fremgangsmåter er beskrevet, for eksempel, ved Goldenberg, U.S. 4 331 647, Nisonoff *et al.*, *Arch. Biochem. Biophys.* 89:230, 1960; Porter, *Biochem. J.* 73:119, 1959; Edelman *et al.*, i *Methods in Enzymology* 1:422 (Academic Press 1967); og av Andrews, S.M. og Titus, J.A. i *Current Protocols in Immunology* (Coligan J.E., *et al.*, utg.), John Wiley & Sons, New York (2003) s. 2.8.1-2.8.10 og 2.10A.1-2.10A.5. Andre fremgangsmåter for kløyving av antistoffer, slik som å separere tungkjeder for å danne monovalente lett-tunge kjede-fragmenter (Fd), videre kløyving av fragmenter, eller andre enzymatiske, kjemiske, eller genetiske teknikker kan også bli benyttet så lenge som fragmentene binder til antigenet som er gjenkjent av det intakte antistoffet.

Et antistoffragment kan også være et hvilket som helst syntetisk eller genetisk fremstilt protein. For eksempel inkluderer antistoffragmenter isolerte fragmenter bestående av lettkjedevariabelregionen, "Fv" fragmenter bestående av de variable regionene av tung-

og lettkjeder, rekombinante enkeltkjedepolypeptidmolekyler der lett- og tungvariable områder er koblet med en peptidlinker (scFv proteiner).

En annen form av et antistoffragment er et peptid bestående av en eller flere komplementaritetsbestemmende områder (CDR'er) av et antistoff. CDR'er (også betegnet "minimale gjenkjennelsesenheter" eller "hypervariabelt område") kan skaffes ved å konstruere polynukleotider som koder for CDR av interesse. Slike polynukleotider er fremstilt, for eksempel, ved å benytte polymerasekjedereaksjon for å syntetisere det variable området ved å benytte mRNA av antistoffproduserende celler som et templat (se for eksempel Larrick *et al.*, *Methods: A Companion to Methods in Enzymology* 2:106, 1991; Courtenay-Luck, "Genetic Manipulation of Monoclonal Antibodies," i *Monoclonal Antibodies: Production, Engineering and Clinical Application*, Ritter *et al.* (utg.), s. 166 (Cambridge University Press 1995); og Ward *et al.*, "Genetic Manipulation and Expression of Antibodies," i *Monoclonal Antibodies: Principles and Applications*, Birch *et al.*, (utg.), s. 137 (Wiley-Liss, Inc. 1995)).

Derfor kan bindingsvirkemidlet omfatte minst en CDR som beskrevet heri. Bindingsmidlet kan omfatte minst to, tre, fire, fem eller seks CDR'er som beskrevet heri. Bindingsmidlet kan videre omfatte minst et variabelt områdedomene av et antistoff beskrevet heri. Det variable områdedomenet kan være av en hvilken som helst størrelse eller aminosyresammensetning og vil generelt omfatte minst en CDR sekvens ansvarlig for binding til humant sklerostin, for eksempel CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 og/eller de lettkjede CDR'ene spesifikt beskrevet heri og som er tilstøtende til eller i leseramme med en eller flere struktursekvenser. I generelle betingelser kan det variable (V) områdedomene være et hvilket som helst passende arrangement av immunoglobulin tung (V_H) og/eller lett (V_L) kjedevariable domener. Derfor for eksempel kan V områdedomenet være monomerisk og være et V_H eller V_L domene, som er i stand til uavhengig å binde humant sklerostin med en affinitet på minst lik 1 x 10^{-7}M eller minst som beskrevet under. Alternativt kan V områdedomenet være dimerisk og inneholde VH-V_H, V_H-V_L eller V_L-V_L, dimerer. V områdedimeren omfatter minst en V_H og minst en V_L kjede som kan være ikke-kovalent assosiert (heretter referert til som F_V). Hvis ønskelig kan kjedene være kovalent koblet enten direkte, for eksempel via en disulfidbinding mellom de to variable domenene, eller gjennom en linker, for eksempel en peptidlinker, for å danne en enkel kjede Fv (scF_v).

Det variable områdedomenet kan være et hvilket som helst naturlig forekommende variabelt domene eller en konstruert versjon derav. Ved konstruert versjon er det ment

et variabelt områdedomene som har blitt dannet ved å benytte rekombinant DNA konstruksjonsteknikker. Slike konstruerte versjoner inkluderer de dannet, for eksempel, fra et spesifikt antistoffvariabelt område ved insersjoner, delesjoner, eller forandringer i eller til aminosyresekvensene til det spesifikke antistoffet. Spesielle eksempler inkluderer konstruerte variable områdedomener som inneholder minst en CDR og eventuelt en eller flere strukturaminosyrer fra et første antistoff og det gjenværende av det variable områdedomenet fra et andre antistoff.

Det variable områdedomenet kan være kovalent festet ved en C-terminal aminosyre til minst et annet antistoffdomene eller et fragment derav. Derfor, for eksempel kan et VH domene som er til stede i det variable områdedomenet være koblet til et immunoglobulin CH1 domene, eller et fragment derav. På liknende måte kan et V_L domene være koblet til et C_K domene eller et fragment derav. På denne måten kan for eksempel antistoffet være et Fab fragment hvori antigenbindingsdomenet inneholder assosierte V_H og V_L domener kovalent koblet ved deres C-termini til et CH1 og C_K domene, henholdsvis. CH1 domenet kan være forlenget med ytterligere aminosyrer, for eksempel for å gi et hengselsområde eller en del av et hengselsområdedomene som funnet i et Fab' fragment, eller for å gi ytterligere domener, slik som antistoff CH2 og CH3 domener.

Som beskrevet heri omfatter bindingsmidler minst en av disse CDR'ene. For eksempel kan en eller flere CDR bli inkorporert inn i kjente antistoffstrukturområder (IgG1, IgG2, et cetera), eller konjugert til en passende vehikkel for å øke halveringstiden derav. Passende vehikler inkluderer, men er ikke begrenset til Fc, polyetylenglykol (PEG), albumin, transferrin og liknende. Disse og andre passende vehikler er kjent innen fagfeltet. Slike konjugerte CDR peptider kan være i monomeriske, dimeriske, tetrameriske, eller andre former. En eller flere vannløselige polymerer kan være bundet ved en eller flere spesifikke posisjoner, for eksempel ved amino-terminus, av et bindingsmiddel.

Et bindingsmiddel kan omfatte ett eller flere vannløselige polymertilbehør, inkludert, men ikke begrenset til, polyetylenglykol, polyoksyetylen-glykol, eller polypropylenglykol. Se for eksempel U.S. 4 640 835, 4 496 689, 4 301 144, 4 670 417, 4 791 192 og 4 179 337. Et derivatbindingsmiddel kan omfatte en eller flere av monometoksy-polyetylenglykol, dekstran, cellulose eller andre karbohydratbaserte polymerer, poly-(N-vinylpyrrolidon)-poly-etylenglykol, propylenglykolhomopolymerer, en polypropylenoksid/etylenoksid ko-polymer, polyoksyetylert polyoler (for eksempel glycerol) og polyvinylalkohol, likeså som blandinger av slike polymerer. En eller flere

vannløselige polymerer kan være tilfeldig festet til en eller flere sidekjeder. PEG kan fungere for å forbedre den terapeutiske kapasiteten for et bindings-middel, slik som et antistoff. Visse slike fremgangsmåter er diskutert, for eksempel, i U.S. 6 133 426.

Det vil bli verdsatt at et bindingsmiddel kan ha minst en aminosyresubstitusjon, gitt at bindingsmidlet beholder bindingsspesifisitet. Derfor er modifikasjoner til bindingsmiddelstrukturene omfattet innen definisjonsområdet til beskrivelsen. Disse kan inkludere aminosyresubstitusjoner, som kan være konservative eller ikke-konservative, og som ødelegger sklerostinbindingsevnen til et bindings-middel. Konservative aminosyresubstitusjoner kan omfatte ikke-naturlige forekommende aminosyrerester, som er typisk inkorporert ved kjemisk peptidsyntese i stedet for ved syntese i biologiske systemer. Disse inkluderer peptidomimetika og andre reverserte eller inverterte former av aminosyredeler. En konservert aminosyre-substitusjon kan også involvere en substitusjon av en nativ aminosyrerest med en normativ rest slik at det er liten eller ingen effekt på polariteten eller ladningen av aminosyreresten ved den posisjonen.

Ikke-konservative substitusjoner kan involvere utbyttet av et medlem av en klasse av aminosyrer eller aminosyremimetika, for et medlem fra en annen klasse med ulike fysiske egenskaper (for eksempel størrelse, polaritet, hydrofobisitet, ladning). Slike substituerte rester kan være introdusert inn i områder til det humane antistoffet som er homologe med ikke-humane antistoffer, eller inn i de ikke-homologe områdene av molekylet.

Videre kan en trent innen fagfeltet danne testvarianter som inneholder en enkel amino-syresubstitusjon med hver ønskede aminosyrerest. Variantene kan så bli screenet ved å benytte aktivitetsanalyser kjent for de trenet innen fagfeltet. Slike varianter kan bli benyttet for å samle informasjon om passende varianter. For eksempel, hvis man oppdager at en forandring på en bestemt aminosyrerest resulterte i ødelagt, uønsket redusert, eller upassende aktivitet, kan varianter med en slik forandring bli unngått. Med andre ord kan en trenet innen fagfeltet lett bestemme aminosyrene hvor videre substitusjoner bør unngås enten alene eller i kombinasjon med andre mutasjoner basert på informasjon samlet fra slike rutineeksperimenter.

En trenet fagmann vil være i stand til å bestemme passende varianter av polypeptidet som er satt fram heri ved å benytte velkjente teknikker. En trenet innen fagfeltet kan identifisere passende områder av molekylet som kan bli forandret uten å ødelegge

aktivitet ved å målrettet velge områder som ikke er antatt å være viktige for aktivitet. Man kan identifisere rester og deler av molekylene som er konservert blant like polypeptider. Til og med områder som kan være viktige for biologisk aktivitet eller for struktur kan være utsatt for konservative aminosyresubstitusjoner uten å ødelegge den biologiske aktiviteten eller uten å negativt påvirke polypeptidstrukturen.

I tillegg kan en trenet innen fagfeltet vise struktur-funksjonsstudier som identifiserer rester i liknende polypeptider som er viktige for aktivitet eller struktur. I lys av en slik sammenlikning, kan man prediktere viktigheten av aminosyrerester i et protein som korresponderer til aminosyrerester som er viktige for aktivitet eller struktur i liknende proteiner. En trenet innen fagfeltet kan velge kjemisk liknende aminosyresubstitusjoner for slike predikterte viktige aminosyrerester.

En trenet innen fagfeltet kan også analysere den tredimensjonale strukturen og aminosyresekvens i relasjon til den struktur i liknende polypeptider. I lys av slik informasjon kan en trenet innen fagfeltet predikere oppstillingen av aminosyrerester til et antistoff med hensyn til dets tredimensjonale struktur. En trenet innen fagfeltet kan velge ikke å lage radikale forandringer i aminosyrerestene prediktert å være på overflaten av proteinet siden slike rester kan være involvert i viktige interaksjoner med andre molekyler.

En rekke vitenskapelige publikasjoner har blitt viet til prediksjonen av sekundær struktur. Se Moult J., Curr. Op. in Biotech., 7(4):422-427 (1996), Chou *et al.*, Biochemistry, 13(2):222-245 (1974); Chou *et al.*, Biochemistry, 113(2):211-222 (1974); Chou *et al.*, Adv. Enzymol. Relat. Areas MoI. Biol., 47:45-148 (1978); Chou *et al.*, Ann. Rev. Biochem., 47:251-276 og Chou *et al.*, Biophys. J., 26:367-384 (1979). Videre er computerprogrammer for tiden tilgjengelige for å hjelpe til å prediktere sekundær struktur. En fremgangsmåte for å prediktere sekundær struktur er basert på homologimodelering. For eksempel har ofte to polypeptider eller proteiner som har en sekvensidentitet på større enn 30 %, eller likheter større enn 40 % ofte like strukturelle topologier. Den nylige veksten av proteinstrukturdatabasen (PDB) har gitt økt predikterbarhet av sekundær struktur, inkludert det potensielle antall av foldinger innen et polypeptids eller proteins struktur. Se Holm *et al.*, Nucl. Acid. Res., 27(l):244-247 (1999). Det har blitt forslått (Brenner *et al.*, Curr. Op. Struct. Biol., 7(3):369- 376 (1997)) at det er et begrenset antall foldinger i et gitt polypeptid eller protein og at med en gang et kritisk antall strukturer har blitt løst vil strukturell prediksjon bli dramatisk mer nøyaktig.

Ytterligere fremgangsmåter for å prediktere sekundær struktur inkluderer "gjenging" (Jones, D., Curr. Opin. Struct. Biol., 7(3):377-87 (1997); Sippl *et al.*, Structure, 4(1):15-19 (1996)), "profil analyse" (Bowie *et al.*, Science, 253:164-170 (1991); Gribskov *et al.*, Meth. Enzym., 183:146-159 (1990); Gribskov *et al.*, Proc. Nat. Acad. Sci., 84(13):4355-4358 (1987)), og "evolusjonskobling" (se Holm, supra (1999) og Brenner, supra (1997)).

Varianter av bindingsmidler kan inkludere glykosylerings-varianter hvori antallet og/eller typen av glykosyleringsseter blitt forandret sammenliknet med aminosyresekvensene til et forelderpolypeptid. Varianter kan omfatte et større eller et mindre antall av N-koblede glykosyleringsseter enn det native proteinet. Et N-koblet glykosyleringssete er karakterisert ved sekvensen: Asn-X-Ser eller Asn-X-Thr, hvori aminosyreresten designert som X kan være en hvilken som helst aminosyrerest bortsett fra prolin. Erstatningen av aminosyreresten for å danne denne sekvensen gir et potensielt nytt sete for tilføyelsen av en N-koblet karbohydratkjede. Alternativt vil substitusjoner som eliminerer denne sekvensen fjerne en eksisterende N-koblet karbohydratkjede. Også gitt er et rearrangement av N-koblede karbohydratkjeder hvori en eller flere N-koblede glykosyleringsseter (typisk de som er naturlig forekommende) eliminert og en eller flere nye N-koblede seter er dannet. Ytterligere foretrukne antistoffvarianter inkluderer cysteinvarianter hvori en eller flere cysteinrester er deletert fra eller erstattet for en annen aminosyre (for eksempel serin) som sammenliknet med forelderaminosyre-sekvensen. Cysteinvarianter kan være nyttige når antistoffer må bli refoldet inn i en biologisk aktiv konformasjon slik som etter isoleringen av uløselige inklusjonskropper. Cysteinvarianter har generelt færre cysteinrester enn det native proteinet, og har typisk et likt antall for å minimalisere interaksjoner resulterende fra uparrede cysteiner.

Ønskede aminosyresubstitusjoner (enten konservative eller ikke-konservative) kan bli bestemt av de trenet innen fagfeltet på det tidspunkt når slike substitusjoner er ønskelig. Aminosyresubstitusjoner kan bli benyttet for å identifisere viktige rester av antistoffer mot sklerostin, eller for å øke eller minke affiniteten av antistoffene til sklerostin beskrevet heri.

Foretrukne aminosyresubstitusjoner kan være de som: (1) reduserer mottakelighet for proteolyse, (2) reduserer mottakelighet for oksidering, (3) forandrer bindingsaffinitet for å danne proteinkomplekser, (4) forandrer bindingsaffiniteter, og/eller (4) overdrar eller

modifiserer andre fysiokjemiske eller funksjonelle egenskaper på slike polypeptider. Enkle eller multiple aminosyresubstitusjoner (f.eks. konservative aminosyresubstitusjoner)kan bli lagd i den naturlig forekommende sekvens (f.eks. i delen av polypeptidet på utsiden av domene(r) som danner intermolekylære kontakter). En konservativ aminosyresubstitusjon kan typisk ikke vesentlig forandre de strukturelle karakteristika til foreldersekvensen (for eksempel en erstatningsaminosyre bør ikke tendere til å bryte en heliks som skjer i foreldersekvensen, eller ødelegge andre typer av sekundær struktur som karakteriserer foreldersekvensen). Eksempler på artsgjenkjennende polypeptid-sekundær- og tertiærstrukturer er beskrevet i Proteins, Structures and Molecular Principles (Creighton, utg., W. H. Freeman and Company, New York (1984)); Introduction to Protein Structure (C. Branden and J. Tooze, utg., Garland Publishing, New York, N. Y. (1991)); og Thornton *et al.* Nature 354:105 (1991).

Bindingsmidler kan bli kjemisk bundet med polymerer, lipider, eller andre deler.

Bindingsmidlene kan omfatte minst en av CDR'ene beskrevet heri inkorporert inn i en biokompatibel skjelettstruktur. I et eksempel omfatter den biokompatible skjelett-strukturen et polypeptid eller deler derav som er tilstrekkelige for å danne en konformasjonsstabil strukturell støtte, eller rammeverk, eller stillas som er i stand til å fremvise en eller flere sekvenser av aminosyrer som binder til et antigen (for eksempel CDR'er, et variabelt område, et cetera) i et lokalisert overflateområde. Slike strukturer kan være et naturlig forekommende polypeptid eller polypeptid "fold" (et struktur-motiv), eller kan ha en eller flere modifikasjoner, slik som addisjoner, delesjoner eller substitusjoner av aminosyrer, relativt til et naturlig forekommende polypeptid eller fold. Disse stillasene kan bli derivert fra et polypeptid av hvilke som helst arter (eller av mer enn en art), slik som et menneske, andre pattedyr, andre virveldyr, invertebrat, planter, bakterier eller virus.

Typisk er de biokompatible rammeverkstrukturene basert på proteinstillaser eller skjelett andre enn immunoglobulindomener. For eksempel kan de basert på fibronektin, ankyrin, lipokalin, neokarzinostain, cytokrom b, CP1 sinkfinger, PST1, koiled koil, LACI-D1, Z domene og tendramisatdomener bli benyttet (se for eksempel Nygren and Uhlen, 1997, Current Opinion in Structural Biology, 7, 463-469).

Bindingsmidlene kan inkludere de humaniserte antistoffene beskrevet heri. Humaniserte antistoffer slik som de beskrevet heri kan bli produsert ved å benytte teknikker kjent for

de trenet innen fagfeltet (Zhang, W., *et al.*, *Molecular Immunology. 42(12)*:1445-1451, 2005; Hwang W. *et al, Methods. 36(l)*:35-42, 2005; Dall'Acqua WF, *et al.*, *Methods* 36(1):43-60,
2005; og Clark, M., *Immunology Today. 21(8)*:391-402, 2000).

Ytterligere vil en trenet innen fagfeltet gjenkjenne at passende bindingsmidler inkluderer deler av disse antistoffene, slik som en eller flere av CDR-Hl, CDR-H2, CDR-H3, CDR-Ll, CDR-L2 og CDR-L3 som spesifikt beskrevet heri. Minst et av områdene av CDR-Hl, CDR-H2, CDR-H3, CDR-Ll, CDR-L2 og CDR-L3 kan ha minst en aminosyresubstitusjon, gitt at bindingsmidlet bibeholder bindingsspesifisiteten av det ikke-substituerte CDR. Den ikke-CDR delen av bindingsmidlet kan være et ikke-proteinmolekyl, hvori bindingsmidlet kryssblokkerer bindingen av et antistoff beskrevet heri til sklerostin og/eller nøytralisere sklerostin. Ikke-CDR delen av bindingsmidlet kan være et ikke-proteinmolekyl der bindingsmidlet innehar et liknende bindingsmønster til humansklerostinpeptider i en "human sklerostinpeptidepitopkonkurransebindings-analyse" som det utøvd av minst et av antistoffene Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab- 7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-1l, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab- 20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 og Ab-24 og/eller nøytraliserer sklerostin. Ikke-CDR delen av bindingsmidlet kan være sammensatt av aminosyrer, hvori bindingsmidlet er et rekombinant bindingsprotein eller et syntetisk peptid, og det rekombinante bindingsproteinet kryssblokkerer bindingen av et antistoff beskrevet heri til sklerostin og/eller nøytraliserer sklerostin. Ikke-CDR delen av bindingsmidlet kan være sammensatt av aminosyrer, hvori bindingsmidlet er et rekombinant bindings-protein, og det rekombinante bindingsproteinet innehar et liknende bindingsmønster til humansklerostinpeptider i den humane sklerostinpeptid-epitopkonkurransebindingsanalysen (beskrevet heri under) som de fremvist av minst ett av antistoffene Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 og Ab-24 og/eller nøytraliserer sklerostin.

Hvor et antistoff omfatter en eller flere av CDR-Hl, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 og CDR-L3 som beskrevet over, kan det bli ervervet ved ekspresjon fra en vertscelle som inneholder DNA kodende for disse sekvenser. Et DNA kodende for hver CDR sekvens kan bli bestemt på grunnlaget av aminosyresekvensen av CDR'en og syntetisert sammen med et hvilket som helst ønskelig antistoffvariabelt områderamme-verk og konstant område DNA sekvenser ved å benytte oligonukleotidsynteseteknikker, setedirigert mutagenese og polymerasekjedereaksjon (PCR) teknikker som passende.

DNA kodende for variable områderammeverk og konstante områder er vidt tilgjengelig for de trenet innen fagfeltet fra genetiske sekvensdatabaser slik som GenBank®. Hver av de ovenfor nevnte CDR'ene vil bli typisk lokalisert i et variabelt områderammeverk ved posisjoner 31-35 (CDR-Hl), 50-65 (CDR-H2) og 95-102 (CDR-H3) av den tunge kjeden og posisjoner 24-34 (CDR-L1), 50-56 (CDR-L2) og 89-97 (CDR-L3) av den lette kjeden ifølge Kabat nummereringssystemet (Kabat *et al.*, 1987 i *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, U.S. Department of Health and Human Services, NIH, USA).

Med en gang DNA'et som koder for et antistoff eller et fragment derav er syntetisert kan det bli oppformert og uttrykt ifølge et hvilket som helst av en rekke utvalg av godt kjente fremgangsmåter for nukleinsyreeksisjon, ligering, transformasjon, og transfeksjon ved å benytte et hvilket som helst antall av kjente ekspresjonsvektorer. Derfor kan ekspresjon av et antistoffragment være foretrukket i en prokaryot vert, slik som *Escherichia coli* (se for eksempel , Pluckthun *et al.*, 1989 *Methods Enzymol.* 178:497-515). Ekspresjonen av antistoffet eller et fragment derav kan være foretrukket i en eukaryot vertscelle, inkludert gjær (for eksempel *Saccharomyces cerevisiae, Schizosaccharomyces pombe* og *Pichia pastoris*), dyreceller (inkludert pattedyrceller) eller planteceller. Eksempler på passende dyreceller inkluderer, men er ikke begrenset til, myeloma (slik som en muse NSO linje), COS, CHO, eller hybridomaceller. Eksempler på planteceller inkluderer tobakk, korn, soyabønne og risceller.

En eller flere replikerbare ekspresjonsvektorer som inneholder DNA som koder for et antistoffvariabelt og/eller konstant område kan bli fremstilt og benyttet for å transformere en passende cellelinje, for eksempel en ikke-produserende myeloma-cellelinje, slik som en muse NSO linje eller en bakterie, slik som E. coli, i hvilket produksjon av antistoffet vil skje. For å oppnå effektiv transkripsjon og translasjon bør DNA sekvensen i hver vektor inkludere passende regulatoriske sekvenser, spesielt en promoter og ledersekvens operativt koblet til den variable domenesekvensen. Spesielle fremgangsmåter for å produsere antistoffer på denne måten er generelt godt kjent og rutinemessig benyttet. For eksempel er grunnleggende molekylærbiologifremgangs-måter beskrevet av Maniatis *et al.* (*Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, 2. utg., Cold Spring Harbor Laboratory, New York, 1989; se også Maniatis *et al.*, 3. utg., Cold Spring Harbor Laboratory, New York, (2001)). DNA sekvensering kan bli utført som beskrevet i Sanger *et al.* (PNAS 74:5463, (1977)) og setedirigert mutagenese kan bli utført ifølge fremgangsmåtene kjent innen fagfeltet (Kramer *et al.*, *Nucleic Acids Res.* 12:9441, (1984); Kunkel *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82:488-92 (1985); Kunkel *et al.*,

Methods in Enzymol. 154:367-82 (1987); the Anglian Biotechnology Ltd handbook). I tillegg beskriver tallrike publikasjoner teknikker passende for fremstillingen av antistoffer ved manipulering av DNA, dannelsen av ekspresjonsvektorer og transformasjon og dyrkning av passende celler (Mountain A and Adair, J R i *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews* (utg. Tombs, M P, 10, kapittel 1, 1992, Intercept, Andover, UK); "Current Protocols in Molecular Biology", 1999, F.M. Ausubel (utg.), Wiley Interscience, New York).

Der det er ønskelig å forbedre affiniteten av antistoffene som inneholder ett eller flere av de ovenfor nevnte CDR'ene kan det bli oppnådd ved en rekke affinitetsmodningsprotokoller inkludert å opprettholde CDR'ene (Yang *et al.*, *J. Mol. Biol*, 254, 392-403, 1995), kjedeombytting (Marks *et al., Bio/Technology*, 10, 779-783, 1992), bruk av mutasjonsstammer av *E. coli* (Low *et al., J. Mol. Biol*, 250, 350-368, 1996), DNA ombytting (Patten *et al., Curr. Opin. Biotechnol*, 8, 724-733, 1997), phage display (Thompson *et al., J. Mol Biol*, 256, 7-88, 1996) og kjønns PCR (Crameri, *et al., Nature*, 391, 288-291, 1998). Alle disse fremgangsmåtene av affinitetsmodning er diskutert av Vaughan *et al.* (*Nature Biotechnology*, 16, 535-539, 1998).

Andre antistoffer kan bli oppnådd ved konvensjonell immunisering og cellefusjonsfremgangsmåter som beskrevet heri og kjent innen fagfeltet. Monoklonale antistoffer kan bli generert ved å benytte et utvalg av kjente teknikker. Generelt kan monoklonale antistoffer som binder til spesifikke antigener skaffes ved fremgangsmåter kjent for de trenet innen fagfeltet (se for eksempel Kohler *et al., Nature* 256:495, 1975; Coligan *et al.* (utg.), *Current Protocols in Immunology*, 1:2.5.12.6.7 (John Wiley & Sons 1991); U.S. RE 32,011, 4 902 614, 4 543 439 og 4 411 993; *Monoclonal Antibodies, Hybridomas*: *A New Dimension in Biological Analyses*, Plenum Press, Kennett, McKearn, and Bechtol (utg.) (1980); og *Antibodies: A Laboratory Manual*, Harlow and Lane (utg.), Cold Spring Harbor Laboratory Press (1988); Picksley *et al.*, "Production of monoclonal antibodies against proteins expressed in *E. coli*," i *DNA Cloning 2*: *Expression Systems, 2. utg.*, Glover *et al.* (utg.), s. 93 (Oxford University Press 1995)). Antistoffragmenter kan bli derivert derav ved å benytte en hvilken som helst passende standardteknikk slik som proteolytisk fordøyning, eller valgfritt, ved proteolytisk fordøyning (for eksempel ved å benytte papain eller pepsin) etterfulgt av mild reduksjon av disulfidbindinger og alkylering. Alternativt kan slike fragmenter også bli generert ved rekombinante genetiske teknikker som beskrevet heri.

Monoklonale antistoffer kan skaffes ved injeksjon av et dyr, for eksempel, en rotte, en hamster, en kanin, eller fortrinnsvis en mus, inkludert for eksempel en transgen eller en knock-out, som kjent innen fagfeltet, med et immunogen som omfatter humant sklerostin av SEQ ID NO:1, eller et fragment derav, ifølge fremgangsmåter kjente innen fagfeltet og beskrevet heri. Nærværet av spesifikk antistoffproduksjon kan bli monitorert etter den initielle injeksjon og/eller etter en boosterinjeksjon ved å skaffe en serumprøve og detektere nærværet av et antistoff som binder til humant sklerostin eller peptid ved å benytte en hvilken som helst en av flere immunodeteksjonsfremgangsmåter kjent innen fagfeltet og beskrevet heri. Fra dyr som produserer de ønskede antistoffene blir lymfoide celler, mest vanlig celler fra milten eller lymfeknute, fjernet for å skaffe B-lymfocytter. B lymfocyttene er så fusert med en medikamentsensibilisert myeloma-cellefusjonspartner, fortrinnsvis en som er syngenisk med det immuniserte dyret og som valgfritt har andre ønskede egenskaper (for eksempel udugelighet til å uttrykke endogene Ig genprodukter, for eksempel P3X53 – Ag 8.653 (ATCC nr. CRL 1580); NSO, SP20) for å produsere hybridomaer, som er udødelige eukaryotiske cellelinjer, de lymfoide (for eksempel milt) cellene og myelomacellene kan bli blandet i et par minutter, med et membranfusjonsfremmende virkemiddel, slik som polyetylenglykol eller en ikke-ionisk detergens og så platet med lav tetthet på et selektivt medium som fremmer veksten av hybridomaceller men ikke ufuserte myelomaceller. Et foretrukket seleksjonsmedium er HAT (hypoksantin, aminopterin, tymidin). Etter en tilstrekkelig tid, vanligvis omtrent en til to uker, er kolonier av celler observert. Enkeltkolonier er isolert, og antistoffene produsert av cellene kan bli testet for bindingsaktivitet til humant sklerostin ved å benytte en hvilken som helst av et utvalg av immunoanalyser kjent innen fagfeltet og beskrevet heri. Hybridomaene er klonet (for eksempel ved begrenset fortynningskloning eller ved soft agar plakkisolering) og positive kloner som produserer et antistoff spesifikt til sklerostin er selektert og dyrket. De monoklonale antistoffene fra hybridomakulturene kan bli isolert fra supernatantene av hybridomakulturer. En alternativ fremgangsmåte for produksjon av et murint monoklonalt antistoff er å injisere hybridomacellene inn i bukhinnehulerommet til en syngen mus, for eksempel, en mus som har blitt behandlet (for eksempel pistan-primet) for å promotere dannelse av ascitesvæske som inneholder det monoklonale antistoffet. Monoklonale antistoffer kan bli isolert og renset ved et utvalg av veletablerte teknikker. Slike isoleringsteknikker inkluderer affinitetskromatografi med protein-A sefarose, størrelseseksklusjons-kromatografi, og ioneutvekslingskromatografi (se for eksempel Coligan på sidene 2.7.1-2.7.12 og sidene 2.9.1-2.9.3; Baines *et al.*, "Purification of Immunoglobulin G (IgG)," i *Methods in Molecular Biology*, *bind 10*, sider 79-104 (The Humana Press, Inc. 1992)). Monoklonale antistoffer kan bli renset ved affinitetskromatografi ved å benytte en

passende ligand selektert basert på bestemte egenskaper til antistoffet (for eksempel tung- eller lettkjedeisotype, bindingsspesifisitet, et cetera). Eksempler på en passende ligand, immobilisert på en fast støtte, inkluderer protein A, protein G, et antikonstant område (lett kjede eller tung kjede) antistoff, et anti-idiotypisk antistoff, og et TGF-β bindingsprotein, eller fragment eller variant derav.

Et antistoff til den foreliggende oppfinnelsen kan være et humant monoklonalt antistoff. Humane monoklonale antistoffer kan bli dannet ved et hvilket som helst antall av teknikker med hvilke de som har vanlige evner innen fagfeltet vil være familiære med. Slike fremgangsmåter inkluderer, men er ikke begrenset til, Epstein Barr virus (EBV) transformasjon av humane perifere blodceller (for eksempel inneholdende B lymfocytter), in vitro immunisering av humane B celler, fusjon av miltceller fra immuniserte transgene mus som bærer innsatte humane immunolgobulingener, isolering fra humane immunoglobulin V område phage bibliotek, eller andre fremgangsmåter som kjent innen fagfeltet og basert på redegjørelsen heri. For eksempel kan humane monoklonale antistoffer skaffes fra transgene mus som har blitt manipulert for å produsere spesifikke humane antistoffer i respons til antigenisk utfordring. Fremgangsmåter for å oppnå humane antistoffer fra transgene mus er beskrevet, for eksempel av Green *et al., Nature Genet.* 7:13, 1994; Lonberg *et al., Nature* 368:856, 1994; Taylor *et al., Int. Immun.* 6:579, 1994; U.S. 5 877 397; Bruggemann *et al.*, 1997 *Curr. Opin. Biotechnol.* 8:455-58; Jakobovits *et al.*, 1995 *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 764:525-35. I denne teknikken er elementer av den humane tung- og lettkjedelokusen introdusert inn i stammer av mus derivert fra embryoniske stamcellelinjer som inneholder måløddeleggelse av det endogene tungkjede og lettkjede loki (se også Bruggemann *et al., Curr. Opin. Biotechnol.* 8:455-58 (1997)). For eksempel kan humane immunoglobulintransgener bli mini-genkonstrukter, eller transloki på gjærkunstig kromosomer, som gjennomgår B-cellespesifikk DNA rearrangement og hypermutasjon i det muselymfoide vevet. Humane monoklonale antistoffer kan bli skaffet ved å immunisere de transgene musene, som kan så produsere humane antistoffer spesifikt for sklerostin. Lymfoide celler av de immuniserte transgene musene kan bli benyttet for å produsere humane antistoffutskillende hybridomaer ifølge fremgangsmåter beskrevet heri. Polyklonale serum som inneholder humane antistoffer kan også skaffes fra blodet til de immuniserte dyrene.

En annen fremgangsmåte for å generere humane antistoffer inkluderer å udødeliggjøre humane perifere blodceller ved EBV transformasjon. Se for eksempel U.S. 4 464 456. Slik en udødeliggjort B cellelinje (eller lymfoblastoid cellelinje) som produserer et

monoklonalt antistoff som spesifikt binder til sklerostin kan bli identifisert ved immunodeteksjonsfremgangsmåter gitt heri, for eksempel, en ELISA, og så isolert ved standardkloningsteknikker. Stabiliteten av den lymfoblastoide cellelinjen som produserer et anti-sklerostinantistoff kan bli forbedret ved å fusere den transformerte cellelinjen med en murin myeloma for å produsere en muse-human hybrid cellelinje ifølge fremgangsmåter kjente innen fagfeltet (se for eksempel Glasky *et al.*, *Hybridoma* 8:377-89 (1989)). Enda en annen fremgangsmåte for å generere humane monoklonale antistoffer er in vitro immunisering, som inkluderer å prime humane milt B celler med humant sklerostin, etterfulgt av fusjon av primede B celler med en heterohybrid fusjonspartner. Se for eksempel Boerner *et al.*, 1991 *J. Immunol* 147:86-95.

En B celle som produserer et anti-humant sklerostinantistoff kan velges og de lett- og tungkjedevariable områdene kan være klonet fra B cellen ifølge molekylærbiologiteknikker kjent innen fagfeltet (WO 92/02551; US 5 627 052; Babcook *et al.*, *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 93:7843-48 (1996)) og beskrevet heri. B celler fra et immunisert dyr kan bli isolert fra milten, lymfeknute, eller perifere blodprøver ved å selektere en celle som produserer et antistoff som spesifikt binder til sklerostin. B celler kan også bli isolert fra mennesker, for eksempel, fra en perifer blodprøve. Fremgangsmåter for å detektere enkle B celler som produserer et antistoff med den ønskede spesifisiteten er godt kjent innen fagfeltet, for eksempel, ved plakkdannelse, fluorescensaktivert cellesortering, in vitro stimulering etterfulgt av deteksjon av spesifikt antistoff, og liknende. Fremgangsmåter for seleksjon av spesifikke antistoffproduserende B-celler inkluderer, for eksempel, fremstilling av enkel cellesuspensjon av B celler i soft agar som inneholder humant sklerostin. Binding av det spesifikke antistoffet produsert av B cellen til antigenet resulterer i dannelsen av et kompleks, som kan være synlig som et immunoprecipitat. Etter at B-cellene som produserer det ønskede antistoffet er selektert kan de spesifikke antistoffgenene klones ved å isolere og oppkonsentrere DNA eller mRNA ifølge fremgangsmåter kjent innen fagfeltet og beskrevet heri.

En ytterligere fremgangsmåte for å oppnå antistoffer er ved phage display. Se for eksempel Winter *et al.*, 1994 *Annu. Rev. Immunol.* 12:433-55; Burton *et al.*, 1994 *Adv. Immunol.* 57:191-280. Humane eller murine immunoglobulinvariable områdegenkombinatoriske biblioteker kan dannes i phage vektorer som kan bli screenet for å selektere Ig fragmenter (Fab, Fv, sFv eller multimerer derav) som spesifikt binder til TGF-β bindingsprotein eller varianter eller fragmenter derav. Se for eksempel 5 223

409; Huse *et al.*, 1989 *Science* 246:1275-81; Sastry *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:5728-32 (1989); Alting-Mees *et al., Strategies in Molecular Biology* 3:1-9 (1990); Kang *et al.*, 1991 *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 88:4363-66; Hoogenboom *et al.*, 1992 *J. Molec. Biol* 227:381-388; Schlebusch *et al.*, 1997 *Hybridoma* 16:47-52 og referanser sitert deri. For eksempel kan et bibliotek som inneholder et flertall av polynukleotid-sekvenser som koder for Ig variable områdefragmenter bli satt inn i genomet til en filamentøs bakteriofag, slik som M13 eller en variant derav, i leseramme med sekvensen som koder for et phagekappeprotein. Et fusjonsprotein kan være en fusjon av kappe-proteinet med det lettkjedevariable områdedomenet og/eller med det tungkjedevariable områdedomenet.

Immunoglobulin Fab fragmenter kan også bli fremvist på en phage partikkel (se for eksempel U.S. 5 698 426).

Tung- og lettkjedeimmunoglobulin cDNA ekspresjonsbiblioteker kan også bli fremstilt i λ phage, for eksempel, ved å benytte λImmunoZap™(H) og λImmunoZap™(L) vektorer (Stratagene, La Jolla, California). I korthet blir mRNA isolert fra en stor B cellepopulasjon, og benyttet for å danne tung- og lettkjedeimmunoglobulin cDNA ekspresjonsbiblioteker i λImmunoZap(H) og λImmunoZap(L) vektorer. Disse vektorene kan bli screenet individuelt eller ko-uttrykt for å danne Fab fragmenter eller antistoffer (se Huse *et al.*, *supra*; se også Sastry *et al.*, *supra*). Positive plakk kan så etterfølgende bli konvertert til et ikke-lytisk plasmid som tillater høyt nivå av ekspresjon av monoklonale antistoffragmenter fra *E. coli*.

I en hybridoma kan de variable områdene av et gen som uttrykker et monoklonalt antistoff av interesse være amplifisert ved å benytte nukleotidprimere. Disse primerne kan bli syntetisert av en med vanlig dyktighet innen fagfeltet, eller kan bli kjøpt fra kommersielt tilgjengelige kilder. (se for eksempel Stratagene (La Jolla, California), som selger primere for muse- og humane variable områder inkludert, blant andre, primere for V_{Ha}, V_{Hb}, V_{Hc}, V_{Hd}, C_{H1}, VL og C_L områder.). Disse primerne kan bli benyttet for å amplifisere tung- eller lettkjedevariable områder, som så kan bli satt inn i vektorer slik som ImmunoZAP™H eller ImmunoZAP™L (Stratagene), henholdsvis. Disse vektorene kan så bli introdusert inn i *E. coli*, gjær, eller pattedyrbaserte systemer for ekspresjon. Store mengder av et enkeltkjedeprotein som inneholder en fusjon av V_H og V_L domener kan bli produsert ved å benytte disse fremgangsmåtene (se Bird *et al.*, *Science* 242:423-426, 1988).

Når cellene som produserer antistoffer har blitt oppnådd ved anvendelse av en hvilken som helst av de ovenfor nevnte beskrevne immunserings- og andre teknikker, kan de spesifikke antistoffgenene bli klonet ved å isolere og amplifisere DNA eller mRNA derfra ifølge standardfremgangsmåter som beskrevet heri. Antistoffene produsert derfra kan bli sekvensert og CDR'ene identifisert og DNA'et som koder for CDR'ene kan bli manipulert som beskrevet tidligere for å generere andre antistoffer.

Fortrinnsvis binder bindingsmidlene spesifikt til sklerostin. Som med alle bindingsmidler og bindingsanalyser vil en trenet innen fagfeltet gjenkjenne at de ulike delene til hvilket et bindingsmiddel ikke detekterbart skulle binde for å være terapeutisk effektiv og passende være unngående og upraktisk å oppliste. Derfor refererer betegnelsen "spesifikt binder" for et bindingsmiddel beskrevet heri til evnen hos et bindemiddel til å binde til sklerostin, fortrinnsvis humant sklerostin, med større affinitet enn det binder til et urelatert kontrollprotein. Fortrinnsvis er kontrollproteinet høneegghvitt lysozym. Fortrinnsvis binder bindingsmidlene til sklerostin med en affinitet som er minst 50, 100, 250, 500, 1 000 eller 10 000 ganger større enn affiniteten for et kontrollprotein. Et bindingsmiddel kan ha en bindingsaffinitet for humant sklerostin på mindre enn eller lik 1×10^{-7}M, mindre enn eller lik 1×10^{-8}M, mindre enn eller lik 1×10^{-9}M, mindre enn eller lik 1×10^{-10}M, mindre enn eller lik 1×10^{-11} M, eller mindre enn eller lik 1×10^{-12} M.

Affiniteten kan bli bestemt ved en affinitets ELISA analyse. I visse utførelsesformer kan affiniteten bli bestemt ved en BIAcore analyse. I visse utførelsesformer kan affiniteten bli bestemt ved en kinetisk fremgangsmåte. I visse utførelsesformer kan affiniteten bli bestemt ved en ekvilibrium/løsningsfremgangsmåte. Slike fremgangsmåter er beskrevet i ytterligere detalj heri eller kjent innen fagfeltet.

Sklerostinbindingsmidler modulerer fortrinnsvis sklerostinfunksjon i den cellebaserte analysen beskrevet heri og/eller in vivo analysen beskrevet heri og/eller binder til en eller flere av epitopene beskrevet heri og/eller kryssblokkerer bindingen av et av antistoffene beskrevet i denne applikasjonen og/eller er kryssblokkert fra binding til sklerostin av et av antistoffene beskrevet i denne applikasjonen. Følgelig kan slike bindingsmidler bli identifisert ved å benytte analysene beskrevet heri.

Bindingsmidlene kan være generert ved først å identifisere antistoffer som binder til en eller flere av epitopene gitt heri og/eller nøytralisere i de cellebaserte og/eller in vivo analysene beskrevet heri og/eller kryssblokkere antistoffene beskrevet i denne

applikasjonen og/eller er kryssblokkert fra å binde til sklerostin av et av antistoffene beskrevet i denne applikasjonen. CDR områdene fra disse antistoffene er så benyttet for å settes inn i egnede biokompatible rammeverk for å danne sklerostin-bindingsmidler. Ikke-CDR delen av bindingsmidlet kan være satt sammen av aminosyrer, eller kan være et ikke-proteinmolekyl. Analysene beskrevet heri tillater karakteriseringen av bindingsmidler. Fortrinnsvis er bindingsmidlene antistoffer som definert heri.

Det vil være forstått av en trenet innen fagfeltet at noen proteiner, slik som antistoffer, kan gjennomgå et utvalg av posttranslasjonelle modifikasjoner. Typen og omfanget av disse modifikasjonene avhenger ofte av vertscellelinjen benyttet for å uttrykke proteinet likeså som dyrkningsbetingelsene. Slike modifikasjoner kan inkludere variasjoner i glykosylering, metioninoksidering, diketopiperizindannelse, aspartatisomerisering og asparagindeamidering. En hyppig modifikasjon er tapet av karboksy-terminal basisk rest (slik som lysin eller arginin) noe som skyldes virkningen av karboksypeptidaser (som beskrevet i Harris, RJ. *Journal of Chromatography* 705:129-134, 1995).

Antistoffer referert til som Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D og Ab-1 er beskrevet under. "HC" refererer til tungkjede og "LC" refererer til lettkjeden. For noen antistoffer under er CDR'ene boksskyggelagt og de konstante (C) områdene er vist i fet italic.

Ab-D

Antistoff D (også referert til heri som Ab-D og Mab-D) er et museantistoff som fremviser høyaffinitetsbinding til sklerostin. BIAcore bindingsmønsteret til Ab-D er vist i figur 18.

Aminosyresekvensen til den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-D lettkjede:

1 DVQMIQSPSS LSASLGDIVT MTCQASQGTS INLNWFQQKP GKAPKLLIYG
51 SSNLEDGVPS RFSGSRYGTD FTLTISSLED EDLATYFCLQ HSYLPYTFGG
101 GTKLEIK*RAD AAPTVSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI*
151 DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT
201 STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:7)

Nukleinsyresekvens som koder for den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-D LC er som følger:

1 GATGTCCAGA TGATTCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTTTGGGAGA
51 CATAGTCACC ATGACTTGCC AGGCAAGTCA GGGCACTAGC ATTAATTTAA
101 ACTGGTTTCA GCAAAAACCA GGGAAGGCTC CTAAGCTCCT GATCTATGGT
151 TCAAGCAACT TGGAAGATGG GGTCCCATCA AGGTTCAGTG GCAGTAGATA
201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG CCTGGAGGAT GAAGATCTGG
251 CAACTTATTT CTGTCTACAA CATAGTTATC TCCCGTACAC GTTCGGAGGG
301 GGGACCAAGC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA CTGTATCCAT
351 CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC TCAGTCGTGT
401 GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA GTGGAAGATT
451 GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA CTGATCAGGA
501 CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG TTGACCAAGG
551 ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC TCACAAGACA
601 TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT GTTAG (SEQ ID NO:8)

Aminosyresekvensen til Ab-D LC inkludert signalpeptid er som følger:

1 MNTRAPAEFL GFLLLWFLGA RCDVQMIQSP SSLSASLGDI VTMTCQASQG
51 TSINLNWFQQ KPGKAPKLLI YGSSNLEDGV PSRFSGSRYG TDFTLTISSL
101 EDEDLATYFC LQHSYLPYTF GGGTKLEIKR ADAAPTVSIF PPSSEQLTSG
151 GASVVCFLNN FYPKDINVKW KIDGSERQNG VLNSWTDQDS KDSTYSMSST
201 LTLTKDEYER HNSYTCEATH KTSTSPIVKS FNRNEC (SEQ ID NO:9)

Nukleinsyresekvens av Ab-D LC inkludert signalpeptidkodende sekvens:

1 ATGAACACGA GGGCCCCTGC TGAGTTCCTT GGGTTCCTGT TGCTCTGGTT
51 TTTAGGTGCC AGATGTGATG TCCAGATGAT TCAGTCTCCA TCCTCCCTGT
101 CTGCATCTTT GGGAGACATA GTCACCATGA CTTGCCAGGC AAGTCAGGGC
151 ACTAGCATTA ATTTAAACTG GTTTCAGCAA AAACCAGGGA AGGCTCCTAA
201 GCTCCTGATC TATGGTTCAA GCAACTTGGA AGATGGGGTC CCATCAAGGT
251 TCAGTGGCAG TAGATATGGG ACAGATTTCA CTCTCACCAT CAGCAGCCTG
301 GAGGATGAAG ATCTGGCAAC TTATTTCTGT CTACAACATA GTTATCTCCC
351 GTACACGTTC GGAGGGGGGA CCAAGCTGGA AATAAAACGG GCTGATGCTG
401 CACCAACTGT ATCCATCTTC CCACCATCCA GTGAGCAGTT AACATCTGGA
451 GGTGCCTCAG TCGTGTGCTT CTTGAACAAC TTCTACCCCA AAGACATCAA
501 TGTCAAGTGG AAGATTGATG GCAGTGAACG ACAAAATGGC GTCCTGAACA
551 GTTGGACTGA TCAGGACAGC AAAGACAGCA CCTACAGCAT GAGCAGCACC
601 CTCACGTTGA CCAAGGACGA GTATGAACGA CATAACAGCT ATACCTGTGA
651 GGCCACTCAC AAGACATCAA CTTCACCCAT TGTCAAGAGC TTCAACAGGA
701 ATGAGTGTTA G (SEQ ID NO:10)

Aminosyresekvensen til den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-D HC tungkjede er som følger:

1 EVQLQQSGPE LVTPGASVKI SCKASGYTFT DHYMSWVKQS HGKSLEWIGD
51 INPYSGETTY NQKFKGTATL TVDKSSSIAY MEIRGLTSED SAVYYCARDD
101 YDASPFAYWG QGTLVTVSA*A KTTPPSVYPL APGSAAQTNS MVTLGCLVKG*
151 YFPEPVTVTW NSGSLSSGVH TFPAVLQSDL YTLSSSVTVP SSTWPSETVT
201 CNVAHPASST KVDKKIVPRD CGCKPCICTV PEVSSVFIFP PKPKDVLTIT
251 LTPKVTCVVV DISKDDPEVQ FSWFVDDVEV HTAQTQPREE QFNSTFRSVS
301 ELPIMHQDWL NGKEFKCRVN SPAFPAPIEK TISKTKGRPK APQVYTIPPP
351 KEQMAKDKVS LTCMITDFFP EDITVEWQWN GQPAENYKNT QPIMDTDGSY
401 FIYSKLNVQK SNWEAGNTFT CSVLHEGLHN HHTEKSLSHS PGK (SEQ ID NO:11)

Nukleinsyresekvensen som koder for den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-D-HC er:

1 GAGGTCCAGC TGCAACAGTC TGGACCTGAA CTGGTGACGC CTGGGGCTTC
51 AGTGAAGATA TCTTGTAAGG CTTCTGGATA CACATTCACT GACCACTACA
101 TGAGCTGGGT GAAGCAGAGT CATGGAAAAA GCCTTGAGTG GATTGGAGAT
151 ATTAATCCCT ATTCTGGTGA AACTACCTAC AACCAGAAGT TCAAGGGCAC
201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCTTCCAG TATAGCCTAC ATGGAGATCC
251 GCGGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGAGATGAT
301 TACGACGCCT CTCCGTTTGC TTACTGGGGC CAAGGGACTC TGGTCACTGT
351 CTCTGCAGCC AAAACGACAC CCCCATCTGT CTATCCACTG GCCCCTGGAT
401 CTGCTGCCCA AACTAACTCC ATGGTGACCC TGGGATGCCT GGTCAAGGGC
451 TATTTCCCTG AGCCAGTGAC AGTGACCTGG AACTCTGGAT CCCTGTCCAG
501 CGGTGTGCAC ACCTTCCCAG CTGTCCTGCA GTCTGACCTC TACACTCTGA
551 GCAGCTCAGT GACTGTCCCC TCCAGCACCT GGCCCAGCGA GACCGTCACC
601 TGCAACGTTG CCCACCCGGC CAGCAGCACC AAGGTGGACA AGAAAATTGT
651 GCCCAGGGAT TGTGGTTGTA AGCCTTGCAT ATGTACAGTC CCAGAAGTAT
701 CATCTGTCTT CATCTTCCCC CCAAAGCCCA AGGATGTGCT CACCATTACT
751 CTGACTCCTA AGGTCACGTG TGTTGTGGTA GACATCAGCA AGGATGATCC
801 CGAGGTCCAG TTCAGCTGGT TTGTAGATGA TGTGGAGGTG CACACAGCTC
851 AGACGCAACC CCGGGAGGAG CAGTTCAACA GCACTTTCCG CTCAGTCAGT
901 GAACTTCCCA TCATGCACCA GGACTGGCTC AATGGCAAGG AGTTCAAATG
951 CAGGGTCAAC AGTCCAGCTT TCCCTGCCCC CATCGAGAAA ACCATCTCCA
1001 AAACCAAAGG CAGACCGAAG GCTCCACAGG TGTACACCAT TCCACCTCCC
1051 AAGGAGCAGA TGGCCAAGGA TAAAGTCAGT CTGACCTGCA TGATAACAGA
1101 CTTCTTCCCT GAAGACATTA CTGTGGAGTG GCAGTGGAAT GGGCAGCCAG
1151 CGGAGAACTA CAAGAACACT CAGCCCATCA TGGACACAGA TGGCTCTTAC
1201 TTCATCTACA GCAAGCTCAA TGTGCAGAAG AGCAACTGGG AGGCAGGAAA
1251 TACTTTCACC TGCTCTGTGT TACATGAGGG CCTGCACAAC CACCATACTG
1301 AGAAGAGCCT CTCCCACTCT CCTGGTAAAT GA (SEQ ID NO:12)

Aminosyresekvensen av Ab-D HC inkludert signalpeptid er:

1 MRCRWIFLFL LSGTAGVLSE VQLQQSGPEL VTPGASVKIS CKASGYTFTD
51 HYMSWVKQSH GKSLEWIGDI NPYSGETTYN QKFKGTATLT VDKSSSIAYM
101 EIRGLTSEDS AVYYCARDDY DASPFAYWGQ GTLVTVSAAK TTPPSVYPLA
151 PGSAAQTNSM VTLGCLVKGY FPEPVTVTWN SGSLSSGVHT FPAVLQSDLY
201 TLSSSVTVPS STWPSETVTC NVAHPASSTK VDKKIVPRDC GCKPCICTVP
251 EVSSVFIFPP KPKDVLTITL TPKVTCVVVD ISKDDPEVQF SWFVDDVEVH
301 TAQTQPREEQ FNSTFRSVSE LPIMHQDWLN GKEFKCRVNS AAFPAPIEKT
351 ISKTKGRPKA PQVYTIPPPK EQMAKDKVSL TCMITDFFPE DITVEWQWNG
401 QPAENYKNTQ PIMDTDGSYF IYSKLNVQKS NWEAGNTFTC SVLHEGLHNH
451 HTEKSLSHSP GK (SEQ ID NO:13)

Nukleinsyresekvensen av Ab-D HC inkludert signalpeptidkodende sekvens er:

5

1 ATGAGATGCA GGTGGATCTT TCTCTTTCTC CTGTCAGGAA CTGCAGGTGT
51 CCTCTCTGAG GTCCAGCTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTG GTGACGCCTG
101 GGGCTTCAGT GAAGATATCT TGTAAGGCTT CTGGATACAC ATTCACTGAC
151 CACTACATGA GCTGGGTGAA GCAGAGTCAT GGAAAAAGCC TTGAGTGGAT
201 TGGAGATATT AATCCCTATT CTGGTGAAAC TACCTACAAC CAGAAGTTCA
251 AGGGCACGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CTTCCAGTAT AGCCTACATG
301 GAGATCCGCG GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG
351 AGATGATTAC GACGCCTCTC CGTTTGCTTA CTGGGGCCAA GGGACTCTGG
401 TCACTGTCTC TGCAGCCAAA ACGACACCCC CATCTGTCTA TCCACTGGCC
451 CCTGGATCTG CTGCCCAAAC TAACTCCATG GTGACCCTGG GATGCCTGGT
501 CAAGGGCTAT TTCCCTGAGC CAGTGACAGT GACCTGGAAC TCTGGATCCC
551 TGTCCAGCGG TGTGCACACC TTCCCAGCTG TCCTGCAGTC TGACCTCTAC
601 ACTCTGAGCA GCTCAGTGAC TGTCCCCTCC AGCACCTGGC CCAGCGAGAC
651 CGTCACCTGC AACGTTGCCC ACCCGGCCAG CAGCACCAAG GTGGACAAGA
701 AAATTGTGCC CAGGGATTGT GGTTGTAAGC CTTGCATATG TACAGTCCCA
751 GAAGTATCAT CTGTCTTCAT CTTCCCCCCA AAGCCCAAGG ATGTGCTCAC
801 CATTACTCTG ACTCCTAAGG TCACGTGTGT TGTGGTAGAC ATCAGCAAGG
851 ATGATCCCGA GGTCCAGTTC AGCTGGTTTG TAGATGATGT GGAGGTGCAC
901 ACAGCTCAGA CGCAACCCCG GGAGGAGCAG TTCAACAGCA CTTTCCGCTC
951 AGTCAGTGAA CTTCCCATCA TGCACCAGGA CTGGCTCAAT GGCAAGGAGT
1001 TCAAATGCAG GGTCAACAGT CCAGCTTTCC CTGCCCCCAT CGAGAAAACC
1051 ATCTCCAAAA CCAAAGGCAG ACCGAAGGCT CCACAGGTGT ACACCATTCC
1101 ACCTCCCAAG GAGCAGATGG CCAAGGATAA AGTCAGTCTG ACCTGCATGA
1151 TAACAGACTT CTTCCCTGAA GACATTACTG TGGAGTGGCA GTGGAATGGG
1201 CAGCCAGCGG AGAACTACAA GAACACTCAG CCCATCATGG ACACAGATGG
1251 CTCTTACTTC ATCTACAGCA AGCTCAATGT GCAGAAGAGC AACTGGGAGG
1301 CAGGAAATAC TTTCACCTGC TCTGTGTTAC ATGAGGGCCT GCACAACCAC
1351 CATACTGAGA AGAGCCTCTC CCACTCTCCT GGTAAATGA (SEQ ID NO:14)

CDR (komplementaritetsbestemmende område) sekvenser i det variable området av tungkjeden av Ab-D er som følger:

CDR-H1: DHYMS (SEQ ID NO:39)

CDR-H2: DINPYSGETTYNQKFKG (SEQ ID NO:40)

CDR-H3: DDYDASPFAY (SEQ ID NO:41)

Lettkjedevariable område CDR sekvensene av Ab-D er:

CDR-L1: QASQGTSINLN (SEQ ID NO:42)
CDR-L2: GSSNLED (SEQ ID NO:43)
CDR-L3: LQHSYLPYT (SEQ ID NO:44)

Ab-C

Antistoff C (også referert til heri som Ab-C og Mab-C) er et museantistoff som fremviser høyaffinitetsvinding til sklerostin. BIAcore bindingsmønster av Ab-C er vist i figur 17. Aminosyresekvensen av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-C lettkjede er som følger:

1 DIVLTQSPAS LTVSLGLRAT ISCKASQSVD YDGDSYMNWY QQKPGQPPKL
51 LIYAASNLES GIPARFSGNG SGTDFTLNIH PVEEEDAVTY YCQQSNEDPW
101 TFGGGTKLEI *KRADAAPTVS IFPPSSEQLT SGGASVVCFL NNFYPKDINV*
151 KWKIDGSERQ NGVLNSWTDQ DSKDSTYSMS STLTLTKDEY ERHNSYTCEA
201 THKTSTSPIV KSFNRNEC (SEQ ID NO:15)

Nukleinsyresekvensen som koder for den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-C LC er:

1 GACATTGTGC TGACCCAATC TCCAGCTTCT TTGACTGTGT CTCTAGGCCT
51 GAGGGCCACC ATCTCCTGCA AGGCCAGCCA AAGTGTTGAT TATGATGGTG
101 ATAGTTATAT GAACTGGTAC CAGCAGAAAC CAGGACAGCC ACCCAAACTC
151 CTCATCTATG CTGCATCCAA TCTAGAATCT GGGATCCCAG CCAGGTTTAG
201 TGGCAATGGG TCTGGGACAG ACTTCACCCT CAACATCCAT CCTGTGGAGG
251 AGGAGGATGC TGTAACCTAT TACTGTCAAC AAAGTAATGA GGATCCGTGG
301 ACGTTCGGTG GAGGCACCAA GCTGGAAATC AAACGGGCTG ATGCTGCACC
351 AACTGTATCC ATCTTCCCAC CATCCAGTGA GCAGTTAACA TCTGGAGGTG
401 CCTCAGTCGT GTGCTTCTTG AACAACTTCT ACCCCAAAGA CATCAATGTC
451 AAGTGGAAGA TTGATGGCAG TGAACGACAA AATGGCGTCC TGAACAGTTG
501 GACTGATCAG GACAGCAAAG ACAGCACCTA CAGCATGAGC AGCACCCTCA
551 CGTTGACCAA GGACGAGTAT GAACGACATA ACAGCTATAC CTGTGAGGCC
601 ACTCACAAGA CATCAACTTC ACCCATTGTC AAGAGCTTCA ACAGGAATGA
651 GTGTTAG (SEQ ID NO:16)

Aminosyresekvensen av Ab-C LC inkludert signalpeptid er:

1 METDTILLWV LLLWVPGSTG DIVLTQSPAS LTVSLGLRAT ISCKASQSVD
51 YDGDSYMNWY QQKPGQPPKL LIYAASNLES GIPARFSGNG SGTDFTLNIH
101 PVEEEDAVTY YCQQSNEDPW TFGGGTKLEI KRADAAPTVS IFPPSSEQLT
151 SGGASVVCFL NNFYPKDINV KWKIDGSERQ NGVLNSWTDQ DSKDSTYSMS
201 STLTLTKDEY ERHNSYTCEA THKTSTSPIV KSFNRNEC (SEQ ID NO:17)

Nukleinsyresekvensen av Ab-C LC inkludert signalpeptidkodende sekvens er:

1 ATGGAGACAG ACACAATCCT GCTATGGGTG CTGCTGCTCT GGGTTCCAGG
51 CTCCACTGGT GACATTGTGC TGACCCAATC TCCAGCTTCT TTGACTGTGT
101 CTCTAGGCCT GAGGGCCACC ATCTCCTGCA AGGCCAGCCA AAGTGTTGAT
151 TATGATGGTG ATAGTTATAT GAACTGGTAC CAGCAGAAAC CAGGACAGCC
201 ACCCAAACTC CTCATCTATG CTGCATCCAA TCTAGAATCT GGGATCCCAG
251 CCAGGTTTAG TGGCAATGGG TCTGGGACAG ACTTCACCCT CAACATCCAT
301 CCTGTGGAGG AGGAGGATGC TGTAACCTAT TACTGTCAAC AAAGTAATGA
351 GGATCCGTGG ACGTTCGGTG GAGGCACCAA GCTGGAAATC AAACGGGCTG
401 ATGCTGCACC AACTGTATCC ATCTTCCCAC CATCCAGTGA GCAGTTAACA
451 TCTGGAGGTG CCTCAGTCGT GTGCTTCTTG AACAACTTCT ACCCCAAAGA
501 CATCAATGTC AAGTGGAAGA TTGATGGCAG TGAACGACAA AATGGCGTCC
551 TGAACAGTTG GACTGATCAG GACAGCAAAG ACAGCACCTA CAGCATGAGC
601 AGCACCCTCA CGTTGACCAA GGACGAGTAT GAACGACATA ACAGCTATAC
651 CTGTGAGGCC ACTCACAAGA CATCAACTTC ACCCATTGTC AAGAGCTTCA
701 ACAGGAATGA GTGTTAG (SEQ ID NO:18)

Ab-C tungkjede

Aminosyresekvensen av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-C HC er:

1 EVQLQQSGPE LVKPGTSVKM SCKASGYTFT DCYMNWVKQS HGKSLEWIGD
51 INPFNGGTTY NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MQLNSLTSDD SAVYYCARSH
101 YYFDGRVPWD AMDYWGQGTS VTVSS*AKTTP PSVYPLAPGS AAQTNSMVTL*
151 GCLVKGYFPE PVTVTWNSGS LSSGVHTFPA VLQSDLYTLS SSVTVPSSTW
201 PSETVTCNVA HPASSTKVDK KIVPRDCGCK PCICTVPEVS SVFIFPPKPK
251 DVLTITLTPK VTCVVVDISK DDPEVQFSWF VDDVEVHTAQ TQPREEQFNS
301 TFRSVSELPI MHQDWLNGKE FKCRVNSAAF PAPIEKTISK TKGRPKAPQV
351 YTIPPPKEQM AKDKVSLTCM ITDFFPEDIT VEWQWNGQPA ENYKNTQPIM
401 DTDGSYFIYS KLNVQKSNWE AGNTFTCSVL HEGLHNHHTE KSLSHSPGK (SEQ ID NO:19)

Nukleinsyresekvensen som koder for den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-C HC er som følger:

1 GAGGTCCAGC TGCAACAATC TGGACCTGAG CTGGTGAAGC CTGGGACTTC
51 AGTGAAGATG TCCTGTAAGG CTTCTGGATA CACATTCACT GACTGCTACA
101 TGAACTGGGT GAAGCAGAGC CATGGGAAGA GCCTTGAATG GATTGGAGAT
151 ATTAATCCTT TCAACGGTGG TACTACCTAC AACCAGAAGT TCAAGGGCAA
201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AATCCTCCAG CACAGCCTAC ATGCAGCTCA
251 ACAGCCTGAC ATCTGACGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGATCCCAT
301 TATTACTTCG ATGGTAGAGT CCCTTGGGAT GCTATGGACT ACTGGGGTCA
351 AGGAACCTCA GTCACCGTCT CCTCAGCCAA AACGACACCC CCATCTGTCT
401 ATCCACTGGC CCCTGGATCT GCTGCCCAAA CTAACTCCAT GGTGACCCTG
451 GGATGCCTGG TCAAGGGCTA TTTCCCTGAG CCAGTGACAG TGACCTGGAA

501 CTCTGGATCC CTGTCCAGCG GTGTGCACAC CTTCCCAGCT GTCCTGCAGT
551 CTGACCTCTA CACTCTGAGC AGCTCAGTGA CTGTCCCCTC CAGCACCTGG
601 CCCAGCGAGA CCGTCACCTG CAACGTTGCC CACCCGGCCA GCAGCACCAA
651 GGTGGACAAG AAAATTGTGC CCAGGGATTG TGGTTGTAAG CCTTGCATAT
701 GTACAGTCCC AGAAGTATCA TCTGTCTTCA TCTTCCCCCC AAAGCCCAAG
751 GATGTGCTCA CCATTACTCT GACTCCTAAG GTCACGTGTG TTGTGGTAGA
801 CATCAGCAAG GATGATCCCG AGGTCCAGTT CAGCTGGTTT GTAGATGATG
851 TGGAGGTGCA CACAGCTCAG ACGCAACCCC GGGAGGAGCA GTTCAACAGC
901 ACTTTCCGCT CAGTCAGTGA ACTTCCCATC ATGCACCAGG ACTGGCTCAA
951 TGGCAAGGAG TTCAAATGCA GGGTCAACAG TGCAGCTTTC CCTGCCCCCA
1001 TCGAGAAAAC CATCTCCAAA ACCAAAGGCA GACCGAAGGC TCCACAGGTG
1051 TACACCATTC CACCTCCCAA GGAGCAGATG GCCAAGGATA AAGTCAGTCT
1101 GACCTGCATG ATAACAGACT TCTTCCCTGA AGACATTACT GTGGAGTGGC
1151 AGTGGAATGG GCAGCCAGCG GAGAACTACA AGAACACTCA GCCCATCATG
1201 GACACAGATG GCTCTTACTT CATCTACAGC AAGCTCAATG TGCAGAAGAG
1251 CAACTGGGAG GCAGGAAATA CTTTCACCTG CTCTGTGTTA CATGAGGGCC
1301 TGCACAACCA CCATACTGAG AAGAGCCTCT CCCACTCTCC TGGTAAATGA
(SEQ ID NO:20)

Aminosyresekvensen av Ab-C HC inkludert signalpeptid er:

1 MGWNWIFLFL LSGTAGVYSE VQLQQSGPEL VKPGTSVKMS CKASGYTFTD
51 CYMNWVKQSH GKSLEWIGDI NPFNGGTTYN QKFKGKATLT VDKSSSTAYM
101 QLNSLTSDDS AVYYCARSHY YFDGRVPWDA MDYWGQGTSV TVSSAKTTPP
151 SVYPLAPGSA AQTNSMVTLG CLVKGYFPEP VTVTWNSGSL SSGVHTFPAV
201 LQSDLYTLSS SVTVPSSTWP SETVTCNVAH PASSTKVDKK IVPRDCGCKP
251 CICTVPEVSS VFIFPPKPKD VLTITLTPKV TCVVVDISKD DPEVQFSWFV
301 DDVEVHTAQT QPREEQFNST FRSVSELPIM HQDWLNGKEF KCRVNSAAFP
351 APIEKTISKT KGRPKAPQVY TIPPPKEQMA KDKVSLTCMI TDFFPEDITV
401 EWQWNGQPAE NYKNTQPIMD TDGSYFIYSK LNVQKSNWEA GNTFTCSVLH
451 EGLHNHHTEK SLSHSPGK (SEQ ID NO:21)

Nukleinsyresekvensen av Ab-C HC inkludert signalpeptidkodende sekvens er:

1 ATGGGATGGA ACTGGATCTT TCTCTTCCTC TTGTCAGGAA CTGCAGGTGT
51 CTACTCTGAG GTCCAGCTGC AACAATCTGG ACCTGAGCTG GTGAAGCCTG
101 GGACTTCAGT GAAGATGTCC TGTAAGGCTT CTGGATACAC ATTCACTGAC
151 TGCTACATGA ACTGGGTGAA GCAGAGCCAT GGGAAGAGCC TTGAATGGAT
201 TGGAGATATT AATCCTTTCA ACGGTGGTAC TACCTACAAC CAGAAGTTCA
251 AGGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAAT CCTCCAGCAC AGCCTACATG
301 CAGCTCAACA GCCTGACATC TGACGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG
351 ATCCCATTAT TACTTCGATG GTAGAGTCCC TTGGGATGCT ATGGACTACT
401 GGGGTCAAGG AACCTCAGTC ACCGTCTCCT CAGCCAAAAC GACACCCCCA
451 TCTGTCTATC CACTGGCCCC TGGATCTGCT GCCCAAACTA ACTCCATGGT
501 GACCCTGGGA TGCCTGGTCA AGGGCTATTT CCCTGAGCCA GTGACAGTGA
551 CCTGGAACTC TGGATCCCTG TCCAGCGGTG TGCACACCTT CCCAGCTGTC
601 CTGCAGTCTG ACCTCTACAC TCTGAGCAGC TCAGTGACTG TCCCCTCCAG
651 CACCTGGCCC AGCGAGACCG TCACCTGCAA CGTTGCCCAC CCGGCCAGCA
701 GCACCAAGGT GGACAAGAAA ATTGTGCCCA GGGATTGTGG TTGTAAGCCT
751 TGCATATGTA CAGTCCCAGA AGTATCATCT GTCTTCATCT TCCCCCCAAA
801 GCCCAAGGAT GTGCTCACCA TTACTCTGAC TCCTAAGGTC ACGTGTGTTG

851 TGGTAGACAT CAGCAAGGAT GATCCCGAGG TCCAGTTCAG CTGGTTTGTA
901 GATGATGTGG AGGTGCACAC AGCTCAGACG CAACCCCGGG AGGAGCAGTT
951 CAACAGCACT TTCCGCTCAG TCAGTGAACT TCCCATCATG CACCAGGACT
1001 GGCTCAATGG CAAGGAGTTC AAATGCAGGG TCAACAGTGC AGCTTTCCCT
1051 GCCCCCATCG AGAAAACCAT CTCCAAAACC AAAGGCAGAC CGAAGGCTCC
1101 ACAGGTGTAC ACCATTCCAC CTCCCAAGGA GCAGATGGCC AAGGATAAAG
1151 TCAGTCTGAC CTGCATGATA ACAGACTTCT TCCCTGAAGA CATTACTGTG
1201 GAGTGGCAGT GGAATGGGCA GCCAGCGGAG AACTACAAGA ACACTCAGCC
1251 CATCATGGAC ACAGATGGCT CTTACTTCAT CTACAGCAAG CTCAATGTGC
1301 AGAAGAGCAA CTGGGAGGCA GGAAATACTT TCACCTGCTC TGTGTTACAT
1351 GAGGGCCTGC ACAACCACCA TACTGAGAAG AGCCTCTCCC ACTCTCCTGG
1401 TAAATGA (SEQ ID NO:22)

CDR (komplementaritetsbestemmende område) sekvensene i det variable området av tungkjeden av Ab-C er som følger:

CDR-H1:	DCYMN (SEQ ID NO:45)
CDR-H2:	DINPFNGGTTYNQKFKG (SEQ ID NO:46)
CDR-H3:	SHYYFDGRVPWDAMDY (SEQ ID NO:47)

Lettkjedevariable område CDR sekvensene av Ab-C er:

CDR-L1:	KASQSVDYDGDSYMN (SEQ ID NO:48)
CDR-L2:	AASNLES (SEQ ID NO:49)
CDR-L3:	QQSNEDPWT (SEQ ID NO:50)

Ab-A

Antistoff A (også referert til heri som Ab-A og Mab-A) er et kanin-musekimerisk antistoff som fremviser høy affinitetsbinding til sklerostin. BIAcore bindingsmønstret av Ab-A er vist i figur 15.

Ab-A lettkjede

Aminosyresekvensen av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-A-LC:

1 AQVLTQTPAS VSAAVGGTVT INCQSSQSVY DNNWLAWFQQ KPGQPPKLLI
51 YDASDLASGV PSRFSGSGSG TQFTLTISGV QCADAATYYC QGAYNDVIYA
101 FGGGTEVVVK *RTDAAPTVSI FPPSSEQLTS GGASVVCFLN NFYPKDINVK*
151 WKIDGSERQN GVLNSWTDQD SKDSTYSMSS TLTLTKDEYE RHNSYTCEAT
201 HKTSTSPIVK SFNRNEC (SEQ ID NO:23)

Nukleinsyresekvensen som koder for den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-A LC:

1 GCGCAAGTGC TGACCCAGAC TCCAGCCTCC GTGTCTGCAG CTGTGGGAGG
51 CACAGTCACC ATCAATTGCC AGTCCAGTCA GAGTGTTTAT GATAACAACT
101 GGTTAGCCTG GTTTCAGCAG AAACCAGGGC AGCCTCCCAA GCTCCTGATT
151 TATGATGCAT CCGATCTGGC ATCTGGGGTC CCATCGCGGT TCAGTGGCAG
201 TGGATCTGGG ACACAGTTCA CTCTCACCAT CAGCGGCGTG CAGTGTGCCG
251 ATGCTGCCAC TTACTACTGT CAAGGCGCTT ATAATGATGT TATTTATGCT
301 TTCGGCGGAG GGACCGAGGT GGTGGTCAAA CGTACGGATG CTGCACCAAC
351 TGTATCCATC TTCCCACCAT CCAGTGAGCA GTTAACATCT GGAGGTGCCT
401 CAGTCGTGTG CTTCTTGAAC AACTTCTACC CCAAAGACAT CAATGTCAAG
451 TGGAAGATTG ATGGCAGTGA ACGACAAAAT GGCGTCCTGA ACAGTTGGAC
501 TGATCAGGAC AGCAAAGACA GCACCTACAG CATGAGCAGC ACCCTCACGT
551 TGACCAAGGA CGAGTATGAA CGACATAACA GCTATACCTG TGAGGCCACT
601 CACAAGACAT CAACTTCACC CATTGTCAAG AGCTTCAACA GGAATGAGTG
651 TTAG (SEQ ID NO:24)

Aminosyresekvensen av Ab-A LC inkludert signalpeptid er:

1 MDTRAPTQLL GLLLLWLPGA TFAQVLTQTP ASVSAAVGGT VTINCQSSQS
51 VYDNNWLAWF QQKPGQPPKL LIYDASDLAS GVPSRFSGSG SGTQFTLTIS
101 GVQCADAATY YCQGAYNDVI YAFGGGTEVV VKRTDAAPTV SIFPPSSEQL
151 TSGGASVVCF LNNFYPKDIN VKWKIDGSER QNGVLNSWTD QDSKDSTYSM
201 SSTLTLTKDE YERHNSYTCE ATHKTSTSPI VKSFNRNEC (SEQ ID NO:25)

Nukleinsyresekvensen av Ab-A LC inkludert signalpeptidkodende sekvens er:

1 ATGGACACGA GGGCCCCCAC TCAGCTGCTG GGGCTCCTGC TGCTCTGGCT
51 CCCAGGTGCC ACATTTGCGC AAGTGCTGAC CCAGACTCCA GCCTCCGTGT
101 CTGCAGCTGT GGGAGGCACA GTCACCATCA ATTGCCAGTC CAGTCAGAGT
151 GTTTATGATA ACAACTGGTT AGCCTGGTTT CAGCAGAAAC CAGGGCAGCC
201 TCCCAAGCTC CTGATTTATG ATGCATCCGA TCTGGCATCT GGGGTCCCAT
251 CGCGGTTCAG TGGCAGTGGA TCTGGGACAC AGTTCACTCT CACCATCAGC
301 GGCGTGCAGT GTGCCGATGC TGCCACTTAC TACTGTCAAG GCGCTTATAA
351 TGATGTTATT TATGCTTTCG GCGGAGGGAC CGAGGTGGTG GTCAAACGTA
401 CGGATGCTGC ACCAACTGTA TCCATCTTCC CACCATCCAG TGAGCAGTTA
451 ACATCTGGAG GTGCCTCAGT CGTGTGCTTC TTGAACAACT TCTACCCCAA
501 AGACATCAAT GTCAAGTGGA AGATTGATGG CAGTGAACGA CAAAATGGCG
551 TCCTGAACAG TTGGACTGAT CAGGACAGCA AAGACAGCAC CTACAGCATG
601 AGCAGCACCC TCACGTTGAC CAAGGACGAG TATGAACGAC ATAACAGCTA
651 TACCTGTGAG GCCACTCACA AGACATCAAC TTCACCCATT GTCAAGAGCT
701 TCAACAGGAA TGAGTGTTAG (SEQ ID NO:26)

Aminosyresekvensen av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-A HC er:

1 QSLEESGGRL VTPGTPLTLT CTASGFSLSS YWMNWVRQAP GEGLEWIGTI
51 DSGGRTDYAS WAKGRFTISR TSTTMDLKMT SLTTGDTARY FCARNWNLWG
101 QGTLVTVSSA *STKGPSVYPL APGSAAQTNS MVTLGCLVKG YFPEPVTVTW*
151 NSGSLSSGVH TFPAVLQSDL YTLSSSVTVP SSTWPSETVT CNVAHPASST
201 KVDKKIVPRD CGCKPCICTV PEVSSVFIFP PKPKDVLTIT LTPKVTCVVV
251 DISKDDPEVQ FSWFVDDVEV HTAQTQPREE QFNSTFRSVS ELPIMHQDWL
301 NGKEFKCRVN SAAFPAPIEK TISKTKGRPK APQVYTIPPP KEQMAKDKVS
351 LTCMITDFFP EDITVEWQWN GQPAENYKNT QPIMNTNGSY FVYSKLNVQK
401 SNWEAGNTFT CSVLHEGLHN HHTEKSLSHS PGK (SEQ ID NO:27)

Nukleinsyresekvensen som koder for den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-A HC:

1 CAGTCGCTGG AGGAGTCCGG GGGTCGCCTG GTCACGCCTG GGACACCCCT
51 GACACTCACC TGCACAGCCT CTGGATTCTC CCTCAGTAGT TATTGGATGA
101 ACTGGGTCCG CCAGGCTCCA GGGGAGGGGC TGGAATGGAT CGGAACCATT
151 GATTCTGGTG GTAGGACGGA CTACGCGAGC TGGGCAAAAG GCCGATTCAC
201 CATCTCCAGA ACCTCGACTA CGATGGATCT GAAAATGACC AGTCTGACGA
251 CCGGGGACAC GGCCCGTTAT TTCTGTGCCA GAAATTGGAA CTTGTGGGGC
301 CAAGGCACCC TCGTCACCGT CTCGAGCGCT TCTACAAAGG GCCCATCTGT
351 CTATCCACTG GCCCCTGGAT CTGCTGCCCA AACTAACTCC ATGGTGACCC
401 TGGGATGCCT GGTCAAGGGC TATTTCCCTG AGCCAGTGAC AGTGACCTGG
451 AACTCTGGAT CCCTGTCCAG CGGTGTGCAC ACCTTCCCAG CTGTCCTGCA
501 GTCTGACCTC TACACTCTGA GCAGCTCAGT GACTGTCCCC TCCAGCACCT
551 GGCCCAGCGA GACCGTCACC TGCAACGTTG CCCACCCGGC CAGCAGCACC
601 AAGGTGGACA AGAAAATTGT GCCCAGGGAT TGTGGTTGTA AGCCTTGCAT
651 ATGTACAGTC CCAGAAGTAT CATCTGTCTT CATCTTCCCC CCAAAGCCCA
701 AGGATGTGCT CACCATTACT CTGACTCCTA AGGTCACGTG TGTTGTGGTA
751 GACATCAGCA AGGATGATCC CGAGGTCCAG TTCAGCTGGT TTGTAGATGA
801 TGTGGAGGTG CACACAGCTC AGACGCAACC CCGGGAGGAG CAGTTCAACA
851 GCACTTTCCG CTCAGTCAGT GAACTTCCCA TCATGCACCA GGACTGGCTC
901 AATGGCAAGG AGTTCAAATG CAGGGTCAAC AGTGCAGCTT TCCCTGCCCC
951 CATCGAGAAA ACCATCTCCA AAACCAAAGG CAGACCGAAG GCTCCACAGG
1001 TGTACACCAT TCCACCTCCC AAGGAGCAGA TGGCCAAGGA TAAAGTCAGT
1051 CTGACCTGCA TGATAACAGA CTTCTTCCCT GAAGACATTA CTGTGGAGTG
1101 GCAGTGGAAT GGGCAGCCAG CGGAGAACTA CAAGAACACT CAGCCCATCA
1151 TGGACACAGA TGGCTCTTAC TTCGTCTACA GCAAGCTCAA TGTGCAGAAG
1201 AGCAACTGGG AGGCAGGAAA TACTTTCACC TGCTCTGTGT TACATGAGGG
1251 CCTGCACAAC CACCATACTG AGAAGAGCCT CTCCCACTCT CCTGGTAAAT
1301 GA (SEQ ID NO:28)

Aminosyresekvensen av Ab-A HC inkludert signalpeptid er:

1 METGLRWLLL VAVLKGVHCQ SLEESGGRLV TPGTPLTLTC TASGFSLSSY
51 WMNWVRQAPG EGLEWIGTID SGGRTDYASW AKGRFTISRT STTMDLKMTS
101 LTTGDTARYF CARNWNLWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVYPLA PGSAAQTNSM
151 VTLGCLVKGY FPEPVTVTWN SGSLSSGVHT FPAVLQSDLY TLSSSVTVPS
201 STWPSETVTC NVAHPASSTK VDKKIVPRDC GCKPCICTVP EVSSVFIFPP
251 KPKDVLTITL TPKVTCVVVD ISKDDPEVQF SWFVDDVEVH TAQTQPREEQ
301 FNSTFRSVSE LPIMHQDWLN GKEFKCRVNS AAFPAPIEKT ISKTKGRPKA
351 PQVYTIPPPK EQMAKDKVSL TCMITDFFPE DITVEWQWNG QPAENYKNTQ
401 PIMNTNGSYF VYSKLNVQKS NWEAGNTFTC SVLHEGLHNH HTEKSLSHSP
451 GK (SEQ ID NO:29)

Nukleinsyresekvensen av Ab-A HC inkludert signalpeptidkodende sekvens:

1 ATGGAGACTG GGCTGCGCTG GCTTCTCCTG GTCGCTGTGC TCAAAGGTGT
51 CCACTGTCAG TCGCTGGAGG AGTCCGGGGG TCGCCTGGTC ACGCCTGGGA
101 CACCCCTGAC ACTCACCTGC ACAGCCTCTG GATTCTCCCT CAGTAGTTAT
151 TGGATGAACT GGGTCCGCCA GGCTCCAGGG GAGGGGCTGG AATGGATCGG
201 AACCATTGAT TCTGGTGGTA GGACGGACTA CGCGAGCTGG GCAAAAGGCC
251 GATTCACCAT CTCCAGAACC TCGACTACGA TGGATCTGAA AATGACCAGT
301 CTGACGACCG GGGACACGGC CCGTTATTTC TGTGCCAGAA ATTGGAACTT
351 GTGGGGCCAA GGCACCCTCG TCACCGTCTC GAGCGCTTCT ACAAAGGGCC
401 CATCTGTCTA TCCACTGGCC CCTGGATCTG CTGCCCAAAC TAACTCCATG
451 GTGACCCTGG GATGCCTGGT CAAGGGCTAT TTCCCTGAGC CAGTGACAGT
501 GACCTGGAAC TCTGGATCCC TGTCCAGCGG TGTGCACACC TTCCCAGCTG
551 TCCTGCAGTC TGACCTCTAC ACTCTGAGCA GCTCAGTGAC TGTCCCCTCC
601 AGCACCTGGC CCAGCGAGAC CGTCACCTGC AACGTTGCCC ACCCGGCCAG
651 CAGCACCAAG GTGGACAAGA AAATTGTGCC CAGGGATTGT GGTTGTAAGC
701 CTTGCATATG TACAGTCCCA GAAGTATCAT CTGTCTTCAT CTTCCCCCCA
751 AAGCCCAAGG ATGTGCTCAC CATTACTCTG ACTCCTAAGG TCACGTGTGT
801 TGTGGTAGAC ATCAGCAAGG ATGATCCCGA GGTCCAGTTC AGCTGGTTTG
851 TAGATGATGT GGAGGTGCAC ACAGCTCAGA CGCAACCCCG GGAGGAGCAG
901 TTCAACAGCA CTTTCCGCTC AGTCAGTGAA CTTCCCATCA TGCACCAGGA
951 CTGGCTCAAT GGCAAGGAGT TCAAATGCAG GGTCAACAGT GCAGCTTTCC
1001 CTGCCCCCAT CGAGAAAACC ATCTCCAAAA CCAAAGGCAG ACCGAAGGCT
1051 CCACAGGTGT ACACCATTCC ACCTCCCAAG GAGCAGATGG CCAAGGATAA
1101 AGTCAGTCTG ACCTGCATGA TAACAGACTT CTTCCCTGAA GACATTACTG
1151 TGGAGTGGCA GTGGAATGGG CAGCCAGCGG AGAACTACAA GAACACTCAG
1201 CCCATCATGG ACACAGATGG CTCTTACTTC GTCTACAGCA AGCTCAATGT
1251 GCAGAAGAGC AACTGGGAGG CAGGAAATAC TTTCACCTGC TCTGTGTTAC
1301 ATGAGGGCCT GCACAACCAC CATACTGAGA AGAGCCTCTC CCACTCTCCT
1351 GGTAAATGA (SEQ ID NO:30)

CDR (komplementaritetsbestemmende område) sekvensene i det variable området av tungkjeden Ab-A er som følger:

CDR-H1: SYWMN (SEQ ID NO:51)

CDR-H2: TIDSGGRTDYASWAKG (SEQ ID NO:52)

CDR-H3: NWNL (SEQ ID NO:53)

Lettkjedevariable område CDR sekvensene av Ab-A er:

CDR-L1: QSSQSVYDNNWLA (SEQ ID NO:54)
CDR-L2: DASDLAS (SEQ ID NO:55)
CDR-L3: QGAYNDVIYA (SEQ ID NO:56)

Ab-A var humanisert, og er referert til som antistoff 1 (også referert til heri som Ab-1), og har de følgende sekvenser:

Nukleinsyresekvensen av Ab-1 LC variable området inkludert signalpeptidkodende sekvens er

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGT
GCCACATTTGCTCAAGTTCTGACCCAGAGTCCAAGCAGTCTCTCCGCCAGCGTAGGC
GATCGTGTGACTATTACCTGTCAATCTAGTCAGAGCGTGTATGATAACAATTGGCTG
GCGTGGTACCAGCAAAAACCGGGCAAAGCCCCGAAGCTGCTCATCTATGACGCGTC
CGATCTGGCTAGCGGTGTGCCAAGCCGTTTCAGTGGCAGTGGCAGCGGTACTGACT
TTACCCTCACAATTTCGTCTCTCCAGCCGGAAGATTTCGCCACTTACTATTGTCAAG
GTGCTTACAACGATGTGATTTATGCCTTCGGTCAGGGCACTAAAGTAGAAATCAAA
CGT (SEQ ID NO:74)

Aminosyresekvensen av Ab-1 LC variable området inkludert signalpeptid er:

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAQVLTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSQSVYDNNWLA
WYQQKPGKAPKLLIYDASDLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQGAYN
DVIYAFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO:75)

Nukleinsyresekvensen av Ab-1 HC variable området inkludert signalpeptidkodende sekvens er:

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCACTGT
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGAGGCGGGCTTGTCCAGCCTGGAGGGAGCCTGCG
TCTCTCTTGTGCAGCAAGCGGCTTCAGCTTATCCTCTTACTGGATGAATTGGGTGCG
GCAGGCACCTGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTGGGCACCATTGATTCCGGAGGCCGTA
CAGACTACGCGTCTTGGGCAAAGGGCCGTTTCACCATTTCCCGCGACAACTCCAAA
AATACCATGTACCTCCAGATGAACTCTCTCCGCGCAGAGGACACAGCACGTTATTA
CTGTGCACGCAACTGGAATCTGTGGGGTCAAGGTACTCTTGTAACAGTCTCGAGC
(SEQ ID NO:76)

Aminosyresekvensen av Ab-1 HC variable området inkludert signalpeptid

METGLRWLLLVAVLKGVHCEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSSYWMNWVR
QAPGKGLEWVGTIDSGGRTDYASWAKGRFTISRDNSKNTMYLQMNSLRAEDTARYYC
ARNWNLWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:77)

CDR (komplementaritetsbestemme område) sekvensene i det variable området av ringkjeden av Ab-1 er som følger:

CDR-H1: SYWMN (SEQ ID NO:51)
CDR-H2: TIDSGGRTDYASWAKG (SEQ ID NO:52)
CDR-H3: NWNL (SEQ ID NO:53)

Lettkjedevariable område CDR sekvensene av Ab-1 er:

CDR-L1: QSSQSVYDNNWLA (SEQ ID NO:54)
CDR-L2: DASDLAS (SEQ ID NO:55)
CDR-L3: QGAYNDVIYA (SEQ ID NO:56)

Ab-B

Antistoff B (også referert til heri som Ab-B og Mab-B) er et museantistoff som fremviser høy affinitetsbinding til sklerostin. BIAcore bindingsmønsteret av Ab-B er vist i figur 16.

Ab-B lettkjede

Aminosyresekvensen av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-B LC er:

```
  1 QIVLTQSPTI VSASPGEKVT LICSASSSVS FVDWFQQKPG TSPKRWIYRT
 51 SNLGFGVPAR FSGGGSGTSH SLTISRMEAE DAATYYCQQR STYPPTFGAG
101 TKLELKRADA APTVSIFPPS SEQLTSGGAS VVCFLNNFYP KDINVKWKID
151 GSERQNGVLN SWTDQDSKDS TYSMSSTLTL TKDEYERHNS YTCEATHKTS
201 TSPIVKSFNR NEC (SEQ ID NO:31)
```

Nukleinsyresekvensen som koder for den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-B LC er:

```
  1 CAAATTGTTC TCACCCAGTC TCCAACAATC GTGTCTGCAT CTCCAGGGGA
 51 GAAGGTCACC CTAATCTGCA GTGCCAGTTC AAGTGTAAGT TTCGTGGACT
101 GGTTCCAGCA GAAGCCAGGC ACTTCTCCCA AACGCTGGAT TTACAGAACA
151 TCCAACCTGG GTTTTGGAGT CCCTGCTCGC TTCAGTGGCG GTGGATCTGG
201 GACCTCTCAC TCTCTCACAA TCAGCCGAAT GGAGGCTGAA GATGCTGCCA
251 CTTATTACTG CCAGCAAAGG AGTACTTACC CACCCACGTT CGGTGCTGGG
301 ACCAAGCTGG AACTGAAACG GGCTGATGCT GCACCAACTG TATCCATCTT
351 CCCACCATCC AGTGAGCAGT TAACATCTGG AGGTGCCTCA GTCGTGTGCT
401 TCTTGAACAA CTTCTACCCC AAAGACATCA ATGTCAAGTG GAAGATTGAT
451 GGCAGTGAAC GACAAAATGG CGTCCTGAAC AGTTGGACTG ATCAGGACAG
501 CAAAGACAGC ACCTACAGCA TGAGCAGCAC CCTCACGTTG ACCAAGGACG
551 AGTATGAACG ACATAACAGC TATACCTGTG AGGCCACTCA CAAGACATCA
601 ACTTCACCCA TTGTCAAGAG CTTCAACAGG AATGAGTGTT AG (SEQ ID NO:32)
```

Aminosyresekvensen av Ab-B LC inkludert signalpeptid er:

```
  1 MHFQVQIFSF LLISASVIVS RGQIVLTQSP TIVSASPGEK VTLICSASSS
 51 VSFVDWFQQK PGTSPKRWIY RTSNLGFGVP ARFSGGGSGT SHSLTISRME
101 AEDAATYYCQ QRSTYPPTFG AGTKLELKRA DAAPTVSIFP PSSEQLTSGG
151 ASVVCFLNNF YPKDINVKWK IDGSERQNGV LNSWTDQDSK DSTYSMSSTL
201 TLTKDEYERH NSYTCEATHK TSTSPIVKSF NRNEC (SEQ ID NO:33)
```

Nukleinsyresekvensen av Ab-B LC inkludert signalpeptidkodende sekvens er:

```
  1 ATGCATTTTC AAGTGCAGAT TTTCAGCTTC CTGCTAATCA GTGCCTCAGT
 51 CATAGTGTCC AGAGGGCAAA TTGTTCTCAC CCAGTCTCCA ACAATCGTGT
101 CTGCATCTCC AGGGGAGAAG GTCACCCTAA TCTGCAGTGC CAGTTCAAGT
151 GTAAGTTTCG TGGACTGGTT CCAGCAGAAG CCAGGCACTT CTCCCAAACG
201 CTGGATTTAC AGAACATCCA ACCTGGGTTT TGGAGTCCCT GCTCGCTTCA
251 GTGGCGGTGG ATCTGGGACC TCTCACTCTC TCACAATCAG CCGAATGGAG
301 GCTGAAGATG CTGCCACTTA TTACTGCCAG CAAAGGAGTA CTTACCCACC
351 CACGTTCGGT GCTGGGACCA AGCTGGAACT GAAACGGGCT GATGCTGCAC
401 CAACTGTATC CATCTTCCCA CCATCCAGTG AGCAGTTAAC ATCTGGAGGT
451 GCCTCAGTCG TGTGCTTCTT GAACAACTTC TACCCCAAAG ACATCAATGT
501 CAAGTGGAAG ATTGATGGCA GTGAACGACA AAATGGCGTC CTGAACAGTT
551 GGACTGATCA GGACAGCAAA GACAGCACCT ACAGCATGAG CAGCACCCTC
601 ACGTTGACCA AGGACGAGTA TGAACGACAT AACAGCTATA CCTGTGAGGC
651 CACTCACAAG ACATCAACTT CACCCATTGT CAAGAGCTTC AACAGGAATG
701 AGTGTTAG (SEQ ID NO:34)
```

Ab-B tungkjede

Aminosyresekvensen av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-B HC:

```
  1 QVTLKESGPG ILQPSQTLSL TCSFSGFSLS TSGMGVGWIR HPSGKNLEWL
 51 AHIWWDDVKR YNPVLKSRLT ISKDTSNSQV FLKIANVDTA DTATYYCARI
101 EDFDYDEEYY AMDYWGQGTS VIVSSAKTTP PSVYPLAPGS AAQTNSMVTL
151 GCLVKGYFPE PVTVTWNSGS LSSGVHTFPA VLQSDLYTLS SSVTVPSSTW
201 PSETVTCNVA HPASSTKVDK KIVPRDCGCK PCICTVPEVS SVFIFPPKPK
251 DVLTITLTPK VTCVVVDISK DDPEVQFSWF VDDVEVHTAQ TQPREEQFNS
301 TFRSVSELPI MHQDWLNGKE FKCRVNSAAF PAPIEKTISK TKGRPKAPQV
351 YTIPPPKEQM AKDKVSLTCM ITDFFPEDIT VEWQWNGQPA ENYKNTQPIM
401 DTDGSYFVYS KLNVQKSNWE AGNTFTCSVL HEGLHNHHTE KSLSHSPGK (SEQ
ID NO:35)
```

Nukleinsyresekvensen som koder for den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-B-HC:

```
   1 CAGGTTACTC TGAAAGAGTC TGGCCCTGGG ATATTGCAGC CCTCCCAGAC
  51 CCTCAGTCTG ACTTGTTCTT TCTCTGGGTT TTCACTGAGC ACTTCTGGTA
 101 TGGGTGTAGG CTGGATTCGT CACCCATCAG GGAAGAATCT GGAGTGGCTG
 151 GCACACATTT GGTGGGATGA TGTCAAGCGC TATAACCCAG TCCTGAAGAG
 201 CCGACTGACT ATCTCCAAGG ATACCTCCAA CAGCCAGGTA TTCCTCAAGA
 251 TCGCCAATGT GGACACTGCA GATACTGCCA CATACTACTG TGCTCGAATA
 301 GAGGACTTTG ATTACGACGA GGAGTATTAT GCTATGGACT ACTGGGGTCA
 351 AGGAACCTCA GTCATCGTCT CCTCAGCCAA AACGACACCC CCATCTGTCT
 401 ATCCACTGGC CCCTGGATCT GCTGCCCAAA CTAACTCCAT GGTGACCCTG
 451 GGATGCCTGG TCAAGGGCTA TTTCCCTGAG CCAGTGACAG TGACCTGGAA
 501 CTCTGGATCC CTGTCCAGCG GTGTGCACAC CTTCCCAGCT GTCCTGCAGT
 551 CTGACCTCTA CACTCTGAGC AGCTCAGTGA CTGTCCCCTC CAGCACCTGG
 601 CCCAGCGAGA CCGTCACCTG CAACGTTGCC CACCCGGCCA GCAGCACCAA
 651 GGTGGACAAG AAAATTGTGC CCAGGGATTG TGGTTGTAAG CCTTGCATAT
 701 GTACAGTCCC AGAAGTATCA TCTGTCTTCA TCTTCCCCCC AAAGCCCAAG
 751 GATGTGCTCA CCATTACTCT GACTCCTAAG GTCACGTGTG TTGTGGTAGA
 801 CATCAGCAAG GATGATCCCG AGGTCCAGTT CAGCTGGTTT GTAGATGATG
 851 TGGAGGTGCA CACAGCTCAG ACGCAACCCC GGGAGGAGCA GTTCAACAGC
 901 ACTTTCCGCT CAGTCAGTGA ACTTCCCATC ATGCACCAGG ACTGGCTCAA
 951 TGGCAAGGAG TTCAAATGCA GGGTCAACAG TGCAGCTTTC CCTGCCCCCA
1001 TCGAGAAAAC CATCTCCAAA ACCAAAGGCA GACCGAAGGC TCCACAGGTG
1051 TACACCATTC CACCTCCCAA GGAGCAGATG GCCAAGGATA AAGTCAGTCT
1101 GACCTGCATG ATAACAGACT TCTTCCCTGA AGACATTACT GTGGAGTGGC
1151 AGTGGAATGG GCAGCCAGCG GAGAACTACA AGAACACTCA GCCCATCATG
1201 GACACAGATG GCTCTTACTT CGTCTACAGC AAGCTCAATG TGCAGAAGAG
1251 CAACTGGGAG GCAGGAAATA CTTTCACCTG CTCTGTGTTA CATGAGGGCC
1301 TGCACAACCA CCATACTGAG AAGAGCCTCT CCCACTCTCC TGGTAAATGA
```

SEQ ID NO:36)

Aminosyresekvensen av Ab-B HC inkludert signalpeptid:

```
   1 MGRLTSSFLL LIVPAYVLSQ VTLKESGPGI LQPSQTLSLT CSFSGFSLST
  51 SGMGVGWIRH PSGKNLEWLA HIWWDDVKRY NPVLKSRLTI SKDTSNSQVF
 101 LKIANVDTAD TATYYCARIE DFDYDEEYYA MDYWGQGTSV IVSSAKTTPP
 151 SVYPLAPGSA AQTNSMVTLG CLVKGYFPEP VTVTWNSGSL SSGVHTFPAV
 201 LQSDLYTLSS SVTVPSSTWP SETVTCNVAH PASSTKVDKK IVPRDCGCKP
 251 CICTVPEVSS VFIFPPKPKD VLTITLTPKV TCVVVDISKD DPEVQFSWFV
 301 DDVEVHTAQT QPREEQFNST FRSVSELPIM HQDWLNGKEF KCRVNSAAFP
 351 APIEKTISKT KGRPKAPQVY TIPPPKEQMA KDKVSLTCMI TDFFPEDITV
 401 EWQWNGQPAE NYKNTQPIMD TDGSYFVYSK LNVQKSNWEA GNTFTCSVLH
 451 EGLHNHHTEK SLSHSPGK (SEQ ID NO:37)
```

Nukleinsyresekvensen av Ab-B HC inkludert signalpeptidkodende sekvens:

```
   1 ATGGGCAGGC TTACTTCTTC ATTCCTGCTA CTGATTGTCC CTGCATATGT
  51 CCTGTCCCAG GTTACTCTGA AAGAGTCTGG CCCTGGGATA TTGCAGCCCT
 101 CCCAGACCCT CAGTCTGACT TGTTCTTTCT CTGGGTTTTC ACTGAGCACT
 151 TCTGGTATGG GTGTAGGCTG GATTCGTCAC CCATCAGGGA AGAATCTGGA
 201 GTGGCTGGCA CACATTTGGT GGGATGATGT CAAGCGCTAT AACCCAGTCC
 251 TGAAGAGCCG ACTGACTATC TCCAAGGATA CCTCCAACAG CCAGGTATTC
 301 CTCAAGATCG CCAATGTGGA CACTGCAGAT ACTGCCACAT ACTACTGTGC
 351 TCGAATAGAG GACTTTGATT ACGACGAGGA GTATTATGCT ATGGACTACT
 401 GGGGTCAAGG AACCTCAGTC ATCGTCTCCT CAGCCAAAAC GACACCCCCA
 451 TCTGTCTATC CACTGGCCCC TGGATCTGCT GCCCAAACTA ACTCCATGGT
 501 GACCCTGGGA TGCCTGGTCA AGGGCTATTT CCCTGAGCCA GTGACAGTGA
 551 CCTGGAACTC TGGATCCCTG TCCAGCGGTG TGCACACCTT CCCAGCTGTC
 601 CTGCAGTCTG ACCTCTACAC TCTGAGCAGC TCAGTGACTG TCCCCTCCAG
 651 CACCTGGCCC AGCGAGACCG TCACCTGCAA CGTTGCCCAC CCGGCCAGCA
 701 GCACCAAGGT GGACAAGAAA ATTGTGCCCA GGGATTGTGG TTGTAAGCCT
 751 TGCATATGTA CAGTCCCAGA AGTATCATCT GTCTTCATCT TCCCCCCAAA
 801 GCCCAAGGAT GTGCTCACCA TTACTCTGAC TCCTAAGGTC ACGTGTGTTG
 851 TGGTAGACAT CAGCAAGGAT GATCCCGAGG TCCAGTTCAG CTGGTTTGTA
 901 GATGATGTGG AGGTGCACAC AGCTCAGACG CAACCCCGGG AGGAGCAGTT
 951 CAACAGCACT TTCCGCTCAG TCAGTGAACT TCCCATCATG CACCAGGACT
1001 GGCTCAATGG CAAGGAGTTC AAATGCAGGG TCAACAGTGC AGCTTTCCCT
1051 GCCCCCATCG AGAAAACCAT CTCCAAAACC AAAGGCAGAC CGAAGGCTCC
1101 ACAGGTGTAC ACCATTCCAC CTCCCAAGGA GCAGATGGCC AAGGATAAAG
1151 TCAGTCTGAC CTGCATGATA ACAGACTTCT TCCCTGAAGA CATTACTGTG
1201 GAGTGGCAGT GGAATGGGCA GCCAGCGGAG AACTACAAGA ACACTCAGCC
1251 CATCATGGAC ACAGATGGCT CTTACTTCGT CTACAGCAAG CTCAATGTGC
1301 AGAAGAGCAA CTGGGAGGCA GGAAATACTT TCACCTGCTC TGTGTTACAT
1351 GAGGGCCTGC ACAACCACCA TACTGAGAAG AGCCTCTCCC ACTCTCCTGG
1401 TAAATGA (SEQ ID NO:38)
```

CDR (komplementaritetsbestemmende område) sekvenser i det variable området av tungkjeden av Ab-B er som følger:

CDR-H1: TSGMGVG (SEQ ID NO:57)
CDR-H2: HIWWDDVKRYNPVLKS (SEQ ID NO:58)
CDR-H3: EDFDYDEEYYAMDY (SEQ ID NO:59)

Lettkjedevariable område CDR sekvensene av Ab-B er:

CDR-L1: SASSSVSFVD (SEQ ID NO:60)
CDR-L2: RTSNLGF (SEQ ID NO:61)
CDR-L3: QQRSTYPPT (SEQ ID NO:62)

Antistoffer beskrevet heri binder til områder av humant sklerostin som er viktige for in vivo aktiviteten av proteinet. Binding av et antistoff til sklerostin kan bli korrelert med

økning i, for eksempel, beinmineraltettheten oppnådd ved bruk av antistoffet in vivo slik som beskrevet i eksempler 5 og 9 (mus) og eksempel 12 (ape). Økning i minst en av beindannelse, beinmineralinnhold, beinmasse, beinkvalitet og beinstyrke kan også bli oppnådd ved bruk av antistoffet in vivo slik som beskrevet i eksemplene 5 og 9 (mus) og eksempel 12 (ape). Siden bindingen av et antistoff til sklerostin er primært bestemt av dets CDR sekvenser, kan et antistoff bli generert med alle eller noen av de beskrevne CDR sekvenser i et passende rammeverk, hvori antistoffet bibeholder evnen til å binde spesifikt til sklerostin, og kan være forventet å oppnå økning i, for eksempel, beinmineraltetthet. Slike antistoffer er nyttige i behandlingen av humane eller dyretilstander som er forårsaket av, assosiert med, eller resulterer i minst et av lav beindannelse, lav beinmineraltetthet, lavt beinmineral-innhold, lav beinmasse, lav beinkvalitet og lav beinstyrke. Fremgangsmåter for å konstruere og uttrykke antistoffer og fragmenter derav som omfatter CDR'ene til den foreliggende oppfinnelsen er kjent for de som er trenet innen fagfeltet.

Foreliggende beskrivelse relaterer derfor i en utførelsesform til et isolert antistoff, inkludert Ab-A, eller et antigenbindende fragment derav, som spesifikt binder til sklerostin og hvori det variable området av ringkjeden omfatter minst en CDR som har sekvensene gitt i SEQ ID NO:51 for CDR-H1, SEQ ID NO:52 for CDR-H2 og SEQ ID NO:53 for CDR-H3. Antistoffer eller antigenbindende fragment derav kan omfatte et tungkjedevariabelt område der CDR'ene består av minst et av peptidene av SEQ ID NO: 51 for CDR-H1, SEQ ID NO:52 for CDR-H2 og SEQ ID NO:53 for CDR-H3.

Når en lettkjede i antistoffene er til stede kan lettkjeden være en hvilken som helst passende komplementaritetskjede og kan spesielt være selektert fra en lettkjede hvori det variable området omfatter minst en CDR som har sekvensene gitt i SEQ ID NO:54 for CDR-L1, SEQ ID NO:55 for CDR-L2 og SEQ ID NO:56 for CDR-L3. Antistoffet eller anigenbindende fragmenter derav kan omfatte et lettkjedevariabelt område der CDR'ene består av minst et av peptidene av SEQ ID NO:54 for CDR-L1, SEQ ID NO:55 for CDR-L2 og SEQ ID NO:56 for CDR-L3.

Den foreliggende beskrivelse relaterer videre til et isolert antistoff, inkludert Ab-B, eller et antigenbindingsfragment herav, som spesifikt binder til sklerostin og hvori det variable området av tungkjeden omfatter minst en CDR som har sekvensene gitt i SEQ ID NO:57 for CDR-H1, SEQ ID NO:58 for CDR-H2 og SEQ ID NO:59 for CDR-H3. Antistoffet eller antigenbindende fragment derav kan omfatte et tungkjedevariabelt

område der CDR'ene består av minst et av peptidene av SEQ ID NO:57 for CDR-H1, SEQ ID NO:58 for CDR-H2 og SEQ ID NO:59 for CDR-H3.

Når en lettkjede er til stede i antistoffene kan lettkjeden være en hvilken som helst passende komplementaritetskjede og kan spesielt være selektert fra en lettkjede hvori det variable området består av minst en CDR som har sekvensene gitt i SEQ ID NO:60 for CDR-L1, SEQ ID NO:61 for CDR-L2 og SEQ ID NO:62 for CDR-L3. Antistoffet eller antigenbindende fragment derav kan omfatte et lettkjedevariabelt område der CDR'ene består av minst en av peptidene SEQ ID NO:60 for CDR-L1, SEQ ID NO:61 for CDR-L2 og SEQ ID NO:62 for CDR-L3.

Den foreliggende beskrivelse relaterer videre til et isolert antistoff, inkludert Ab-C, eller et antigenbindende fragment derav, som spesifikt binder til sklerostin og hvori det variable området av tungkjeden omfatter minst en CDR som har sekvensene gitt i SEQ ID NO:45 for CDR-H1, SEQ ID NO:46 for CDR-H2 og SEQ ID NO:47 for CDR-H3. Antistoffet eller antigenbindende fragment derav kan omfatte et tungkjedevariabelt område der CDR'ene består av minst et av peptidene av SEQ ID NO:45 for CDR-H1, SEQ ID NO:46 for CDR-H2 og SEQ ID NO:47 for CDR-H3.

Når en lett kjede er til stede i antistoffene kan den lette kjeden være en hvilken som helst passende komplementaritetskjede og kan spesielt være selektert fra en lettkjede hvori det variable området består av minst en CDR som har sekvensene gitt i SEQ ID NO:48 for CDR-L1, SEQ ID NO:49 for CDR-L2 og SEQ ID NO:50 for CDR-L3. Antistoffet eller antigenbindende fragment derav kan omfatte et lettkjedevariabelt område der CDR'ene består av minst et av peptidene av SEQ ID NO:48 for CDR-L1, SEQ ID NO:49 for CDR-L2 og SEQ ID NO:50 for CDR-L3.

Den foreliggende besrkrivelse relaterer også til et isolert antistoff, inkludert Ab-D, eller et antigenbindende fragment herav, som spesifikt binder til sklerostin og hvori det variable området av tungkjeden omfatter minst en CDR som har sekvensene gitt i SEQ ID NO:39 for CDR-H1, SEQ ID NO:40 for CDR-H2 og SEQ ID NO:41 for CDR-H3. Antistoffet eller antigenbindende fragment derav kan omfatte et tungkjedevariabelt område der CDR'ene består av minst et av peptidene av SEQ ID NO: 39 for CDR-H1, SEQ ID NO: 40 for CDR-H2 og SEQ ID NO:41 for CDR-H3.

Når en lettkjede er til stede i antistoffene kan den lette kjeden være en hvilken som helst passende komplementaritetskjede og kan spesielt være selektert fra en lettkjede hvori

det variable området omfatter minst en CDR som har sekvensene gitt i SEQ ID NO:42 for CDR-L1, SEQ ID NO:43 for CDR-L2 og SEQ ID NO:44 for CDR-L3. Antistoffet eller antigenbindende fragment derav kan omfatte et lettkjedevariabelt område der CDR'ene består av minst et av peptidene av SEQ ID NO:42 for CDRL-L1, SEQ ID NO: 43 for CDR-L2 og SEQ ID NO:44 for CDR-L3.

Ytterligere antisklerostinantistoffer er beskrevet under. For noen av aminosyre-sekvensene er komplementaritetsbestemmende områder (CDR'ene) bokset-skyggelagt og de konstante områdene er i fet skrift-kursiv.

Ab-2

Sekvensene av antistoff 2 (også referert til som Ab-2) LC og HC er som følger:

Ab-2 lettkjede:

Aminosyresekvensen av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-2 LC:

1 QIVLSQSPAI LSTSPGEKVT MTCRASSSVY YMHWYQQKPG SSPKPWIYAT
51 SNLASGVPVR FSGSGSGTSY SLTITRVEAE DAATYYCQQW SSDPLTFGAG
101 TKLELK*RADA APTVSIFPPS SEQLTSGGAS VVCFLNNFYP KDINVKWKID*
151 GSERQNGVLN SWTDQDSKDS TYSMSSTLTL TKDEYERHNS YTCEATHKTS
201 TSPIVKSFNR NEC (SEQ ID NO:117)

Nukleinsyresekvens som koder for den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-2 LC:

1 CAAATTGTTC TCTCCCAGTC TCCAGCAATC CTGTCTACAT CTCCAGGGGA
51 GAAGGTCACA ATGACTTGCA GGGCCAGCTC AAGTGTATAT TACATGCACT
101 GGTACCAGCA GAAGCCAGGA TCCTCCCCCA AACCCTGGAT TTATGCCACA
151 TCCAACCTGG CTTCTGGAGT CCCTGTTCGC TTCAGTGGCA GTGGGTCTGG
201 GACCTCTTAC TCTCTCACAA TCACCAGAGT GGAGGCTGAA GATGCTGCCA
251 CTTATTACTG CCAGCAGTGG AGTAGTGACC CACTCACGTT CGGTGCTGGG
301 ACCAAGCTGG AGCTGAAACG GGCTGATGCT GCACCAACTG TATCCATCTT
351 CCCACCATCC AGTGAGCAGT TAACATCTGG AGGTGCCTCA GTCGTGTGCT
401 TCTTGAACAA CTTCTACCCC AAAGACATCA ATGTCAAGTG GAAGATTGAT
451 GGCAGTGAAC GACAAAATGG CGTCCTGAAC AGTTGGACTG ATCAGGACAG
501 CAAAGACAGC ACCTACAGCA TGAGCAGCAC CCTCACGTTG ACCAAGGACG
551 AGTATGAACG ACATAACAGC TATACCTGTG AGGCCACTCA CAAGACATCA
601 ACTTCACCCA TTGTCAAGAG CTTCAACAGG AATGAGTGTT AG (SEQ ID NO:118)

Aminosyresekvens av Ab-2 LC inkludert signalpeptid:

1 MDFQVQIFSF LLISASVIMS RGQIVLSQSP AILSTSPGEK VTMTCRASSS
51 VYYMHWYQQK PGSSPKPWIY ATSNLASGVP VRFSGSGSGT SYSLTITRVE
101 AEDAATYYCQ QWSSDPLTFG AGTKLELKRA DAAPTVSIFP PSSEQLTSGG
151 ASVVCFLNNF YPKDINVKWK IDGSERQNGV LNSWTDQDSK DSTYSMSSTL
201 TLTKDEYERH NSYTCEATHK TSTSPIVKSF NRNEC (SEQ ID NO:119)

Nukleinsyresekvens av Ab-2 LC inkludert signalpeptidkodende sekvens:

1 ATGGATTTTC AAGTGCAGAT TTTCAGCTTC CTGCTAATCA GTGCTTCAGT
51 CATTATGTCC AGGGGACAAA TTGTTCTCTC CCAGTCTCCA GCAATCCTGT
101 CTACATCTCC AGGGGAGAAG GTCACAATGA CTTGCAGGGC CAGCTCAAGT
151 GTATATTACA TGCACTGGTA CCAGCAGAAG CCAGGATCCT CCCCCAAACC
201 CTGGATTTAT GCCACATCCA ACCTGGCTTC TGGAGTCCCT GTTCGCTTCA
251 GTGGCAGTGG GTCTGGGACC TCTTACTCTC TCACAATCAC CAGAGTGGAG
301 GCTGAAGATG CTGCCACTTA TTACTGCCAG CAGTGGAGTA GTGACCCACT
351 CACGTTCGGT GCTGGGACCA AGCTGGAGCT GAAACGGGCT GATGCTGCAC
401 CAACTGTATC CATCTTCCCA CCATCCAGTG AGCAGTTAAC ATCTGGAGGT
451 GCCTCAGTCG TGTGCTTCTT GAACAACTTC TACCCCAAAG ACATCAATGT
501 CAAGTGGAAG ATTGATGGCA GTGAACGACA AAATGGCGTC CTGAACAGTT
551 GGACTGATCA GGACAGCAAA GACAGCACCT ACAGCATGAG CAGCACCCTC
601 ACGTTGACCA AGGACGAGTA TGAACGACAT AACAGCTATA CCTGTGAGGC
651 CACTCACAAG ACATCAACTT CACCCATTGT CAAGAGCTTC AACAGGAATG
701 AGTGTTAG (SEQ ID NO:120)

Ab-2 tungkjede

Aminosyresekvens av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-2 HC:

1 EVQVQQSGPE LVKPGASVKL SCTASGFNIK DYFIHWVKQR PEQGLEWIGR
51 LDPEDGESDY APKFQDKAIM TADTSSNTAY LQLRSLTSED TAIYYCERED
101 YDGTYTFFPY WGQGTLVTVS *AAKTTPPSVY PLAPGSAAQT NSMVTLGCLV*
151 KGYFPEPVTV TWNSGSLSSG VHTFPAVLQS DLYTLSSSVT VPSSTWPSET
201 VTCNVAHPAS STKVDKKIVP RDCGCKPCIC TVPEVSSVFI FPPKPKDVLT
251 ITLTPKVTCV VVDISKDDPE VQFSWFVDDV EVHTAQTQPR EEQFNSTFRS
301 VSELPIMHQD WLNGKEFKCR VNSAAFPAPI EKTISKTKGR PKAPQVYTIP
351 PPKEQMAKDK VSLTCMITDF FPEDITVEWQ WNGQPAENYK NTQPIMDTDG
401 SYFIYSKLNV QKSNWEAGNT FTCSVLHEGL HNHHTEKSLS HSPGK (SEQ ID NO:121)

Nukleinsyresekvens som koder for den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-2 HC:

1 GAGGTTCAGG TGCAGCAGTC TGGGCCAGAA CTTGTGAAGC CAGGGGCCTC
51 AGTCAAGTTG TCCTGCACAG CTTCTGGCTT CAACATTAAA GACTACTTTA
101 TACACTGGGT GAAGCAGAGG CCTGAACAGG GCCTGGAGTG GATTGGAAGG
151 CTTGATCCTG AGGATGGTGA AAGTGATTAT GCCCCGAAGT TCCAGGACAA
201 GGCCATTATG ACAGCAGACA CATCATCCAA CACAGCCTAT CTTCAGCTCA
251 GAAGCCTGAC ATCTGAGGAC ACTGCCATCT ATTATTGTGA GAGAGAGGAC
301 TACGATGGTA CCTACACCTT TTTTCCTTAC TGGGGCCAAG GGACTCTGGT
351 CACTGTCTCT GCAGCCAAAA CGACACCCCC ATCTGTCTAT CCACTGGCCC
401 CTGGATCTGC TGCCCAAACT AACTCCATGG TGACCCTGGG ATGCCTGGTC
451 AAGGGCTATT TCCCTGAGCC AGTGACAGTG ACCTGGAACT CTGGATCCCT
501 GTCCAGCGGT GTGCACACCT TCCCAGCTGT CCTGCAGTCT GACCTCTACA
551 CTCTGAGCAG CTCAGTGACT GTCCCCTCCA GCACCTGGCC CAGCGAGACC
601 GTCACCTGCA ACGTTGCCCA CCCGGCCAGC AGCACCAAGG TGGACAAGAA
651 AATTGTGCCC AGGGATTGTG GTTGTAAGCC TTGCATATGT ACAGTCCCAG
701 AAGTATCATC TGTCTTCATC TTCCCCCCAA AGCCCAAGGA TGTGCTCACC
751 ATTACTCTGA CTCCTAAGGT CACGTGTGTT GTGGTAGACA TCAGCAAGGA
801 TGATCCCGAG GTCCAGTTCA GCTGGTTTGT AGATGATGTG GAGGTGCACA
851 CAGCTCAGAC GCAACCCCGG GAGGAGCAGT TCAACAGCAC TTTCCGCTCA
901 GTCAGTGAAC TTCCCATCAT GCACCAGGAC TGGCTCAATG GCAAGGAGTT
951 CAAATGCAGG GTCAACAGTG CAGCTTTCCC TGCCCCCATC GAGAAAACCA
1001 TCTCCAAAAC CAAAGGCAGA CCGAAGGCTC CACAGGTGTA CACCATTCCA
1051 CCTCCCAAGG AGCAGATGGC CAAGGATAAA GTCAGTCTGA CCTGCATGAT
1101 AACAGACTTC TTCCCTGAAG ACATTACTGT GGAGTGGCAG TGGAATGGGC
1151 AGCCAGCGGA GAACTACAAG AACACTCAGC CCATCATGGA CACAGATGGC
1201 TCTTACTTCA TCTACAGCAA GCTCAATGTG CAGAAGAGCA ACTGGGAGGC
1251 AGGAAATACT TTCACCTGCT CTGTGTTACA TGAGGGCCTG CACAACCACC
1301 ATACTGAGAA GAGCCTCTCC CACTCTCCTG GTAAATGA (SEQ ID NO:122)

Aminosyresekvens av Ab-2 HC inkludert signalpeptid:

1 MKCSWVIFFL MAVVTGVNSE VQVQQSGPEL VKPGASVKLS CTASGFNIKD
51 YFIHWVKQRP EQGLEWIGRL DPEDGESDYA PKFQDKAIMT ADTSSNTAYL
101 QLRSLTSEDT AIYYCEREDY DGTYTFFPYW GQGTLVTVSA AKTTPPSVYP
151 LAPGSAAQTN SMVTLGCLVK GYFPEPVTVT WNSGSLSSGV HTFPAVLQSD
201 LYTLSSSVTV PSSTWPSETV TCNVAHPASS TKVDKKIVPR DCGCKPCICT
251 VPEVSSVFIF PPKPKDVLTI TLTPKVTCVV VDISKDDPEV QFSWFVDDVE
301 VHTAQTQPRE EQFNSTFRSV SELPIMHQDW LNGKEFKCRV NSAAFPAPIE
351 KTISKTKGRP KAPQVYTIPP PKEQMAKDKV SLTCMITDFF PEDITVEWQW
401 NGQPAENYKN TQPIMDTDGS YFIYSKLNVQ KSNWEAGNTF TCSVLHEGLH
451 NHHTEKSLSH SPGK (SEQ ID NO:123)

Nukleinsyresekvens av Ab-2 HC inkludert signalpeptidkodende sekvens:

1 ATGAAATGCA GCTGGGTCAT CTTCTTCCTG ATGGCAGTGG TTACAGGGGT
51 CAATTCAGAG GTTCAGGTGC AGCAGTCTGG GCCAGAACTT GTGAAGCCAG
101 GGGCCTCAGT CAAGTTGTCC TGCACAGCTT CTGGCTTCAA CATTAAAGAC
151 TACTTTATAC ACTGGGTGAA GCAGAGGCCT GAACAGGGCC TGGAGTGGAT
201 TGGAAGGCTT GATCCTGAGG ATGGTGAAAG TGATTATGCC CCGAAGTTCC
251 AGGACAAGGC CATTATGACA GCAGACACAT CATCCAACAC AGCCTATCTT
301 CAGCTCAGAA GCCTGACATC TGAGGACACT GCCATCTATT ATTGTGAGAG
351 AGAGGACTAC GATGGTACCT ACACCTTTTT TCCTTACTGG GGCCAAGGGA
401 CTCTGGTCAC TGTCTCTGCA GCCAAAACGA CACCCCCATC TGTCTATCCA
451 CTGGCCCCTG GATCTGCTGC CCAAACTAAC TCCATGGTGA CCCTGGGATG
501 CCTGGTCAAG GGCTATTTCC CTGAGCCAGT GACAGTGACC TGGAACTCTG
551 GATCCCTGTC CAGCGGTGTG CACACCTTCC CAGCTGTCCT GCAGTCTGAC
601 CTCTACACTC TGAGCAGCTC AGTGACTGTC CCCTCCAGCA CCTGGCCCAG
651 CGAGACCGTC ACCTGCAACG TTGCCCACCC GGCCAGCAGC ACCAAGGTGG
701 ACAAGAAAAT TGTGCCCAGG GATTGTGGTT GTAAGCCTTG CATATGTACA
751 GTCCCAGAAG TATCATCTGT CTTCATCTTC CCCCCAAAGC CCAAGGATGT
801 GCTCACCATT ACTCTGACTC CTAAGGTCAC GTGTGTTGTG GTAGACATCA
851 GCAAGGATGA TCCCGAGGTC CAGTTCAGCT GGTTTGTAGA TGATGTGGAG
901 GTGCACACAG CTCAGACGCA ACCCCGGGAG GAGCAGTTCA ACAGCACTTT
951 CCGCTCAGTC AGTGAACTTC CCATCATGCA CCAGGACTGG CTCAATGGCA
1001 AGGAGTTCAA ATGCAGGGTC AACAGTGCAG CTTTCCCTGC CCCCATCGAG
1051 AAAACCATCT CCAAAACCAA AGGCAGACCG AAGGCTCCAC AGGTGTACAC
1101 CATTCCACCT CCCAAGGAGC AGATGGCCAA GGATAAAGTC AGTCTGACCT
1151 GCATGATAAC AGACTTCTTC CCTGAAGACA TTACTGTGGA GTGGCAGTGG
1201 AATGGGCAGC CAGCGGAGAA CTACAAGAAC ACTCAGCCCA TCATGGACAC
1251 AGATGGCTCT TACTTCATCT ACAGCAAGCT CAATGTGCAG AAGAGCAACT
1301 GGGAGGCAGG AAATACTTTC ACCTGCTCTG TGTTACATGA GGGCCTGCAC
1351 AACCACCATA CTGAGAAGAG CCTCTCCCAC TCTCCTGGTA AATGA (SEQ ID NO:124)

Ab-3

Sekvensene av antistoff 3 (også referert til heri som Ab-3) LC og HC er som følger:

Ab-3 lettkjede

Aminosyresekvens av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-3 LC:

1 EIVLTQSPAL MAASPGEKVT ITCSVSSTIS SNHLHWFQQK SDTSPKPWIY
51 GTSNLASGVP VRFSGSGSGT SYSLTISSME AEDAATYYCQ QWSSYPLTFG
101 AGTKLELR*RA DAAPTVSIFP PSSEQLTSGG ASVVCFLNNF YPKDINVKWK*
151 IDGSERQNGV LNSWTDQDSK DSTYSMSSTL TLTKDEYERH NSYTCEATHK
201 TSTSPIVKSF NRNEC (SEQ ID NO:125)

Nukleinsyresekvens som koder for den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-3 LC:

1 GAAATTGTGC TCACCCAGTC TCCAGCACTC ATGGCTGCAT CTCCGGGGGA
51 GAAGGTCACC ATCACCTGCA GTGTCAGTTC AACTATAAGT TCCAACCACT
101 TGCACTGGTT CCAGCAGAAG TCAGACACCT CCCCCAAACC CTGGATTTAT
151 GGCACATCCA ACCTGGCTTC TGGAGTCCCT GTTCGCTTCA GTGGCAGTGG
201 ATCTGGGACC TCTTATTCTC TCACAATCAG CAGCATGGAG GCTGAGGATG
251 CTGCCACTTA TTACTGTCAA CAGTGGAGTA GTTACCCACT CACGTTCGGC
301 GCTGGGACCA AGCTGGAGCT GAGACGGGCT GATGCTGCAC CAACTGTATC
351 CATCTTCCCA CCATCCAGTG AGCAGTTAAC ATCTGGAGGT GCCTCAGTCG
401 TGTGCTTCTT GAACAACTTC TACCCCAAAG ACATCAATGT CAAGTGGAAG
451 ATTGATGGCA GTGAACGACA AAATGGCGTC CTGAACAGTT GGACTGATCA
501 GGACAGCAAA GACAGCACCT ACAGCATGAG CAGCACCCTC ACGTTGACCA
551 AGGACGAGTA TGAACGACAT AACAGCTATA CCTGTGAGGC CACTCACAAG
601 ACATCAACTT CACCCATTGT CAAGAGCTTC AACAGGAATG AGTGTTAG (SEQ ID NO:126)

Aminosyresekvens av Ab-3 LC inkludert signalpeptid:

1 MDFHVQIFSF MLISVTVILS SGEIVLTQSP ALMAASPGEK VTITCSVSST
51 ISSNHLHWFQ QKSDTSPKPW IYGTSNLASG VPVRFSGSGS GTSYSLTISS
101 MEAEDAATYY CQQWSSYPLT FGAGTKLELR RADAAPTVSI FPPSSEQLTS
151 GGASVVCFLN NFYPKDINVK WKIDGSERQN GVLNSWTDQD SKDSTYSMSS
201 TLTLTKDEYE RHNSYTCEAT HKTSTSPIVK SFNRNEC (SEQ ID NO:127)

Nukleinsyresekvens av Ab-3 LC inkludert signalpeptidkodende sekvens:

1 ATGGATTTTC ATGTGCAGAT TTTCAGCTTC ATGCTAATCA GTGTCACAGT
51 CATTTTGTCC AGTGGAGAAA TTGTGCTCAC CCAGTCTCCA GCACTCATGG
101 CTGCATCTCC GGGGGAGAAG GTCACCATCA CCTGCAGTGT CAGTTCAACT
151 ATAAGTTCCA ACCACTTGCA CTGGTTCCAG CAGAAGTCAG ACACCTCCCC
201 CAAACCCTGG ATTTATGGCA CATCCAACCT GGCTTCTGGA GTCCCTGTTC
251 GCTTCAGTGG CAGTGGATCT GGGACCTCTT ATTCTCTCAC AATCAGCAGC
301 ATGGAGGCTG AGGATGCTGC CACTTATTAC TGTCAACAGT GGAGTAGTTA
351 CCCACTCACG TTCGGCGCTG GGACCAAGCT GGAGCTGAGA CGGGCTGATG
401 CTGCACCAAC TGTATCCATC TTCCCACCAT CCAGTGAGCA GTTAACATCT
451 GGAGGTGCCT CAGTCGTGTG CTTCTTGAAC AACTTCTACC CCAAAGACAT
501 CAATGTCAAG TGGAAGATTG ATGGCAGTGA ACGACAAAAT GGCGTCCTGA
551 ACAGTTGGAC TGATCAGGAC AGCAAAGACA GCACCTACAG CATGAGCAGC
601 ACCCTCACGT TGACCAAGGA CGAGTATGAA CGACATAACA GCTATACCTG
651 TGAGGCCACT CACAAGACAT CAACTTCACC CATTGTCAAG AGCTTCAACA
701 GGAATGAGTG TTAG (SEQ ID NO:128)

Ab-3 tungkjede

Aminosyresekvens av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-3 HC:

1 EVQLQQSGAE LVRPGALVKL SCTASDFNIK DFYLHWMRQR PEQGLDWIGR
51 IDPENGDTLY DPKFQDKATL TTDTSSNTAY LQLSGLTSET TAVYYCSREA
101 DYFHDGTSYW YFDVWGAGTT ITVSS*AKTTP PSVYPLAPGS AAQTNSMVTL*
151 GCLVKGYFPE PVTVTWNSGS LSSGVHTFPA VLQSDLYTLS SSVTVPSSTW
201 PSETVTCNVA HPASSTKVDK KIVPRDCGCK PCICTVPEVS SVFIFPPKPK
251 DVLTITLTPK VTCVVVDISK DDPEVQFSWF VDDVEVHTAQ TQPREEQFNS
301 TFRSVSELPI MHQDWLNGKE FKCRVNSAAF PAPIEKTISK TKGRPKAPQV
351 YTIPPPKEQM AKDKVSLTCM ITDFFPEDIT VEWQWNGQPA ENYKNTQPIM
401 DTDGSYFIYS KLNVQKSNWE AGNTFTCSVL HEGLHNHHTE KSLSHSPGK (SEQ ID NO:129)

Nukleinsyresekvens som koder for den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-3 HC:

1 GAGGTTCAGC TGCAGCAGTC TGGGGCTGAA CTTGTGAGGC CAGGGGCCTT
51 AGTCAAGTTG TCCTGCACAG CTTCTGACTT CAACATTAAA GACTTCTATC
101 TACACTGGAT GAGGCAGCGG CCTGAACAGG GCCTGGACTG GATTGGAAGG
151 ATTGATCCTG AGAATGGTGA TACTTTATAT GACCCGAAGT TCCAGGACAA
201 GGCCACTCTT ACAACAGACA CATCCTCCAA CACAGCCTAC CTGCAGCTCA
251 GCGGCCTGAC ATCTGAGACC ACTGCCGTCT ATTACTGTTC TAGAGAGGCG
301 GATTATTTCC ACGATGGTAC CTCCTACTGG TACTTCGATG TCTGGGGCGC
351 AGGGACCACA ATCACCGTCT CCTCAGCCAA AACGACACCC CCATCTGTCT
401 ATCCACTGGC CCCTGGATCT GCTGCCCAAA CTAACTCCAT GGTGACCCTG
451 GGATGCCTGG TCAAGGGCTA TTTCCCTGAG CCAGTGACAG TGACCTGGAA
501 CTCTGGATCC CTGTCCAGCG GTGTGCACAC CTTCCCAGCT GTCCTGCAGT
551 CTGACCTCTA CACTCTGAGC AGCTCAGTGA CTGTCCCCTC CAGCACCTGG
601 CCCAGCGAGA CCGTCACCTG CAACGTTGCC CACCCGGCCA GCAGCACCAA
651 GGTGGACAAG AAAATTGTGC CCAGGGATTG TGGTTGTAAG CCTTGCATAT
701 GTACAGTCCC AGAAGTATCA TCTGTCTTCA TCTTCCCCCC AAAGCCCAAG
751 GATGTGCTCA CCATTACTCT GACTCCTAAG GTCACGTGTG TTGTGGTAGA
801 CATCAGCAAG GATGATCCCG AGGTCCAGTT CAGCTGGTTT GTAGATGATG
851 TGGAGGTGCA CACAGCTCAG ACGCAACCCC GGGAGGAGCA GTTCAACAGC
901 ACTTTCCGCT CAGTCAGTGA ACTTCCCATC ATGCACCAGG ACTGGCTCAA
951 TGGCAAGGAG TTCAAATGCA GGGTCAACAG TGCAGCTTTC CCTGCCCCCA
1001 TCGAGAAAAC CATCTCCAAA ACCAAAGGCA GACCGAAGGC TCCACAGGTG
1051 TACACCATTC CACCTCCCAA GGAGCAGATG GCCAAGGATA AAGTCAGTCT
1101 GACCTGCATG ATAACAGACT TCTTCCCTGA AGACATTACT GTGGAGTGGC
1151 AGTGGAATGG GCAGCCAGCG GAGAACTACA AGAACACTCA GCCCATCATG
1201 GACACAGATG GCTCTTACTT CATCTACAGC AAGCTCAATG TGCAGAAGAG
1251 CAACTGGGAG GCAGGAAATA CTTTCACCTG CTCTGTGTTA CATGAGGGCC
1301 TGCACAACCA CCATACTGAG AAGAGCCTCT CCCACTCTCC TGGTAAATGA
SEQ ID NO:130)

Aminosyresekvens av Ab-3 HC inkludert signalpeptid:

1 MKCSWVIFFL MAVVTGVNSE VQLQQSGAEL VRPGALVKLS CTASDFNIKD
51 FYLHWMRQRP EQGLDWIGRI DPENGDTLYD PKFQDKATLT TDTSSNTAYL
101 QLSGLTSETT AVYYCSREAD YFHDGTSYWY FDVWGAGTTI TVSSAKTTPP
151 SVYPLAPGSA AQTNSMVTLG CLVKGYFPEP VTVTWNSGSL SSGVHTFPAV
201 LQSDLYTLSS SVTVPSSTWP SETVTCNVAH PASSTKVDKK IVPRDCGCKP
251 CICTVPEVSS VFIFPPKPKD VLTITLTPKV TCVVVDISKD DPEVQFSWFV
301 DDVEVHTAQT QPREEQFNST FRSVSELPIM HQDWLNGKEF KCRVNSAAFP
351 APIEKTISKT KGRPKAPQVY TIPPPKEQMA KDKVSLTCMI TDFFPEDITV
401 EWQWNGQPAE NYKNTQPIMD TDGSYFIYSK LNVQKSNWEA GNTFTCSVLH
451 EGLHNHHTEK SLSHSPGK (SEQ ID NO:131)

Nukleinsyresekvens av Ab-3 HC inkludert signalpeptidkodende sekvens:

1 ATGAAATGCA GCTGGGTCAT CTTCTTCCTG ATGGCAGTGG TTACAGGGGT
51 CAATTCAGAG GTTCAGCTGC AGCAGTCTGG GGCTGAACTT GTGAGGCCAG
101 GGGCCTTAGT CAAGTTGTCC TGCACAGCTT CTGACTTCAA CATTAAAGAC
151 TTCTATCTAC ACTGGATGAG GCAGCGGCCT GAACAGGGCC TGGACTGGAT
201 TGGAAGGATT GATCCTGAGA ATGGTGATAC TTTATATGAC CCGAAGTTCC
251 AGGACAAGGC CACTCTTACA ACAGACACAT CCTCCAACAC AGCCTACCTG
301 CAGCTCAGCG GCCTGACATC TGAGACCACT GCCGTCTATT ACTGTTCTAG
351 AGAGGCGGAT TATTTCCACG ATGGTACCTC CTACTGGTAC TTCGATGTCT
401 GGGGCGCAGG GACCACAATC ACCGTCTCCT CAGCCAAAAC GACACCCCCA
451 TCTGTCTATC CACTGGCCCC TGGATCTGCT GCCCAAACTA ACTCCATGGT
501 GACCCTGGGA TGCCTGGTCA AGGGCTATTT CCCTGAGCCA GTGACAGTGA
551 CCTGGAACTC TGGATCCCTG TCCAGCGGTG TGCACACCTT CCCAGCTGTC
601 CTGCAGTCTG ACCTCTACAC TCTGAGCAGC TCAGTGACTG TCCCCTCCAG
651 CACCTGGCCC AGCGAGACCG TCACCTGCAA CGTTGCCCAC CCGGCCAGCA
701 GCACCAAGGT GGACAAGAAA ATTGTGCCCA GGGATTGTGG TTGTAAGCCT
751 TGCATATGTA CAGTCCCAGA AGTATCATCT GTCTTCATCT TCCCCCCAAA
801 GCCCAAGGAT GTGCTCACCA TTACTCTGAC TCCTAAGGTC ACGTGTGTTG
851 TGGTAGACAT CAGCAAGGAT GATCCCGAGG TCCAGTTCAG CTGGTTTGTA
901 GATGATGTGG AGGTGCACAC AGCTCAGACG CAACCCCGGG AGGAGCAGTT
951 CAACAGCACT TTCCGCTCAG TCAGTGAACT TCCCATCATG CACCAGGACT
1001 GGCTCAATGG CAAGGAGTTC AAATGCAGGG TCAACAGTGC AGCTTTCCCT
1051 GCCCCCATCG AGAAAACCAT CTCCAAAACC AAAGGCAGAC CGAAGGCTCC
1101 ACAGGTGTAC ACCATTCCAC CTCCCAAGGA GCAGATGGCC AAGGATAAAG
1151 TCAGTCTGAC CTGCATGATA ACAGACTTCT TCCCTGAAGA CATTACTGTG
1201 GAGTGGCAGT GGAATGGGCA GCCAGCGGAG AACTACAAGA ACACTCAGCC
1251 CATCATGGAC ACAGATGGCT CTTACTTCAT CTACAGCAAG CTCAATGTGC
1301 AGAAGAGCAA CTGGGAGGCA GGAAATACTT TCACCTGCTC TGTGTTACAT
1351 GAGGGCCTGC ACAACCACCA TACTGAGAAG AGCCTCTCCC ACTCTCCTGG
1401 TAAATGA (SEQ ID NO:132)

Ab-4

Sekvensene av antistoffet 4 (også referert til heri som Ab-4) LC og HC er som følger:

Ab-4 lettkjede:

Aminosyresekvens av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-4 LC:

1 DIQMTQITSS LSASLGDRVS ISCRASQDIS NYLNWYQQKP DGTFKLLIFY
51 TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG
101 GTKLEIK*RAD AAPTVSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI*
151 DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT
201 STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:133)

Nukleinsyresekvens som koder for den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-4 LC:

1 GATATCCAGA TGACACAGAT TACATCCTCC CTGTCTGCCT CTCTGGGAGA
51 CAGGGTCTCC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA AGACATTAGC AATTATTTAA
101 ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAACTT TTAAACTCCT TATCTTCTAC
151 ACATCAAGAT TACTCTCAGG AGTCCCATCA AGGTTCAGTG GCAGTGGGTC
201 TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTTACAA CCTGGAGCAA GAAGATTTTG
251 CCACTTACTT TTGCCAACAG GGAGATACGC TTCCGTACAC TTTCGGAGGG
301 GGGACCAAGC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA CTGTATCCAT
351 CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC TCAGTCGTGT
401 GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA GTGGAAGATT
451 GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA CTGATCAGGA
501 CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG TTGACCAAGG
551 ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC TCACAAGACA
601 TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT GTTAG (SEQ ID NO:134)

Aminosyresekvens av Ab-4 LC inkludert signalpeptid:

1 MMSSAQFLGL LLLCFQGTRC DIQMTQITSS LSASLGDRVS ISCRASQDIS
51 NYLNWYQQKP DGTFKLLIFY TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ
101 EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG GTKLEIKRAD AAPTVSIFPP SSEQLTSGGA
151 SVVCFLNNFY PKDINVKWKI DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT
201 LTKDEYERHN SYTCEATHKT STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:135)

Nukleinsyresekvens av Ab-4 LC inkludert signalpeptidkodende sekvens:

1 ATGATGTCCT CTGCTCAGTT CCTTGGTCTC CTGTTGCTCT GTTTTCAAGG
51 TACCAGATGT GATATCCAGA TGACACAGAT TACATCCTCC CTGTCTGCCT

101 CTCTGGGAGA CAGGGTCTCC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA AGACATTAGC
151 AATTATTTAA ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAACTT TTAAACTCCT
201 TATCTTCTAC ACATCAAGAT TACTCTCAGG AGTCCCATCA AGGTTCAGTG
251 GCAGTGGGTC TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTTACAA CCTGGAGCAA
301 GAAGATTTTG CCACTTACTT TTGCCAACAG GGAGATACGC TTCCGTACAC
351 TTTCGGAGGG GGGACCAAGC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA
401 CTGTATCCAT CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC
451 TCAGTCGTGT GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA
501 GTGGAAGATT GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA
551 CTGATCAGGA CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG
601 TTGACCAAGG ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC
651 TCACAAGACA TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT
701 GTTAG (SEQ ID NO:136)

Ab-4 tungkjede:

Aminosyresekvens av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-4 HC:

1 EVQLQQSGPE LMKPGASVKM SCKASGYTFT DYNMHWVKQN QGKTLEWIGE
51 INPNSGGAGY NQKFKGKATL TVDKSSTTAY MELRSLTSED SAVYYCARLG
101 YDDIYDDWYF DVWGAGTTVT VSS*AKTTPPS VYPLAPGSAA QTNSMVTLGC*
151 LVKGYFPEPV TVTWNSGSLS SGVHTFPAVL QSDLYTLSSS VTVPSSTWPS
201 ETVTCNVAHP ASSTKVDKKI VPRDCGCKPC ICTVPEVSSV FIFPPKPKDV
251 LTITLTPKVT CVVVDISKDD PEVQFSWFVD DVEVHTAQTQ PREEQFNSTF
301 RSVSELPIMH QDWLNGKEFK CRVNSAAFPA PIEKTISKTK GRPKAPQVYT
351 IPPPKEQMAK DKVSLTCMIT DFFPEDITVE WQWNGQPAEN YKNTQPIMDT
401 DGSYFIYSKL NVQKSNWEAG NTFTCSVLHE GLHNHHTEKS LSHSPGK (SEQ ID NO:137)

Nukleinsyresekvens som koder for den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-4 HC:

1 GAGGTCCAAC TGCAACAGTC TGGACCTGAA CTAATGAAGC CTGGGGCTTC
51 AGTGAAGATG TCCTGCAAGG CTTCTGGATA TACATTCACT GACTACAACA
101 TGCACTGGGT GAAGCAGAAC CAAGGAAAGA CCCTAGAGTG GATAGGAGAA
151 ATTAATCCTA ACAGTGGTGG TGCTGGCTAC AACCAGAAGT TCAAGGGCAA
201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCCTCCAC CACAGCCTAC ATGGAGCTCC
251 GCAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGATTGGGC
301 TACGATGATA TCTACGACGA CTGGTACTTC GATGTCTGGG GCGCAGGGAC
351 CACGGTCACC GTCTCCTCAG CCAAAACGAC ACCCCCATCT GTCTATCCAC
401 TGGCCCCTGG ATCTGCTGCC CAAACTAACT CCATGGTGAC CCTGGGATGC
451 CTGGTCAAGG GCTATTTCCC TGAGCCAGTG ACAGTGACCT GGAACTCTGG
501 ATCCCTGTCC AGCGGTGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCCTG CAGTCTGACC
551 TCTACACTCT GAGCAGCTCA GTGACTGTCC CCTCCAGCAC CTGGCCCAGC
601 GAGACCGTCA CCTGCAACGT TGCCCACCCG GCCAGCAGCA CCAAGGTGGA
651 CAAGAAAATT GTGCCCAGGG ATTGTGGTTG TAAGCCTTGC ATATGTACAG
701 TCCCAGAAGT ATCATCTGTC TTCATCTTCC CCCCAAAGCC CAAGGATGTG
751 CTCACCATTA CTCTGACTCC TAAGGTCACG TGTGTTGTGG TAGACATCAG
801 CAAGGATGAT CCCGAGGTCC AGTTCAGCTG GTTTGTAGAT GATGTGGAGG
851 TGCACACAGC TCAGACGCAA CCCCGGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACTTTC
901 CGCTCAGTCA GTGAACTTCC CATCATGCAC CAGGACTGGC TCAATGGCAA
951 GGAGTTCAAA TGCAGGGTCA ACAGTGCAGC TTTCCCTGCC CCCATCGAGA
1001 AAACCATCTC CAAAACCAAA GGCAGACCGA AGGCTCCACA GGTGTACACC

1051 ATTCCACCTC CCAAGGAGCA GATGGCCAAG GATAAAGTCA GTCTGACCTG
1101 CATGATAACA GACTTCTTCC CTGAAGACAT TACTGTGGAG TGGCAGTGGA
1151 ATGGGCAGCC AGCGGAGAAC TACAAGAACA CTCAGCCCAT CATGGACACA
1201 GATGGCTCTT ACTTCATCTA CAGCAAGCTC AATGTGCAGA AGAGCAACTG
1251 GGAGGCAGGA AATACTTTCA CCTGCTCTGT GTTACATGAG GGCCTGCACA
1301 ACCACCATAC TGAGAAGAGC CTCTCCCACT CTCCTGGTAA ATGA (SEQ ID NO:138)

Aminosyresekvens av Ab-4 HC inkludert signalpeptid:

1 MGWSWTFLFL LSGTAGVLSE VQLQQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYTFTD
51 YNMHWVKQNQ GKTLEWIGEI NPNSGGAGYN QKFKGKATLT VDKSSTTAYM
101 ELRSLTSEDS AVYYCARLGY DDIYDDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTTPPSV
151 YPLAPGSAAQ TNSMVTLGCL VKGYFPEPVT VTWNSGSLSS GVHTFPAVLQ
201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPSE TVTCNVAHPA SSTKVDKKIV PRDCGCKPCI
251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVTC VVVDISKDDP EVQFSWFVDD
301 VEVHTAQTQP REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAFPAP
351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVSLTCMITD FFPEDITVEW
401 QWNGQPAENY KNTQPIMDTD GSYFIYSKLN VQKSNWEAGN TFTCSVLHEG
451 LHNHHTEKSL SHSPGK (SEQ ID NO:139)

Nukleinsyresekvens av Ab-4 HC inkludert signalpeptidkodende sekvens:

1 ATGGGATGGA GCTGGACCTT TCTCTTCCTC CTGTCAGGAA CTGCAGGTGT
51 CCTCTCTGAG GTCCAACTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTA ATGAAGCCTG
101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATATAC ATTCACTGAC
151 TACAACATGC ACTGGGTGAA GCAGAACCAA GGAAAGACCC TAGAGTGGAT
201 AGGAGAAATT AATCCTAACA GTGGTGGTGC TGGCTACAAC CAGAAGTTCA
251 AGGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CCTCCACCAC AGCCTACATG
301 GAGCTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG
351 ATTGGGCTAC GATGATATCT ACGACGACTG GTACTTCGAT GTCTGGGGCG
401 CAGGGACCAC GGTCACCGTC TCCTCAGCCA AAACGACACC CCCATCTGTC
451 TATCCACTGG CCCCTGGATC TGCTGCCCAA ACTAACTCCA TGGTGACCCT
501 GGGATGCCTG GTCAAGGGCT ATTTCCCTGA GCCAGTGACA GTGACCTGGA
551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGC GGTGTGCACA CCTTCCCAGC TGTCCTGCAG
601 TCTGACCTCT ACACTCTGAG CAGCTCAGTG ACTGTCCCCT CCAGCACCTG
651 GCCCAGCGAG ACCGTCACCT GCAACGTTGC CCACCCGGCC AGCAGCACCA
701 AGGTGGACAA GAAAATTGTG CCCAGGGATT GTGGTTGTAA GCCTTGCATA
751 TGTACAGTCC CAGAAGTATC ATCTGTCTTC ATCTTCCCCC CAAAGCCCAA
801 GGATGTGCTC ACCATTACTC TGACTCCTAA GGTCACGTGT GTTGTGGTAG
851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT TGTAGATGAT
901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACCC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG
951 CACTTTCCGC TCAGTCAGTG AACTTCCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA
1001 ATGGCAAGGA GTTCAAATGC AGGGTCAACA GTGCAGCTTT CCCTGCCCCC
1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGC AGACCGAAGG CTCCACAGGT
1101 GTACACCATT CCACCTCCCA AGGAGCAGAT GGCCAAGGAT AAAGTCAGTC
1151 TGACCTGCAT GATAACAGAC TTCTTCCCTG AAGACATTAC TGTGGAGTGG
1201 CAGTGGAATG GGCAGCCAGC GGAGAACTAC AAGAACACTC AGCCCATCAT
1251 GGACACAGAT GGCTCTTACT TCATCTACAG CAAGCTCAAT GTGCAGAAGA
1301 GCAACTGGGA GGCAGGAAAT ACTTTCACCT GCTCTGTGTT ACATGAGGGC
1351 CTGCACAACC ACCATACTGA GAAGAGCCTC TCCCACTCTC CTGGTAAATG
1401 A (SEQ ID NO:140)

Ab-4 var humanisert for å danne Ab-5.

Ab-5

Sekvensene av antistoff 5 (også referert til heri som Ab-5) LC og HC er som følger:

Ab-5 lettkjede:

Aminosyresekvens av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-5 LC:

1 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIS NYLNWYQQKP GKAPKLLIYY
51 TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ GDTLPYTFGG
101 GTKVEIK*RTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV*
151 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
201 LSSPVTKSFN RGEC (SEQ ID NO:141)

Nukleinsyresekvens som koder for den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-5 LC:

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTCTCCGCAT CCGTAGGCGA
51 CCGCGTAACC ATAACATGTA GAGCATCTCA AGATATTTCC AACTATTTGA
101 ATTGGTACCA ACAAAAACCC GGCAAAGCAC CTAAACTCCT CATTTACTAT
151 ACATCAAGAC TCCTCTCCGG CGTTCCATCA CGATTCTCAG GCTCCGGCTC
201 CGGCACAGAT TTCACACTCA CTATTTCCTC CCTCCAACCA GAAGATTTTG
251 CAACCTATTA CTGTCAACAA GGCGATACAC TCCCATACAC ATTCGGCGGC
301 GGCACAAAAG TTGAAATTAA ACGTACGGTG GCTGCACCAT CTGTCTTCAT
351 CTTCCCGCCA TCTGATGAGC AGTTGAAATC TGGAACTGCC TCTGTTGTGT
401 GCCTGCTGAA TAACTTCTAT CCCAGAGAGG CCAAAGTACA GTGGAAGGTG
451 GATAACGCCC TCCAATCGGG TAACTCCCAG GAGAGTGTCA CAGAGCAGGA
501 CAGCAAGGAC AGCACCTACA GCCTCAGCAG CACCCTGACG CTGAGCAAAG
551 CAGACTACGA GAAACACAAA GTCTACGCCT GCGAAGTCAC CCATCAGGGC
601 CTGAGCTCGC CCGTCACAAA GAGCTTCAAC AGGGGAGAGT GT (SEQ ID NO:142)

Aminosyresekvens av Ab-5 LC inkludert signalpeptid:

1 MDMRVPAQLL GLLLLWLRGA RCDIQMTQSP SSLSASVGDR VTITCRASQD
51 ISNYLNWYQQ KPGKAPKLLI YYTSRLLSGV PSRFSGSGSG TDFTLTISSL
101 QPEDFATYYC QQGDTLPYTF GGGTKVEIKR TVAAPSVFIF PPSDEQLKSG
151 TASVVCLLNN FYPREAKVQW KVDNALQSGN SQESVTEQDS KDSTYSLSST
201 LTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKS FNRGEC (SEQ ID NO:143)

Nukleinsyresekvens av Ab-5 LC inkludert signalpeptidkodende sekvens:

1 ATGGACATGA GGGTCCCCGC TCAGCTCCTG GGGCTCCTGC TACTCTGGCT
51 CCGAGGTGCC AGATGTGACA TCCAGATGAC CCAGTCTCCA TCCTCCCTCT
101 CCGCATCCGT AGGCGACCGC GTAACCATAA CATGTAGAGC ATCTCAAGAT
151 ATTTCCAACT ATTTGAATTG GTACCAACAA AAACCCGGCA AAGCACCTAA
201 ACTCCTCATT TACTATACAT CAAGACTCCT CTCCGGCGTT CCATCACGAT
251 TCTCAGGCTC CGGCTCCGGC ACAGATTTCA CACTCACTAT TTCCTCCCTC
301 CAACCAGAAG ATTTTGCAAC CTATTACTGT CAACAAGGCG ATACACTCCC
351 ATACACATTC GGCGGCGGCA CAAAAGTTGA AATTAAACGT ACGGTGGCTG
401 CACCATCTGT CTTCATCTTC CCGCCATCTG ATGAGCAGTT GAAATCTGGA
451 ACTGCCTCTG TTGTGTGCCT GCTGAATAAC TTCTATCCCA GAGAGGCCAA
501 AGTACAGTGG AAGGTGGATA ACGCCCTCCA ATCGGGTAAC TCCCAGGAGA
551 GTGTCACAGA GCAGGACAGC AAGGACAGCA CCTACAGCCT CAGCAGCACC
601 CTGACGCTGA GCAAAGCAGA CTACGAGAAA CACAAAGTCT ACGCCTGCGA
651 AGTCACCCAT CAGGGCCTGA GCTCGCCCGT CACAAAGAGC TTCAACAGGG
701 GAGAGTGT (SEQ ID NO:144)

Ab-5 tungkjede:

Aminosyresekvens av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-5 HC:

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT DYNMHWVRQA PGQGLEWMGE
51 INPNSGGAGY NQKFKGRVTM TTDTSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARLG
101 YDDIYDDWYF DVWGQGTTVT VSS*ASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC*
151 LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSNFG
201 TQTYTCNVDH KPSNTKVDKT VERKCCVECP PCPAPPVAGP SVFLFPPKPK
251 DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS
301 TFRVVSVLTV VHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PAPIEKTISK TKGQPREPQV
351 YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPML
401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK (SEQ ID NO:145)

Aminosyresekvens av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-5 HC uten karboksyterminallysin:

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT DYNMHWVRQA PGQGLEWMGE
51 INPNSGGAGY NQKFKGRVTM TTDTSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARLG
101 YDDIYDDWYF DVWGQGTTVT VSS*ASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC*
151 LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSNFG
201 TQTYTCNVDH KPSNTKVDKT VERKCCVECP PCPAPPVAGP SVFLFPPKPK
251 DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS
301 TFRVVSVLTV VHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PAPIEKTISK TKGQPREPQV
351 YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPML
401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG (SEQ ID NO:392)

Nukleinsyresekvens som koder for den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-5 HC:

1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGAG CGGCGCCGAG GTAAAAAAAC CAGGAGCAAG
51 CGTTAAAGTT TCTTGTAAAG CAAGCGGATA TACATTTACA GATTACAACA
101 TGCATTGGGT AAGACAAGCG CCAGGACAAG GATTGGAATG GATGGGCGAA
151 ATTAACCCTA ATAGTGGAGG AGCAGGCTAC AATCAAAAAT TCAAAGGGAG
201 AGTTACAATG ACAACAGACA CAAGCACTTC AACAGCATAT ATGGAACTGC
251 GATCACTTAG AAGCGACGAT ACAGCTGTAT ACTATTGCGC ACGACTTGGG
301 TATGATGATA TATATGATGA CTGGTATTTC GATGTTTGGG GCCAGGGAAC
351 AACAGTTACC GTCTCTAGTG CCTCCACCAA GGGCCCATCG GTCTTCCCCC
401 TGGCGCCCTG CTCCAGGAGC ACCTCCGAGA GCACAGCGGC CCTGGGCTGC
451 CTGGTCAAGG ACTACTTCCC CGAACCGGTG ACGGTGTCGT GGAACTCAGG
501 CGCTCTGACC AGCGGCGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCCTA CAGTCCTCAG
551 GACTCTACTC CCTCAGCAGC GTGGTGACCG TGCCCTCCAG CAACTTCGGC
601 ACCCAGACCT ACACCTGCAA CGTAGATCAC AAGCCCAGCA ACACCAAGGT
651 GGACAAGACA GTTGAGCGCA AATGTTGTGT CGAGTGCCCA CCGTGCCCAG
701 CACCACCTGT GGCAGGACCG TCAGTCTTCC TCTTCCCCCC AAAACCCAAG
751 GACACCCTCA TGATCTCCCG GACCCCTGAG GTCACGTGCG TGGTGGTGGA
801 CGTGAGCCAC GAAGACCCCG AGGTCCAGTT CAACTGGTAC GTGGACGGCG
851 TGGAGGTGCA TAATGCCAAG ACAAAGCCAC GGGAGGAGCA GTTCAACAGC
901 ACGTTCCGTG TGGTCAGCGT CCTCACCGTT GTGCACCAGG ACTGGCTGAA
951 CGGCAAGGAG TACAAGTGCA AGGTCTCCAA CAAAGGCCTC CCAGCCCCCA
1001 TCGAGAAAAC CATCTCCAAA ACCAAAGGGC AGCCCCGAGA ACCACAGGTG
1051 TACACCCTGC CCCCATCCCG GGAGGAGATG ACCAAGAACC AGGTCAGCCT
1101 GACCTGCCTG GTCAAAGGCT TCTACCCCAG CGACATCGCC GTGGAGTGGG
1151 AGAGCAATGG GCAGCCGGAG AACAACTACA AGACCACACC TCCCATGCTG
1201 GACTCCGACG GCTCCTTCTT CCTCTACAGC AAGCTCACCG TGGACAAGAG
1251 CAGGTGGCAG CAGGGGAACG TCTTCTCATG CTCCGTGATG CATGAGGCTC
1301 TGCACAACCA CTACACGCAG AAGAGCCTCT CCCTGTCTCC GGGTAAA (SEQ ID NO:146)

Aminosyresekvens av Ab-5 HC inkludert signalpeptid:

1 MDWTWRILFL VAAATGAHSE VQLVQSGAEV KKPGASVKVS CKASGYTFTD
51 YNMHWVRQAP GQGLEWMGEI NPNSGGAGYN QKFKGRVTMT TDTSTSTAYM
101 ELRSLRSDDT AVYYCARLGY DDIYDDWYFD VWGQGTTVTV SSASTKGPSV
151 FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ
201 SSGLYSLSSV VTVPSSNFGT QTYTCNVDHK PSNTKVDKTV ERKCCVECPP
251 CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVQFNWYV
301 DGVEVHNAKT KPREEQFNST FRVVSVLTVV HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP
351 APIEKTISKT KGQPREPQVY TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV
401 EWESNGQPEN NYKTTPPMLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH
451 EALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:147)

Nukleinsyresekvens av Ab-5 HC inkludert signalpeptidkodende sekvens:

1 ATGGACTGGA CCTGGAGGAT CCTCTTCTTG GTGGCAGCAG CCACAGGAGC
51 CCACTCCGAG GTGCAGCTGG TGCAGAGCGG CGCCGAGGTA AAAAAACCAG
101 GAGCAAGCGT TAAAGTTTCT TGTAAAGCAA GCGGATATAC ATTTACAGAT
151 TACAACATGC ATTGGGTAAG ACAAGCGCCA GGACAAGGAT TGGAATGGAT
201 GGGCGAAATT AACCCTAATA GTGGAGGAGC AGGCTACAAT CAAAAATTCA
251 AAGGGAGAGT TACAATGACA ACAGACACAA GCACTTCAAC AGCATATATG
301 GAACTGCGAT CACTTAGAAG CGACGATACA GCTGTATACT ATTGCGCACG
351 ACTTGGGTAT GATGATATAT ATGATGACTG GTATTTCGAT GTTTGGGGCC
401 AGGGAACAAC AGTTACCGTC TCTAGTGCCT CCACCAAGGG CCCATCGGTC
451 TTCCCCCTGG CGCCCTGCTC CAGGAGCACC TCCGAGAGCA CAGCGGCCCT
501 GGGCTGCCTG GTCAAGGACT ACTTCCCCGA ACCGGTGACG GTGTCGTGGA
551 ACTCAGGCGC TCTGACCAGC GGCGTGCACA CCTTCCCAGC TGTCCTACAG
601 TCCTCAGGAC TCTACTCCCT CAGCAGCGTG GTGACCGTGC CCTCCAGCAA
651 CTTCGGCACC CAGACCTACA CCTGCAACGT AGATCACAAG CCCAGCAACA
701 CCAAGGTGGA CAAGACAGTT GAGCGCAAAT GTTGTGTCGA GTGCCCACCG
751 TGCCCAGCAC CACCTGTGGC AGGACCGTCA GTCTTCCTCT TCCCCCCAAA
801 ACCCAAGGAC ACCCTCATGA TCTCCCGGAC CCCTGAGGTC ACGTGCGTGG
851 TGGTGGACGT GAGCCACGAA GACCCCGAGG TCCAGTTCAA CTGGTACGTG
901 GACGGCGTGG AGGTGCATAA TGCCAAGACA AAGCCACGGG AGGAGCAGTT
951 CAACAGCACG TTCCGTGTGG TCAGCGTCCT CACCGTTGTG CACCAGGACT
1001 GGCTGAACGG CAAGGAGTAC AAGTGCAAGG TCTCCAACAA AGGCCTCCCA
1051 GCCCCCATCG AGAAAACCAT CTCCAAAACC AAAGGGCAGC CCCGAGAACC
1101 ACAGGTGTAC ACCCTGCCCC CATCCCGGGA GGAGATGACC AAGAACCAGG
1151 TCAGCCTGAC CTGCCTGGTC AAAGGCTTCT ACCCCAGCGA CATCGCCGTG
1201 GAGTGGGAGA GCAATGGGCA GCCGGAGAAC AACTACAAGA CCACACCTCC
1251 CATGCTGGAC TCCGACGGCT CCTTCTTCCT CTACAGCAAG CTCACCGTGG
1301 ACAAGAGCAG GTGGCAGCAG GGGAACGTCT TCTCATGCTC CGTGATGCAT
1351 GAGGCTCTGC ACAACCACTA CACGCAGAAG AGCCTCTCCC TGTCTCCGGG
1401 TAAA (SEQ ID NO:148)

Ab-5 variable domener:

Ab-5 lettkjedevariabelt område aminosyresekvens (uten signalsekvens):

1 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIS NYLNWYQQKP GKAPKLLIYY
51 TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ GDTLPYTFGG
101 GTKVEIK (SEQ ID NO:376)

Ab-5 lettkjedevariabelt domene DNA sekvens (uten signalsekvens):

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTCTCCGCAT CCGTAGGCGA
51 CCGCGTAACC ATAACATGTA GAGCATCTCA AGATATTTCC AACTATTTGA
101 ATTGGTACCA ACAAAAACCC GGCAAAGCAC CTAAACTCCT CATTTACTAT
151 ACATCAAGAC TCCTCTCCGG CGTTCCATCA CGATTCTCAG GCTCCGGCTC
201 CGGCACAGAT TTCACACTCA CTATTTCCTC CCTCCAACCA GAAGATTTTG
251 CAACCTATTA CTGTCAACAA GGCGATACAC TCCCATACAC ATTCGGCGGC
301 GGCACAAAAG TTGAAATTAA A (SEQ ID NO:377)

Ab-5 tungkjedevariabelt domene aminosyresekvens (uten signalsekvens):

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT DYNMHWVRQA PGQGLEWMGE
51 INPNSGGAGY NQKFKGRVTM TTDTSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARLG
101 YDDIYDDWYF DVWGQGTTVT VSS (SEQ ID NO:378)

Ab-5 tungkjedevariabelt domene DNA sekvens (uten signalsekvens):

1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGAG CGGCGCCGAG GTAAAAAAAC CAGGAGCAAG
51 CGTTAAAGTT TCTTGTAAAG CAAGCGGATA TACATTTACA GATTACAACA
101 TGCATTGGGT AAGACAAGCG CCAGGACAAG GATTGGAATG GATGGGCGAA
151 ATTAACCCTA ATAGTGGAGG AGCAGGCTAC AATCAAAAAT TCAAAGGGAG
201 AGTTACAATG ACAACAGACA CAAGCACTTC AACAGCATAT ATGGAACTGC
251 GATCACTTAG AAGCGACGAT ACAGCTGTAT ACTATTGCGC ACGACTTGGG
301 TATGATGATA TATATGATGA CTGGTATTTC GATGTTTGGG GCCAGGGAAC
351 AACAGTTACC GTCTCTAGT (SEQ ID NO:379)

CDR (komplementaritetsbestemmende område) sekvenser i det variable området av den tunge kjeden av Ab-5 er som følger:

CDR-H1: DYNMH (SEQ ID NO:245)
CDR-H2: EINPNSGGAGYNQKFKG (SEQ ID NO:246)
CDR-H3: LGYDDIYDDWYFDV (SEQ ID NO:247)

Lettkjedevariable område CDR sekvensene av Ab-5 er:

CDR-L1: RASQDISNYLN (SEQ ID NO:78)
CDR-L2: YTSRLLS (SEQ ID NO:79)
CDR-L3: QQGDTLPYT (SEQ ID NO:80)

Ab-6

Sekvensene av antistoff 6 (også referert til heri som Ab-6) LC og HC er som følger:

Ab-6 lettkjede:

Aminosyresekvens av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-6 LC:
1 DIQMTQTTSS LSASLGDRVT ISCRASQDIS NYLNWFQQKP DGTLKLLIFY
51 TSRLHSGVPS RFSGSGSGTD YSLTISNLEQ EDIATYFCQQ GDTLPYTFGG
101 GTKLEIR*RAD AAPTVSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI*
151 DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT
201 STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:149)

Nukleinsyresekvensen kodet for den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-6 LC:

1 GATATCCAGA TGACACAGAC TACATCCTCC CTGTCTGCCT CTCTGGGAGA
51 CAGAGTCACC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA GGACATTAGC AATTATTTAA
101 ACTGGTTTCA GCAGAAACCA GATGGAACTC TTAAACTCCT GATCTTCTAC
151 ACATCAAGAT TACACTCAGG AGTTCCATCA AGGTTCAGTG GCAGTGGGTC
201 TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTAGCAA CCTGGAGCAA GAAGATATTG
251 CCACTTACTT TTGCCAACAG GGTGATACGC TTCCGTACAC GTTCGGGGGG
301 GGGACCAAGC TGGAAATAAG ACGGGCTGAT GCTGCACCAA CTGTATCCAT
351 CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC TCAGTCGTGT
401 GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA GTGGAAGATT
451 GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA CTGATCAGGA
501 CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG TTGACCAAGG
551 ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC TCACAAGACA
601 TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT GTTAG (SEQ ID NO:150)

Aminosyresekvens av Ab-6 LC inkludert signalpeptid:

1 MMSSAQFLGL LLLCFQGTRC DIQMTQTTSS LSASLGDRVT ISCRASQDIS
51 NYLNWFQQKP DGTLKLLIFY TSRLHSGVPS RFSGSGSGTD YSLTISNLEQ
101 EDIATYFCQQ GDTLPYTFGG GTKLEIRRAD AAPTVSIFPP SSEQLTSGGA
151 SVVCFLNNFY PKDINVKWKI DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT
201 LTKDEYERHN SYTCEATHKT STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:151)

Nukleinsyresekvens av Ab-6 LC inkludert signalpeptidkodende sekvens:

1 ATGATGTCCT CTGCTCAGTT CCTTGGTCTC CTGTTGCTCT GTTTTCAAGG
51 TACCAGATGT GATATCCAGA TGACACAGAC TACATCCTCC CTGTCTGCCT
101 CTCTGGGAGA CAGAGTCACC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA GGACATTAGC
151 AATTATTTAA ACTGGTTTCA GCAGAAACCA GATGGAACTC TTAAACTCCT
201 GATCTTCTAC ACATCAAGAT TACACTCAGG AGTTCCATCA AGGTTCAGTG
251 GCAGTGGGTC TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTAGCAA CCTGGAGCAA
301 GAAGATATTG CCACTTACTT TTGCCAACAG GGTGATACGC TTCCGTACAC
351 GTTCGGGGGG GGGACCAAGC TGGAAATAAG ACGGGCTGAT GCTGCACCAA
401 CTGTATCCAT CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC
451 TCAGTCGTGT GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA
501 GTGGAAGATT GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA
551 CTGATCAGGA CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG
601 TTGACCAAGG ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC
651 TCACAAGACA TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT
701 GTTAG (SEQ ID NO:152)

Ab-6 tungkjede:

Aminosyresekvens av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-6 HC:

1 EVQLQQSGPE LMKPGASVKM SCKASGYTFT DYNMHWVKQN QGKSLEWIGE
51 INPNSGGSGY NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MELRSLTSED SAVYYCARLV
101 YDGSYEDWYF DVWGAGTTVT VSS*AKTTPPS VYPLAPGSAA QTNSMVTLGC*
151 LVKGYFPEPV TVTWNSGSLS SGVHTFPAVL QSDLYTLSSS VTVPSSTWPS
201 ETVTCNVAHP ASSTKVDKKI VPRDCGCKPC ICTVPEVSSV FIFPPKPKDV
251 LTITLTPKVT CVVVDISKDD PEVQFSWFVD DVEVHTAQTQ PREEQFNSTF
301 RSVSELPIMH QDWLNGKEFK CRVNSAAFPA PIEKTISKTK GRPKAPQVYT
351 IPPPKEQMAK DKVSLTCMIT DFFPEDITVE WQWNGQPAEN YKNTQPIMDT
401 DGSYFIYSKL NVQKSNWEAG NTFTCSVLHE GLHNHHTEKS LSHSPGK (SEQ ID NO:153)

Nukleinsyresekvens som koder for den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-6 HC:

1 GAGGTCCAGC TGCAACAGTC TGGACCTGAA CTAATGAAGC CTGGGGCTTC
51 AGTGAAGATG TCCTGCAAGG CTTCTGGATA CACATTCACT GACTACAACA
101 TGCACTGGGT GAAACAGAAC CAAGGAAAGA GCCTAGAGTG GATAGGAGAA
151 ATTAATCCTA ACAGTGGTGG TAGTGGCTAC AACCAAAAGT TCAAAGGCAA
201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCTTCCAG CACAGCCTAC ATGGAGCTCC
251 GCAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGATTGGTC
301 TACGATGGCA GCTACGAGGA CTGGTACTTC GATGTCTGGG GCGCAGGGAC
351 CACGGTCACC GTCTCCTCAG CCAAAACGAC ACCCCCATCT GTCTATCCAC
401 TGGCCCCCTGG ATCTGCTGCC CAAACTAACT CCATGGTGAC CCTGGGATGC
451 CTGGTCAAGG GCTATTTCCC TGAGCCAGTG ACAGTGACCT GGAACTCTGG
501 ATCCCTGTCC AGCGGTGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCCTG CAGTCTGACC
551 TCTACACTCT GAGCAGCTCA GTGACTGTCC CCTCCAGCAC CTGGCCCAGC
601 GAGACCGTCA CCTGCAACGT TGCCCACCCG GCCAGCAGCA CCAAGGTGGA
651 CAAGAAAATT GTGCCCAGGG ATTGTGGTTG TAAGCCTTGC ATATGTACAG
701 TCCCAGAAGT ATCATCTGTC TTCATCTTCC CCCCAAAGCC CAAGGATGTG
751 CTCACCATTA CTCTGACTCC TAAGGTCACG TGTGTTGTGG TAGACATCAG
801 CAAGGATGAT CCCGAGGTCC AGTTCAGCTG GTTTGTAGAT GATGTGGAGG
851 TGCACACAGC TCAGACGCAA CCCCGGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACTTTC
901 CGCTCAGTCA GTGAACTTCC CATCATGCAC CAGGACTGGC TCAATGGCAA
951 GGAGTTCAAA TGCAGGGTCA ACAGTGCAGC TTTCCCTGCC CCCATCGAGA
1001 AAACCATCTC CAAAACCAAA GGCAGACCGA AGGCTCCACA GGTGTACACC
1051 ATTCCACCTC CCAAGGAGCA GATGGCCAAG GATAAAGTCA GTCTGACCTG
1101 CATGATAACA GACTTCTTCC CTGAAGACAT TACTGTGGAG TGGCAGTGGA
1151 ATGGGCAGCC AGCGGAGAAC TACAAGAACA CTCAGCCCAT CATGGACACA
1201 GATGGCTCTT ACTTCATCTA CAGCAAGCTC AATGTGCAGA AGAGCAACTG
1251 GGAGGCAGGA AATACTTTCA CCTGCTCTGT GTTACATGAG GGCCTGCACA
1301 ACCACCATAC TGAGAAGAGC CTCTCCCACT CTCCTGGTAA ATGA (SEQ ID NO:154)

Aminosyresekvens av Ab-6 HC inkludert signalpeptid:

1 MGWSWTFLFL LSGTAGVLSE VQLQQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYTFTD
51 YNMHWVKQNQ GKSLEWIGEI NPNSGGSGYN QKFKGKATLT VDKSSSTAYM
101 ELRSLTSEDS AVYYCARLVY DGSYEDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTTPPSV
151 YPLAPGSAAQ TNSMVTLGCL VKGYFPEPVT VTWNSGSLSS GVHTFPAVLQ
201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPSE TVTCNVAHPA SSTKVDKKIV PRDCGCKPCI
251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVTC VVVDISKDDP EVQFSWFVDD
301 VEVHTAQTQP REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAFPAP
351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVSLTCMITD FFPEDITVEW
401 QWNGQPAENY KNTQPIMDTD GSYFIYSKLN VQKSNWEAGN TFTCSVLHEG
451 LHNHHTEKSL SHSPGK (SEQ ID NO:155)

Nukleinsyresekvens av Ab-6 HC inkludert signalpeptidkodende sekvens:

1 ATGGGATGGA GCTGGACCTT TCTCTTCCTC CTGTCAGGAA CTGCAGGTGT
51 CCTCTCTGAG GTCCAGCTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTA ATGAAGCCTG
101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATACAC ATTCACTGAC
151 TACAACATGC ACTGGGTGAA ACAGAACCAA GGAAAGAGCC TAGAGTGGAT
201 AGGAGAAATT AATCCTAACA GTGGTGGTAG TGGCTACAAC CAAAAGTTCA
251 AAGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CTTCCAGCAC AGCCTACATG
301 GAGCTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG
351 ATTGGTCTAC GATGGCAGCT ACGAGGACTG GTACTTCGAT GTCTGGGGCG
401 CAGGGACCAC GGTCACCGTC TCCTCAGCCA AAACGACACC CCCATCTGTC
451 TATCCACTGG CCCCTGGATC TGCTGCCCAA ACTAACTCCA TGGTGACCCT
501 GGGATGCCTG GTCAAGGGCT ATTTCCCTGA GCCAGTGACA GTGACCTGGA
551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGC GGTGTGCACA CCTTCCCAGC TGTCCTGCAG
601 TCTGACCTCT ACACTCTGAG CAGCTCAGTG ACTGTCCCCT CCAGCACCTG
651 GCCCAGCGAG ACCGTCACCT GCAACGTTGC CCACCCGGCC AGCAGCACCA
701 AGGTGGACAA GAAAATTGTG CCCAGGGATT GTGGTTGTAA GCCTTGCATA
751 TGTACAGTCC CAGAAGTATC ATCTGTCTTC ATCTTCCCCC CAAAGCCCAA
801 GGATGTGCTC ACCATTACTC TGACTCCTAA GGTCACGTGT GTTGTGGTAG
851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT TGTAGATGAT
901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACCC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG
951 CACTTTCCGC TCAGTCAGTG AACTTCCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA
1001 ATGGCAAGGA GTTCAAATGC AGGGTCAACA GTGCAGCTTT CCCTGCCCCC
1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGC AGACCGAAGG CTCCACAGGT
1101 GTACACCATT CCACCTCCCA AGGAGCAGAT GGCCAAGGAT AAAGTCAGTC
1151 TGACCTGCAT GATAACAGAC TTCTTCCCTG AAGACATTAC TGTGGAGTGG
1201 CAGTGGAATG GGCAGCCAGC GGAGAACTAC AAGAACACTC AGCCCATCAT
1251 GGACACAGAT GGCTCTTACT TCATCTACAG CAAGCTCAAT GTGCAGAAGA
1301 GCAACTGGGA GGCAGGAAAT ACTTTCACCT GCTCTGTGTT ACATGAGGGC
1351 CTGCACAACC ACCATACTGA GAAGAGCCTC TCCCACTCTC CTGGTAAATG
1401 A (SEQ ID NO:156)

Ab-7

Sekvensene av antistoff 7 (også referert til heri som Ab-7) LC og HC er som følger:

Ab-7 lettkjede:

Aminosyresekvens av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-7 LC:

1 DIQMTQTTSS LSASLGDRVT ICCRASQVIT NYLYWYQQKP DGTFKLLIYY
51 TSRLHSGVPS RFSGSGSGTD YSLTISNLEQ EDIATYFCQQ GDTLPYTFGG
101 GTKLEIK*RAD AAPTVSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI*
151 DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT
201 STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:157)

Nukleinsyresekvens som koder for den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-7 LC:

1 GATATCCAGA TGACACAGAC TACATCCTCC CTGTCTGCCT CTCTGGGAGA
51 CAGAGTCACC ATCTGTTGCA GGGCAAGTCA GGTCATTACC AATTATTTAT
101 ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAACTT TTAAACTCCT GATCTACTAC
151 ACATCAAGAT TACACTCAGG AGTCCCATCA AGGTTCAGTG GCAGTGGGTC
201 TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTAGCAA CCTGGAACAG GAAGATATTG
251 CCACTTACTT TTGCCAACAG GGTGATACGC TTCCGTACAC GTTCGGAGGG
301 GGGACCAAGC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA CTGTATCCAT
351 CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC TCAGTCGTGT
401 GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA GTGGAAGATT
451 GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA CTGATCAGGA
501 CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG TTGACCAAGG
551 ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC TCACAAGACA
601 TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT GT (SEQ ID NO:158)

Aminosyresekvens av Ab-7 LC inkludert signalpeptid:

1 MMSSAQFLGL LLLCFQGTRC DIQMTQTTSS LSASLGDRVT ICCRASQVIT
51 NYLYWYQQKP DGTFKLLIYY TSRLHSGVPS RFSGSGSGTD YSLTISNLEQ
101 EDIATYFCQQ GDTLPYTFGG GTKLEIKRAD AAPTVSIFPP SSEQLTSGGA
151 SVVCFLNNFY PKDINVKWKI DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT
201 LTKDEYERHN SYTCEATHKT STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:159)

Nukleinsyresekvens av Ab-7 LC inkludert signalpeptidkodende sekvens:

1 ATGATGTCCT CTGCTCAGTT CCTTGGTCTC CTGTTGCTCT GTTTTCAAGG
51 TACCAGATGT GATATCCAGA TGACACAGAC TACATCCTCC CTGTCTGCCT
101 CTCTGGGAGA CAGAGTCACC ATCTGTTGCA GGGCAAGTCA GGTCATTACC
151 AATTATTTAT ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAACTT TTAAACTCCT
201 GATCTACTAC ACATCAAGAT TACACTCAGG AGTCCCATCA AGGTTCAGTG
251 GCAGTGGGTC TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTAGCAA CCTGGAACAG
301 GAAGATATTG CCACTTACTT TTGCCAACAG GGTGATACGC TTCCGTACAC

351 GTTCGGAGGG GGGACCAAGC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA
401 CTGTATCCAT CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC
451 TCAGTCGTGT GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA
501 GTGGAAGATT GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA
551 CTGATCAGGA CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG
601 TTGACCAAGG ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC
651 TCACAAGACA TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT
701 GT (SEQ ID NO:160)

Ab-7 tungkjede:

Aminosyresekvens av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-7 HC:

1 EVQLQQSGPE LMKPGASVKM SCKASGYTFT DYNMHWMKQN QGKSLEWIGE
51 INPNSGGAGY NQQFKGKATL TVDKSSRTAY MELRSLTSED SAVYYCARLG
101 YVGNYEDWYF DVWGAGTTVT VSS*AKTTPPS VYPLAPGSAA QTNSMVTLGC*
151 LVKGYFPEPV TVTWNSGSLS SGVHTFPAVL QSDLYTLSSS VTVPSSTWPS
201 ETVTCNVAHP ASSTKVDKKI VPRDCGCKPC ICTVPEVSSV FIFPPKPKDV
251 LTITLTPKVT CVVVDISKDD PEVQFSWFVD DVEVHTAQTQ PREEQFNSTF
301 RSVSELPIMH QDWLNGKEFK CRVNSAAFPA PIEKTISKTK GRPKAPQVYT
351 IPPPKEQMAK DKVSLTCMIT DFFPEDITVE WQWNGQPAEN YKNTQPIMDT
401 DGSYFIYSKL NVQKSNWEAG NTFTCSVLHE GLHNHHTEKS LSHSPGK (SEQ ID NO:161)

Nukleinsyresekvens som koder for den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-7 HC:

1 GAGGTCCAGC TGCAACAGTC TGGACCTGAA CTAATGAAGC CTGGGGCTTC
51 AGTGAAGATG TCCTGCAAGG CTTCTGGATA CACATTCACT GACTACAACA
101 TGCACTGGAT GAAGCAGAAC CAAGGAAAGA GCCTAGAATG GATAGGAGAA
151 ATTAATCCTA ACAGTGGTGG TGCTGGCTAC AACCAGCAGT TCAAAGGCAA
201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCCTCCAG GACAGCCTAC ATGGAGCTCC
251 GCAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGATTGGGC
301 TACGTTGGTA ATTACGAGGA CTGGTACTTC GATGTCTGGG GCGCAGGGAC
351 CACGGTCACC GTCTCCTCAG CCAAAACGAC ACCCCCATCT GTCTATCCAC
401 TGGCCCCTGG ATCTGCTGCC CAAACTAACT CCATGGTGAC CCTGGGATGC
451 CTGGTCAAGG GCTATTTCCC TGAGCCAGTG ACAGTGACCT GGAACTCTGG
501 ATCCCTGTCC AGCGGTGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCCTG CAGTCTGACC
551 TCTACACTCT GAGCAGCTCA GTGACTGTCC CCTCCAGCAC CTGGCCCAGC
601 GAGACCGTCA CCTGCAACGT TGCCCACCCG GCCAGCAGCA CCAAGGTGGA
651 CAAGAAAATT GTGCCCAGGG ATTGTGGTTG TAAGCCTTGC ATATGTACAG
701 TCCCAGAAGT ATCATCTGTC TTCATCTTCC CCCCAAAGCC CAAGGATGTG
751 CTCACCATTA CTCTGACTCC TAAGGTCACG TGTGTTGTGG TAGACATCAG
801 CAAGGATGAT CCCGAGGTCC AGTTCAGCTG GTTTGTAGAT GATGTGGAGG
851 TGCACACAGC TCAGACGCAA CCCCGGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACTTTC
901 CGCTCAGTCA GTGAACTTCC CATCATGCAC CAGGACTGGC TCAATGGCAA
951 GGAGTTCAAA TGCAGGGTCA ACAGTGCAGC TTTCCCTGCC CCCATCGAGA
1001 AAACCATCTC CAAAACCAAA GGCAGACCGA AGGCTCCACA GGTGTACACC
1051 ATTCCACCTC CCAAGGAGCA GATGGCCAAG GATAAAGTCA GTCTGACCTG
1101 CATGATAACA GACTTCTTCC CTGAAGACAT TACTGTGGAG TGGCAGTGGA
1151 ATGGGCAGCC AGCGGAGAAC TACAAGAACA CTCAGCCCAT CATGGACACA
1201 GATGGCTCTT ACTTCATCTA CAGCAAGCTC AATGTGCAGA AGAGCAACTG
1251 GGAGGCAGGA AATACTTTCA CCTGCTCTGT GTTACATGAG GGCCTGCACA

1301 ACCACCATAC TGAGAAGAGC CTCTCCCACT CTCCTGGTAA A (SEQ ID NO:162)

Aminosyresekvens av Ab-7 HC inkludert signalpeptid:

1 MGWSWTFLFL LSGTAGVLSE VQLQQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYTFTD
51 YNMHWMKQNQ GKSLEWIGEI NPNSGGAGYN QQFKGKATLT VDKSSRTAYM
101 ELRSLTSEDS AVYYCARLGY VGNYEDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTTPPSV
151 YPLAPGSAAQ TNSMVTLGCL VKGYFPEPVT VTWNSGSLSS GVHTFPAVLQ
201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPSE TVTCNVAHPA SSTKVDKKIV PRDCGCKPCI
251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVTC VVVDISKDDP EVQFSWFVDD
301 VEVHTAQTQP REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAFPAP
351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVSLTCMITD FFPEDITVEW
401 QWNGQPAENY KNTQPIMDTD GSYFIYSKLN VQKSNWEAGN TFTCSVLHEG
451 LHNHHTEKSL SHSPGK (SEQ ID NO:163)

Nukleinsyresekvens av Ab-7 HC inkludert signalpeptidkodende sekvens:

1 ATGGGATGGA GCTGGACCTT TCTCTTCCTC CTGTCAGGAA CTGCAGGTGT
51 CCTCTCTGAG GTCCAGCTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTA ATGAAGCCTG
101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATACAC ATTCACTGAC
151 TACAACATGC ACTGGATGAA GCAGAACCAA GGAAAGAGCC TAGAATGGAT
201 AGGAGAAATT AATCCTAACA GTGGTGGTGC TGGCTACAAC CAGCAGTTCA
251 AAGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CCTCCAGGAC AGCCTACATG
301 GAGCTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG
351 ATTGGGCTAC GTTGGTAATT ACGAGGACTG GTACTTCGAT GTCTGGGGCG
401 CAGGGACCAC GGTCACCGTC TCCTCAGCCA AAACGACACC CCCATCTGTC
451 TATCCACTGG CCCCTGGATC TGCTGCCCAA ACTAACTCCA TGGTGACCCT
501 GGGATGCCTG GTCAAGGGCT ATTTCCCTGA GCCAGTGACA GTGACCTGGA
551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGC GGTGTGCACA CCTTCCCAGC TGTCCTGCAG
601 TCTGACCTCT ACACTCTGAG CAGCTCAGTG ACTGTCCCCT CCAGCACCTG
651 GCCCAGCGAG ACCGTCACCT GCAACGTTGC CCACCCGGCC AGCAGCACCA
701 AGGTGGACAA GAAAATTGTG CCCAGGGATT GTGGTTGTAA GCCTTGCATA
751 TGTACAGTCC CAGAAGTATC ATCTGTCTTC ATCTTCCCCC CAAAGCCCAA
801 GGATGTGCTC ACCATTACTC TGACTCCTAA GGTCACGTGT GTTGTGGTAG
851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT TGTAGATGAT
901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACCC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG
951 CACTTTCCGC TCAGTCAGTG AACTTCCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA
1001 ATGGCAAGGA GTTCAAATGC AGGGTCAACA GTGCAGCTTT CCCTGCCCCC
1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGC AGACCGAAGG CTCCACAGGT
1101 GTACACCATT CCACCTCCCA AGGAGCAGAT GGCCAAGGAT AAAGTCAGTC
1151 TGACCTGCAT GATAACAGAC TTCTTCCCTG AAGACATTAC TGTGGAGTGG
1201 CAGTGGAATG GGCAGCCAGC GGAGAACTAC AAGAACACTC AGCCCATCAT
1251 GGACACAGAT GGCTCTTACT TCATCTACAG CAAGCTCAAT GTGCAGAAGA
1301 GCAACTGGGA GGCAGGAAAT ACTTTCACCT GCTCTGTGTT ACATGAGGGC
1351 CTGCACAACC ACCATACTGA GAAGAGCCTC TCCCACTCTC CTGGTAAA
(SEQ ID NO:164)

Ab-8

Sekvensene av antistoff 8 (også referert til heri som Ab-8) LC og HC er som følger:

Ab-8 lettkjede:

Aminosyresekvensen av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-8 LC:

1 DIQMTQTTSS LSASLGDRVS ISCRASQDIS NYLNWYQQKP DGTFKLLIFY
51 TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG
101 GTKLEIK*RAD AAPTVSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI*
151 DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT
201 STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:165)

Nukleinsyresekvens som koder for den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-8 LC:

1 GATATCCAGA TGACACAGAC TACATCCTCC CTGTCTGCCT CTCTGGGAGA
51 CAGGGTCTCC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA AGACATTAGC AATTATTTAA
101 ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAACTT TTAAACTCCT TATCTTCTAC
151 ACATCAAGAT TACTCTCAGG AGTCCCATCA AGGTTCAGTG GCAGTGGGTC
201 TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTTACAA CCTGGAGCAA GAAGATTTTG
251 CCACTTACTT TTGCCAACAG GGAGATACGC TTCCGTACAC TTTCGGAGGG
301 GGGACCAAAC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA CTGTATCCAT
351 CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC TCAGTCGTGT
401 GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA GTGGAAGATT
451 GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA CTGATCAGGA
501 CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG TTGACCAAGG
551 ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC TCACAAGACA
601 TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT GTTAG (SEQ ID NO:166)

Aminosyresekvens av Ab-8 inkludert signalpeptid:

1 MMSSAQFLGL LLLCFQGTRC DIQMTQTTSS LSASLGDRVS ISCRASQDIS
51 NYLNWYQQKP DGTFKLLIFY TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ
101 EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG GTKLEIKRAD AAPTVSIFPP SSEQLTSGGA
151 SVVCFLNNFY PKDINVKWKI DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT
201 LTKDEYERHN SYTCEATHKT STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:167)

Nukleinsyresekvens av Ab-8 LC inkludert signalpeptidkodende sekvens:

1 ATGATGTCCT CTGCTCAGTT CCTTGGTCTC CTGTTGCTCT GTTTTCAAGG
51 TACCAGATGT GATATCCAGA TGACACAGAC TACATCCTCC CTGTCTGCCT
101 CTCTGGGAGA CAGGGTCTCC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA AGACATTAGC
151 AATTATTTAA ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAACTT TTAAACTCCT
201 TATCTTCTAC ACATCAAGAT TACTCTCAGG AGTCCCATCA AGGTTCAGTG
251 GCAGTGGGTC TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTTACAA CCTGGAGCAA
301 GAAGATTTTG CCACTTACTT TTGCCAACAG GGAGATACGC TTCCGTACAC
351 TTTCGGAGGG GGGACCAAAC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA
401 CTGTATCCAT CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC
451 TCAGTCGTGT GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA
501 GTGGAAGATT GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA
551 CTGATCAGGA CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG
601 TTGACCAAGG ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC
651 TCACAAGACA TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT
701 GTTAG (SEQ ID NO:168)

Ab-8 tungkjede

Aminosyresekvens av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-8 HC:

1 EVQLQQSGPE LMKPGASVKM SCKASGYTFT DYNMHWVKQN QGKTLDWIGE
51 INPNSGGAGY NQKFKGKATL TVDKSSTTAY MELRSLTSED SAVYYCARLG
101 YDDIYDDWYF DVWGAGTTVT VSS*AKTTPPS VYPLAPGSAA QTNSMVTLGC*
151 LVKGYFPEPV TVTWNSGSLS SGVHTFPAVL QSDLYTLSSS VTVPSSTWPS
201 ETVTCNVAHP ASSTKVDKKI VPRDCGCKPC ICTVPEVSSV FIFPPKPKDV
251 LTITLTPKVT CVVVDISKDD PEVQFSWFVD DVEVHTAQTQ PREEQFNSTF
301 RSVSELPIMH QDWLNGKEFK CRVNSAAFPA PIEKTISKTK GRPKAPQVYT
351 IPPPKEQMAK DKVSLTCMIT DFFPEDITVE WQWNGQPAEN YKNTQPIMDT
401 DGSYFIYSKL NVQKSNWEAG NTFTCSVLHE GLHNHHTEKS LSHSPGK (SEQ ID NO:169)

Nukleinsyresekvens som koder for den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-8 HC:

1 GAGGTCCAAC TGCAACAGTC TGGACCTGAA CTAATGAAGC CTGGGGCTTC
51 AGTGAAGATG TCCTGCAAGG CTTCTGGATA TACATTCACT GACTACAACA
101 TGCACTGGGT GAAGCAGAAC CAAGGAAAGA CCCTAGACTG GATAGGAGAA
151 ATTAATCCTA ACAGTGGTGG TGCTGGCTAC AACCAGAAGT TCAAGGGCAA
201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCCTCCAC CACAGCCTAC ATGGAGCTCC
251 GCAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGATTGGGC
301 TACGATGATA TCTACGACGA CTGGTACTTC GATGTCTGGG GCGCAGGGAC
351 CACGGTCACC GTCTCCTCAG CCAAAACGAC ACCCCCATCT GTCTATCCAC
401 TGGCCCCTGG ATCTGCTGCC CAAACTAACT CCATGGTGAC CCTGGGATGC
451 CTGGTCAAGG GCTATTTCCC TGAGCCAGTG ACAGTGACCT GGAACTCTGG
501 ATCCCTGTCC AGCGGTGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCCTG CAGTCTGACC
551 TCTACACTCT GAGCAGCTCA GTGACTGTCC CCTCCAGCAC CTGGCCCAGC
601 GAGACCGTCA CCTGCAACGT TGCCCACCCG GCCAGCAGCA CCAAGGTGGA
651 CAAGAAAATT GTGCCCAGGG ATTGTGGTTG TAAGCCTTGC ATATGTACAG
701 TCCCAGAAGT ATCATCTGTC TTCATCTTCC CCCCAAAGCC CAAGGATGTG
751 CTCACCATTA CTCTGACTCC TAAGGTCACG TGTGTTGTGG TAGACATCAG
801 CAAGGATGAT CCCGAGGTCC AGTTCAGCTG GTTTGTAGAT GATGTGGAGG
851 TGCACACAGC TCAGACGCAA CCCCGGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACTTTC
901 CGCTCAGTCA GTGAACTTCC CATCATGCAC CAGGACTGGC TCAATGGCAA
951 GGAGTTCAAA TGCAGGGTCA ACAGTGCAGC TTTCCCTGCC CCCATCGAGA
1001 AAACCATCTC CAAAACCAAA GGCAGACCGA AGGCTCCACA GGTGTACACC
1051 ATTCCACCTC CCAAGGAGCA GATGGCCAAG GATAAAGTCA GTCTGACCTG
1101 CATGATAACA GACTTCTTCC CTGAAGACAT TACTGTGGAG TGGCAGTGGA
1151 ATGGGCAGCC AGCGGAGAAC TACAAGAACA CTCAGCCCAT CATGGACACA
1201 GATGGCTCTT ACTTCATCTA CAGCAAGCTC AATGTGCAGA AGAGCAACTG
1251 GGAGGCAGGA AATACTTTCA CCTGCTCTGT GTTACATGAG GGCCTGCACA
1301 ACCACCATAC TGAGAAGAGC CTCTCCCACT CTCCTGGTAA ATGA (SEQ ID NO:170)

Aminosyresekvens av Ab-8 HC inkludert signalpeptid:

1 MGWSWTFLFL LSGTAGVLSE VQLQQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYTFTD
51 YNMHWVKQNQ GKTLDWIGEI NPNSGGAGYN QKFKGKATLT VDKSSTTAYM
101 ELRSLTSEDS AVYYCARLGY DDIYDDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTTPPSV
151 YPLAPGSAAQ TNSMVTLGCL VKGYFPEPVT VTWNSGSLSS GVHTFPAVLQ
201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPSE TVTCNVAHPA SSTKVDKKIV PRDCGCKPCI
251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVTC VVVDISKDDP EVQFSWFVDD
301 VEVHTAQTQP REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAFPAP
351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVSLTCMITD FFPEDITVEW
401 QWNGQPAENY KNTQPIMDTD GSYFIYSKLN VQKSNWEAGN TFTCSVLHEG
451 LHNHHTEKSL SHSPGK (SEQ ID NO:171)

Nukleinsyresekvens av Ab-8 HC inkludert signalpeptidkodende sekvens:

1 ATGGGATGGA GCTGGACCTT TCTCTTCCTC CTGTCAGGAA CTGCAGGTGT
51 CCTCTCTGAG GTCCAACTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTA ATGAAGCCTG
101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATATAC ATTCACTGAC
151 TACAACATGC ACTGGGTGAA GCAGAACCAA GGAAAGACCC TAGACTGGAT
201 AGGAGAAATT AATCCTAACA GTGGTGGTGC TGGCTACAAC CAGAAGTTCA
251 AGGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CCTCCACCAC AGCCTACATG
301 GAGCTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG
351 ATTGGGCTAC GATGATATCT ACGACGACTG GTACTTCGAT GTCTGGGGCG
401 CAGGGACCAC GGTCACCGTC TCCTCAGCCA AAACGACACC CCCATCTGTC
451 TATCCACTGG CCCCTGGATC TGCTGCCCAA ACTAACTCCA TGGTGACCCT
501 GGGATGCCTG GTCAAGGGCT ATTTCCCTGA GCCAGTGACA GTGACCTGGA
551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGC GGTGTGCACA CCTTCCCAGC TGTCCTGCAG
601 TCTGACCTCT ACACTCTGAG CAGCTCAGTG ACTGTCCCCT CCAGCACCTG
651 GCCCAGCGAG ACCGTCACCT GCAACGTTGC CCACCCGGCC AGCAGCACCA
701 AGGTGGACAA GAAAATTGTG CCCAGGGATT GTGGTTGTAA GCCTTGCATA
751 TGTACAGTCC CAGAAGTATC ATCTGTCTTC ATCTTCCCCC CAAAGCCCAA
801 GGATGTGCTC ACCATTACTC TGACTCCTAA GGTCACGTGT GTTGTGGTAG
851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT TGTAGATGAT
901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACCC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG
951 CACTTTCCGC TCAGTCAGTG AACTTCCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA
1001 ATGGCAAGGA GTTCAAATGC AGGGTCAACA GTGCAGCTTT CCCTGCCCCC
1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGC AGACCGAAGG CTCCACAGGT
1101 GTACACCATT CCACCTCCCA AGGAGCAGAT GGCCAAGGAT AAAGTCAGTC
1151 TGACCTGCAT GATAACAGAC TTCTTCCCTG AAGACATTAC TGTGGAGTGG
1201 CAGTGGAATG GGCAGCCAGC GGAGAACTAC AAGAACACTC AGCCCATCAT
1251 GGACACAGAT GGCTCTTACT TCATCTACAG CAAGCTCAAT GTGCAGAAGA
1301 GCAACTGGGA GGCAGGAAAT ACTTTCACCT GCTCTGTGTT ACATGAGGGC
1351 CTGCACAACC ACCATACTGA GAAGAGCCTC TCCCACTCTC CTGGTAAATG
1401 A (SEQ ID NO:172)

Ab-9

Sekvensene av antistoff 9 (også referert til heri som Ab-9) LC og HC er som følger:

Ab-9 lettkjede:

Aminosyresekvens av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-9 LC:

1 DIQMTQITSS LSASLGDRVS ISCRASQDIS NYLNWYQQKP DGTFKLLIFY
51 TSRLFSGVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG
101 GTKVEIK*RAD AAPTVSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI*
151 DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT
201 STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:173)

Nukleinsyresekvens som koder for den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-9 LC:

1 GATATCCAGA TGACACAGAT TACATCCTCC CTGTCTGCCT CTCTGGGAGA
51 CAGGGTCTCC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA AGACATTAGC AATTATTTAA
101 ATTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAACTT TTAAACTCCT TATCTTCTAC
151 ACATCAAGAT TATTTTCAGG AGTCCCATCA AGGTTCAGTG GCAGTGGGTC
201 TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTTACAA CCTGGAGCAA GAAGATTTTG
251 CCACTTACTT TTGCCAACAG GGAGATACGC TTCCGTACAC TTTCGGAGGG
301 GGGACCAAGG TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA CTGTATCCAT
351 CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC TCAGTCGTGT
401 GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA GTGGAAGATT
451 GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA CTGATCAGGA
501 CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG TTGACCAAGG
551 ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC TCACAAGACA
601 TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT GT (SEQ ID NO:174)

Aminosyresekvens av Ab-9 LC inkludert signalpeptid:

1 MMSSAQFLGL LLLCFQGTRC DIQMTQITSS LSASLGDRVS ISCRASQDIS
51 NYLNWYQQKP DGTFKLLIFY TSRLFSGVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ
101 EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG GTKVEIKRAD AAPTVSIFPP SSEQLTSGGA
151 SVVCFLNNFY PKDINVKWKI DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT
201 LTKDEYERHN SYTCEATHKT STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:175)

Nukleinsyresekvens av Ab-9 LC inkludert signalpeptidkodende sekvens:

1 ATGATGTCCT CTGCTCAGTT CCTTGGTCTC CTGTTGCTCT GTTTTCAAGG
51 TACCAGATGT GATATCCAGA TGACACAGAT TACATCCTCC CTGTCTGCCT
101 CTCTGGGAGA CAGGGTCTCC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA AGACATTAGC
151 AATTATTTAA ATTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAACTT TTAAACTCCT
201 TATCTTCTAC ACATCAAGAT TATTTTCAGG AGTCCCATCA AGGTTCAGTG
251 GCAGTGGGTC TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTTACAA CCTGGAGCAA
301 GAAGATTTTG CCACTTACTT TTGCCAACAG GGAGATACGC TTCCGTACAC
351 TTTCGGAGGG GGGACCAAGG TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA
401 CTGTATCCAT CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC
451 TCAGTCGTGT GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA
501 GTGGAAGATT GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA
551 CTGATCAGGA CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG
601 TTGACCAAGG ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC
651 TCACAAGACA TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT
701 GT (SEQ ID NO:176)

Ab-9 tungkjede:

Aminosyresekvens av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-9 HC:

1 EVQLQQSGPE LMKPGTSVKM SCKASGYTFT DYNMHWVKQT QGKTLEWIGE
51 INPNSGGAGY NQKFKGKATL TVDKSSTTAY MELRSLTSED SAVYYCAKLG
101 YDDIYDDWYF DVWGAGTTVT VSS*AKTTAPS VYPLAPVCGD TTGSSVTLGC*
151 LVKGYFPEPV TLTWNSGSLS SDVHTFPALL QSGLYTLSSS VTVTTWPSQT
201 ITCNVAHPAS STKVDKKIEP RGSPTHKPCP PCPAPNLLGG PSVFIFPPKI
251 KDVLMISLSP MVTCVVVDVS EDDPDVHVSW FVNNVEVHTA QTQTHREDYN
301 STIRVVSALP IQHQDWMSGK EFKCKVNNKA LPAPIERTIS KPKGPVRAPQ
351 VYVLPPPEEE MTKKQVTLTC MITDFMPEDI YVEWTNNGQT ELNYKNTEPV
401 LDSDGSYFMY SKLRVEKKNW VERNSYSCSV VHEGLHNHHT TKSFSRTPGK
(SEQ ID NO:177)

Nukleinsyresekvens som koder for den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-9 HC:

1 GAGGTCCAAC TGCAACAGTC TGGACCTGAA CTAATGAAGC CTGGGACTTC
51 AGTGAAGATG TCCTGCAAGG CTTCTGGATA TACATTCACT GACTACAACA
101 TGCACTGGGT GAAGCAGACC CAAGGAAAGA CCCTAGAGTG GATAGGAGAA
151 ATTAATCCTA ACAGTGGTGG TGCTGGCTAC AACCAGAAGT TCAAGGGCAA
201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCCTCCAC CACAGCCTAC ATGGAGCTCC
251 GCAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAAATTGGGC
301 TACGATGATA TCTACGACGA CTGGTATTTC GATGTCTGGG GCGCAGGGAC
351 CACGGTCACC GTCTCCTCAG CCAAAACAAC AGCCCCATCG GTCTATCCAC
401 TGGCCCCCTGT GTGTGGAGAT ACAACTGGCT CCTCGGTGAC TCTAGGATGC
451 CTGGTCAAGG GTTATTTCCC TGAGCCAGTG ACCTTGACCT GGAACTCTGG
501 ATCCCTGTCC AGTGATGTGC ACACCTTCCC AGCTCTCCTG CAGTCTGGCC
551 TCTACACCCT CAGCAGCTCA GTGACTGTAA CCACCTGGCC CAGCCAGACC
601 ATCACCTGCA ATGTGGCCCA CCCGGCAAGC AGCACCAAAG TGGACAAGAA
651 AATTGAGCCC AGAGGGTCCC CAACACATAA ACCCTGTCCT CCATGCCCAG
701 CTCCTAACCT CTTGGGTGGA CCATCCGTCT TCATCTTCCC TCCAAAGATC
751 AAGGATGTAC TCATGATCTC CCTGAGCCCC ATGGTCACGT GTGTGGTGGT
801 GGATGTGAGC GAGGATGACC CAGATGTCCA TGTCAGCTGG TTCGTGAACA
851 ACGTGGAAGT ACACACAGCT CAGACACAAA CCCATAGAGA GGATTACAAC
901 AGTACTATCC GGGTGGTCAG TGCCCTCCCC ATCCAGCACC AGGACTGGAT
951 GAGTGGCAAG GAGTTCAAAT GCAAGGTCAA CAACAAAGCC CTCCCAGCGC
1001 CCATCGAGAG AACCATCTCA AAACCCAAAG GGCCAGTAAG AGCTCCACAG
1051 GTATATGTCT TGCCTCCACC AGAAGAAGAG ATGACTAAGA AACAGGTCAC
1101 TCTGACCTGC ATGATCACAG ACTTCATGCC TGAAGACATT TACGTGGAGT
1151 GGACCAACAA CGGGCAAACA GAGCTAAACT ACAAGAACAC TGAACCAGTC
1201 CTGGACTCTG ATGGTTCTTA CTTCATGTAC AGCAAGCTGA GAGTGGAAAA
1251 GAAGAACTGG GTGGAAAGAA ATAGCTACTC CTGTTCAGTG GTCCACGAGG
1301 GTCTGCACAA TCACCACACG ACTAAGAGCT TCTCCCGGAC TCCGGGTAAA
(SEQ ID NO:178)

Aminosyresekvens av Ab-9 HC inkludert signalpeptid:

1 MGWSWTFLFL LSGTAGVLSE VQLQQSGPEL MKPGTSVKMS CKASGYTFTD
51 YNMHWVKQTQ GKTLEWIGEI NPNSGGAGYN QKFKGKATLT VDKSSTTAYM
101 ELRSLTSEDS AVYYCAKLGY DDIYDDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTTAPSV
151 YPLAPVCGDT TGSSVTLGCL VKGYFPEPVT LTWNSGSLSS DVHTFPALLQ
201 SGLYTLSSSV TVTTWPSQTI TCNVAHPASS TKVDKKIEPR GSPTHKPCPP
251 CPAPNLLGGP SVFIFPPKIK DVLMISLSPM VTCVVVDVSE DDPDVHVSWF
301 VNNVEVHTAQ TQTHREDYNS TIRVVSALPI QHQDWMSGKE FKCKVNNKAL
351 PAPIERTISK PKGPVRAPQV YVLPPPEEEM TKKQVTLTCM ITDFMPEDIY
401 VEWTNNGQTE LNYKNTEPVL DSDGSYFMYS KLRVEKKNWV ERNSYSCSVV
451 HEGLHNHHTT KSFSRTPGK (SEQ ID NO:179)

Nukleinsyresekvens av Ab-9 HC inkludert signalpeptidkodende sekvens:

1 ATGGGATGGA GCTGGACCTT TCTCTTCCTC CTGTCAGGAA CTGCAGGTGT
51 CCTCTCTGAG GTCCAACTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTA ATGAAGCCTG
101 GGACTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATATAC ATTCACTGAC
151 TACAACATGC ACTGGGTGAA GCAGACCCAA GGAAAGACCC TAGAGTGGAT
201 AGGAGAAATT AATCCTAACA GTGGTGGTGC TGGCTACAAC CAGAAGTTCA
251 AGGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CCTCCACCAC AGCCTACATG
301 GAGCTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAA
351 ATTGGGCTAC GATGATATCT ACGACGACTG GTATTTCGAT GTCTGGGGCG
401 CAGGGACCAC GGTCACCGTC TCCTCAGCCA AAACAACAGC CCCATCGGTC
451 TATCCACTGG CCCCTGTGTG TGGAGATACA ACTGGCTCCT CGGTGACTCT
501 AGGATGCCTG GTCAAGGGTT ATTTCCCTGA GCCAGTGACC TTGACCTGGA
551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGT GATGTGCACA CCTTCCCAGC TCTCCTGCAG
601 TCTGGCCTCT ACACCCTCAG CAGCTCAGTG ACTGTAACCA CCTGGCCCAG
651 CCAGACCATC ACCTGCAATG TGGCCCACCC GGCAAGCAGC ACCAAAGTGG
701 ACAAGAAAAT TGAGCCCAGA GGGTCCCCAA CACATAAACC CTGTCCTCCA
751 TGCCCAGCTC CTAACCTCTT GGGTGGACCA TCCGTCTTCA TCTTCCCTCC
801 AAAGATCAAG GATGTACTCA TGATCTCCCT GAGCCCCATG GTCACGTGTG
851 TGGTGGTGGA TGTGAGCGAG GATGACCCAG ATGTCCATGT CAGCTGGTTC
901 GTGAACAACG TGGAAGTACA CACAGCTCAG ACACAAACCC ATAGAGAGGA
951 TTACAACAGT ACTATCCGGG TGGTCAGTGC CCTCCCCATC CAGCACCAGG
1001 ACTGGATGAG TGGCAAGGAG TTCAAATGCA AGGTCAACAA CAAAGCCCTC
1051 CCAGCGCCCA TCGAGAGAAC CATCTCAAAA CCCAAAGGGC CAGTAAGAGC
1101 TCCACAGGTA TATGTCTTGC CTCCACCAGA AGAAGAGATG ACTAAGAAAC
1151 AGGTCACTCT GACCTGCATG ATCACAGACT TCATGCCTGA AGACATTTAC
1201 GTGGAGTGGA CCAACAACGG GCAAACAGAG CTAAACTACA AGAACACTGA
1251 ACCAGTCCTG GACTCTGATG GTTCTTACTT CATGTACAGC AAGCTGAGAG
1301 TGGAAAAGAA GAACTGGGTG GAAAGAAATA GCTACTCCTG TTCAGTGGTC
1351 CACGAGGGTC TGCACAATCA CCACACGACT AAGAGCTTCT CCCGGACTCC
1401 GGGTAAA (SEQ ID NO:180)

Ab-10

Sekvensene av antistoff 10 (også referert til heri som Ab-10) LC og HC er som følger:

Ab-10 lettkjede:

Aminosyresekvens av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-10 LC:

1 DIQMTQTTSS LSASLGDRVS ISCRASQDIS NYLNWYQQKP DGTFKLLIFY
51 TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG
101 GTKLEIK*RAD AAPTVSIFPL SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI*
151 DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT
201 STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:181)

Nukleinsyresekvens som koder for den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-10 LC:

1 GATATCCAGA TGACACAGAC TACATCCTCC CTGTCTGCCT CTCTGGGAGA
51 CAGGGTCTCC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA AGACATTAGC AATTATTTAA
101 ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAACTT TTAAACTCCT TATCTTCTAC
151 ACATCAAGAT TACTCTCAGG AGTCCCATCA AGGTTCAGTG GCAGTGGGTC
201 TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTTACAA CCTGGAGCAA GAAGATTTTG
251 CCACTTACTT TTGCCAACAG GGAGATACGC TTCCGTACAC TTTCGGAGGG
301 GGGACCAAAC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA CTGTATCCAT
351 CTTCCCACTA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC TCAGTCGTGT
401 GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA GTGGAAGATT
451 GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA CTGATCAGGA
501 CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG TTGACCAAGG
551 ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC TCACAAGACA
601 TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT GTTAG (SEQ ID NO:182)

Aminosyresekvens av Ab-10 LC inkludert signalpeptid:

1 MMSSAQFLGL LLLCFQGTRC DIQMTQTTSS LSASLGDRVS ISCRASQDIS
51 NYLNWYQQKP DGTFKLLIFY TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ
101 EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG GTKLEIKRAD AAPTVSIFPL SSEQLTSGGA
151 SVVCFLNNFY PKDINVKWKI DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT
201 LTKDEYERHN SYTCEATHKT STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:183)

Nukleinsyresekvens av Ab-10 LC inkludert signalpeptidkodende sekvens:

1 ATGATGTCCT CTGCTCAGTT CCTTGGTCTC CTGTTGCTCT GTTTTCAAGG
51 TACCAGATGT GATATCCAGA TGACACAGAC TACATCCTCC CTGTCTGCCT
101 CTCTGGGAGA CAGGGTCTCC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA AGACATTAGC
151 AATTATTTAA ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAACTT TTAAACTCCT
201 TATCTTCTAC ACATCAAGAT TACTCTCAGG AGTCCCATCA AGGTTCAGTG
251 GCAGTGGGTC TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTTACAA CCTGGAGCAA
301 GAAGATTTTG CCACTTACTT TTGCCAACAG GGAGATACGC TTCCGTACAC
351 TTTCGGAGGG GGGACCAAAC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA
401 CTGTATCCAT CTTCCCACTA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC
451 TCAGTCGTGT GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA
501 GTGGAAGATT GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA
551 CTGATCAGGA CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG
601 TTGACCAAGG ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC
651 TCACAAGACA TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT
701 GTTAG (SEQ ID NO:184)

Ab-10 tungkjede:

Aminosyresekvens av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-10 HC:

1 EVQLQQSGPE LMKPGASVKM SCKASGYTFT DYNMHWVKQN QGKTLEWIGE
51 INPNSGGAGY NQKFKGKATL TVDKSSTTAY MELRSLTSED SAVYYCAREG
101 YDDIYDDWYF DVWGAGTTVT VSS*AKTTPPS VYPLAPGSAA QTNSMVTLGC*
151 LVKGYFPEPV TVTWNSGSLS SGVHTFPAVL QSDLYTLSSS VTVPSSTWPS
201 ETVTCNVAHP ASSTKVDKKI VPRDCGCKPC ICTVPEVSSV FIFPPKPKDV
251 LTITLTPKVT CVVVDISKDD PEVQFSWFVD DVEVHTAQTQ PREEQFNSTF
301 RSVSELPIMH QDWLNGKEFK CRVNSAAFPA PIEKTISKTK GRPKAPQVYT
351 IPPPKEQMAK DKVSLTCMIT DFFPEDITVE WQWNGQPAEN YKNTQPIMDT
401 DGSYFIYSKL NVQKSNWEAG NTFTCSVLHE GLHNHHTEKS LSHSPGK (SEQ ID NO:185)

Nukleinsyresekvens som koder for den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-10 HC:

1 GAGGTCCAAC TGCAACAGTC TGGACCTGAA CTAATGAAGC CTGGGGCTTC
51 AGTGAAGATG TCCTGCAAGG CTTCTGGATA TACATTCACT GACTACAACA
101 TGCACTGGGT GAAGCAGAAC CAAGGAAAGA CCCTAGAATG GATAGGAGAA
151 ATTAATCCTA ACAGTGGTGG TGCTGGCTAC AACCAGAAGT TCAAGGGCAA
201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCCTCCAC CACAGCCTAC ATGGAGCTCC
251 GCAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGATTGGGC
301 TACGATGATA TCTACGACGA CTGGTACTTC GATGTCTGGG GCGCAGGGAC
351 CACGGTCACC GTCTCCTCAG CCAAAACGAC ACCCCCATCT GTCTATCCAC
401 TGGCCCCCTGG ATCTGCTGCC CAAACTAACT CCATGGTGAC CCTGGGATGC
451 CTGGTCAAGG GCTATTTCCC TGAGCCAGTG ACAGTGACCT GGAACTCTGG
501 ATCCCTGTCC AGCGGTGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCCTG CAGTCTGACC
551 TCTACACTCT GAGCAGCTCA GTGACTGTCC CCTCCAGCAC CTGGCCCAGC
601 GAGACCGTCA CCTGCAACGT TGCCCACCCG GCCAGCAGCA CCAAGGTGGA
651 CAAGAAAATT GTGCCCAGGG ATTGTGGTTG TAAGCCTTGC ATATGTACAG
701 TCCCAGAAGT ATCATCTGTC TTCATCTTCC CCCCAAAGCC CAAGGATGTG
751 CTCACCATTA CTCTGACTCC TAAGGTCACG TGTGTTGTGG TAGACATCAG
801 CAAGGATGAT CCCGAGGTCC AGTTCAGCTG GTTTGTAGAT GATGTGGAGG
851 TGCACACAGC TCAGACGCAA CCCCGGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACTTTC
901 CGCTCAGTCA GTGAACTTCC CATCATGCAC CAGGACTGGC TCAATGGCAA
951 GGAGTTCAAA TGCAGGGTCA ACAGTGCAGC TTTCCCTGCC CCCATCGAGA
1001 AAACCATCTC CAAAACCAAA GGCAGACCGA AGGCTCCACA GGTGTACACC
1051 ATTCCACCTC CCAAGGAGCA GATGGCCAAG GATAAAGTCA GTCTGACCTG
1101 CATGATAACA GACTTCTTCC CTGAAGACAT TACTGTGGAG TGGCAGTGGA
1151 ATGGGCAGCC AGCGGAGAAC TACAAGAACA CTCAGCCCAT CATGGACACA
1201 GATGGCTCTT ACTTCATCTA CAGCAAGCTC AATGTGCAGA AGAGCAACTG
1251 GGAGGCAGGA AATACTTTCA CCTGCTCTGT GTTACATGAG GGCCTGCACA
1301 ACCACCATAC TGAGAAGAGC CTCTCCCACT CTCCTGGTAA ATGA (SEQ ID NO:186)

Aminosyresekvens av Ab-10 HC inkludert signalpeptid:

1 MGWSWTFLFL LSGTAGVLSE VQLQQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYTFTD
51 YNMHWVKQNQ GKTLEWIGEI NPNSGGAGYN QKFKGKATLT VDKSSTTAYM
101 ELRSLTSEDS AVYYCARLGY DDIYDDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTTPPSV
151 YPLAPGSAAQ TNSMVTLGCL VKGYFPEPVT VTWNSGSLSS GVHTFPAVLQ
201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPSE TVTCNVAHPA SSTKVDKKIV PRDCGCKPCI
251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVTC VVVDISKDDP EVQFSWFVDD
301 VEVHTAQTQP REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAFPAP
351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVSLTCMITD FFPEDITVEW
401 QWNGQPAENY KNTQPIMDTD GSYFIYSKLN VQKSNWEAGN TFTCSVLHEG
451 LHNHHTEKSL SHSPGK (SEQ ID NO:187)

Nukleinsyresekvens av Ab-10 HC inkludert signalpeptidkodende sekvens:

1 ATGGGATGGA GCTGGACCTT TCTCTTCCTC CTGTCAGGAA CTGCAGGTGT
51 CCTCTCTGAG GTCCAACTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTA ATGAAGCCTG
101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATATAC ATTCACTGAC
151 TACAACATGC ACTGGGTGAA GCAGAACCAA GGAAAGACCC TAGAATGGAT
201 AGGAGAAATT AATCCTAACA GTGGTGGTGC TGGCTACAAC CAGAAGTTCA
251 AGGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CCTCCACCAC AGCCTACATG
301 GAGCTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG
351 ATTGGGCTAC GATGATATCT ACGACGACTG GTACTTCGAT GTCTGGGGCG
401 CAGGGACCAC GGTCACCGTC TCCTCAGCCA AAACGACACC CCCATCTGTC
451 TATCCACTGG CCCCTGGATC TGCTGCCCAA ACTAACTCCA TGGTGACCCT
501 GGGATGCCTG GTCAAGGGCT ATTTCCCTGA GCCAGTGACA GTGACCTGGA
551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGC GGTGTGCACA CCTTCCCAGC TGTCCTGCAG
601 TCTGACCTCT ACACTCTGAG CAGCTCAGTG ACTGTCCCCT CCAGCACCTG
651 GCCCAGCGAG ACCGTCACCT GCAACGTTGC CCACCCGGCC AGCAGCACCA
701 AGGTGGACAA GAAAATTGTG CCCAGGGATT GTGGTTGTAA GCCTTGCATA
751 TGTACAGTCC CAGAAGTATC ATCTGTCTTC ATCTTCCCCC CAAAGCCCAA
801 GGATGTGCTC ACCATTACTC TGACTCCTAA GGTCACGTGT GTTGTGGTAG
851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT TGTAGATGAT
901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACCC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG
951 CACTTTCCGC TCAGTCAGTG AACTTCCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA
1001 ATGGCAAGGA GTTCAAATGC AGGGTCAACA GTGCAGCTTT CCCTGCCCCC
1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGC AGACCGAAGG CTCCACAGGT
1101 GTACACCATT CCACCTCCCA AGGAGCAGAT GGCCAAGGAT AAAGTCAGTC
1151 TGACCTGCAT GATAACAGAC TTCTTCCCTG AAGACATTAC TGTGGAGTGG
1201 CAGTGGAATG GGCAGCCAGC GGAGAACTAC AAGAACACTC AGCCCATCAT
1251 GGACACAGAT GGCTCTTACT TCATCTACAG CAAGCTCAAT GTGCAGAAGA
1301 GCAACTGGGA GGCAGGAAAT ACTTTCACCT GCTCTGTGTT ACATGAGGGC
1351 CTGCACAACC ACCATACTGA GAAGAGCCTC TCCCACTCTC CTGGTAAATG
1401 A (SEQ ID NO:188)

Ab-11

Sekvensene av antistoff 11 (også referert til heri som Ab-11) LC og HC er som følger:

Ab-11 lettkjede:

Aminosyresekvens av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-11 LC:

1 QIVLSQSPAF LSVSPGDKVT MTCRASSSIS YIHWFQQKPG SSPRSWIYAT
51 SNLASGVPGR FSGSGSGTSY SLTISRVEAE DAATYYCQQW SSDPLTFGAG
101 TKLELK*RADA APTVSIFPPS SEQLTSGGAS VVCFLNNFYP KDINVKWKID*
151 GSERQNGVLN SWTDQDSKDS TYSMSSTLTL TKDEYERHNS YTCEATHKTS
201 TSPIVKSFNR NEC (SEQ ID NO:189)

Nukleinsyresekvens som koder for den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-11 LC:

1 CAAATTGTTC TCTCCCAGTC TCCAGCATTC CTGTCTGTAT CTCCAGGGGA
51 TAAGGTCACA ATGACTTGCA GGGCCAGCTC AAGTATAAGT TACATACACT
101 GGTTTCAGCA GAAGCCAGGA TCCTCCCCCA GATCCTGGAT TTATGCCACA
151 TCCAACCTGG CTTCTGGAGT CCCTGGTCGC TTCAGTGGCA GTGGGTCTGG
201 GACCTCTTAC TCTCTCACAA TCAGCAGAGT GGAGGCTGAG GATGCTGCCA
251 CTTATTACTG CCAGCAGTGG AGTAGTGACC CACTCACGTT CGGTGCTGGG
301 ACCAAGCTGG AGCTGAAACG GGCTGATGCT GCACCAACTG TATCCATCTT
351 CCCACCATCC AGTGAGCAGT TAACATCTGG AGGTGCCTCA GTCGTGTGCT
401 TCTTGAACAA CTTCTACCCC AAAGACATCA ATGTCAAGTG GAAGATTGAT
451 GGCAGTGAAC GACAAAATGG CGTCCTGAAC AGTTGGACTG ATCAGGACAG
501 CAAAGACAGC ACCTACAGCA TGAGCAGCAC CCTCACGTTG ACCAAGGACG
551 AGTATGAACG ACATAACAGC TATACCTGTG AGGCCACTCA CAAGACATCA
601 ACTTCACCCA TTGTCAAGAG CTTCAACAGG AATGAGTGTT AG (SEQ ID NO:190)

Aminosyresekvens av Ab-11 LC inkludert signalpeptid:

1 MDFQVQIFSF LLISASVIMS RGQIVLSQSP AFLSVSPGDK VTMTCRASSS
51 ISYIHWFQQK PGSSPRSWIY ATSNLASGVP GRFSGSGSGT SYSLTISRVE
101 AEDAATYYCQ QWSSDPLTFG AGTKLELKRA DAAPTVSIFP PSSEQLTSGG
151 ASVVCFLNNF YPKDINVKWK IDGSERQNGV LNSWTDQDSK DSTYSMSSTL
201 TLTKDEYERH NSYTCEATHK TSTSPIVKSF NRNEC (SEQ ID NO:191)

Nukleinsyresekvens av Ab-11 LC inkludert signalpeptidkodende sekvens:

1 ATGGATTTTC AAGTGCAGAT TTTCAGCTTC CTGCTAATCA GTGCTTCAGT
51 CATAATGTCC AGAGGACAAA TTGTTCTCTC CCAGTCTCCA GCATTCCTGT
101 CTGTATCTCC AGGGGATAAG GTCACAATGA CTTGCAGGGC CAGCTCAAGT
151 ATAAGTTACA TACACTGGTT TCAGCAGAAG CCAGGATCCT CCCCCAGATC
201 CTGGATTTAT GCCACATCCA ACCTGGCTTC TGGAGTCCCT GGTCGCTTCA
251 GTGGCAGTGG GTCTGGGACC TCTTACTCTC TCACAATCAG CAGAGTGGAG
301 GCTGAGGATG CTGCCACTTA TTACTGCCAG CAGTGGAGTA GTGACCCACT
351 CACGTTCGGT GCTGGGACCA AGCTGGAGCT GAAACGGGCT GATGCTGCAC
401 CAACTGTATC CATCTTCCCA CCATCCAGTG AGCAGTTAAC ATCTGGAGGT
451 GCCTCAGTCG TGTGCTTCTT GAACAACTTC TACCCCAAAG ACATCAATGT
501 CAAGTGGAAG ATTGATGGCA GTGAACGACA AAATGGCGTC CTGAACAGTT
551 GGACTGATCA GGACAGCAAA GACAGCACCT ACAGCATGAG CAGCACCCTC
601 ACGTTGACCA AGGACGAGTA TGAACGACAT AACAGCTATA CCTGTGAGGC
651 CACTCACAAG ACATCAACTT CACCCATTGT CAAGAGCTTC AACAGGAATG
701 AGTGTTAG (SEQ ID NO:192)

Ab-11 tungkjede:

Aminosyresekvens av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-11 HC:

1 EVQLQQSGAD LVQPGASVKV SCTASGFDIK DYYIHWMKQR PDQGLEWIGR
51 VDPDNGETEF APKFPGKATF TTDTSSNTAY LQLRGLTSED TAIYYCGRED
101 YDGTYTWFPY WGQGTLVTVS *AAKTTPPSVY PLAPGSAAQT NSMVTLGCLV*
151 KGYFPEPVTV TWNSGSLSSG VHTFPAVLQS DLYTLSSSVT VPSSTWPSET
201 VTCNVAHPAS STKVDKKIVP RDCGCKPCIC TVPEVSSVFI FPPKPKDVLT
251 ITLTPKVTCV VVDISKDDPE VQFSWFVDDV EVHTAQTQPR EEQFNSTFRS
301 VSELPIMHQD WLNGKEFKCR VNSAAFPAPI EKTISKTKGR PKAPQVYTIP
351 PPKEQMAKDK VSLTCMITDF FPEDITVEWQ WNGQPAENYK NTQPIMDTDG
401 SYFIYSKLNV QKSNWEAGNT FTCSVLHEGL HNHHTEKSLS HSPGK (SEQ ID NO:193)

Nukleinsyresekvens som koder for den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-11 HC:

1 GAAGTTCAGC TGCAACAGTC TGGGGCAGAC CTTGTGCAGC CAGGGGCCTC
51 AGTCAAGGTG TCCTGCACAG CTTCTGGCTT CGACATTAAG GACTACTATA
101 TACACTGGAT GAAACAGAGG CCTGACCAGG GCCTGGAGTG GATTGGAAGG
151 GTTGATCCTG ACAATGGTGA GACTGAATTT GCCCCGAAGT TCCCGGGCAA
201 GGCCACTTTT ACAACAGACA CATCCTCCAA CACAGCCTAC CTACAACTCA
251 GAGGCCTGAC ATCTGAGGAC ACTGCCATCT ATTACTGTGG GAGAGAAGAC
301 TACGATGGTA CCTACACCTG GTTTCCTTAT TGGGGCCAAG GGACTCTGGT
351 CACTGTCTCT GCAGCCAAAA CGACACCCCC ATCTGTCTAT CCACTGGCCC
401 CTGGATCTGC TGCCCAAACT AACTCCATGG TGACCCTGGG ATGCCTGGTC
451 AAGGGCTATT TCCCTGAGCC AGTGACAGTG ACCTGGAACT CTGGATCCCT
501 GTCCAGCGGT GTGCACACCT TCCCAGCTGT CCTGCAGTCT GACCTCTACA
551 CTCTGAGCAG CTCAGTGACT GTCCCCTCCA GCACCTGGCC CAGCGAGACC

601 GTCACCTGCA ACGTTGCCCA CCCGGCCAGC AGCACCAAGG TGGACAAGAA
651 AATTGTGCCC AGGGATTGTG GTTGTAAGCC TTGCATATGT ACAGTCCCAG
701 AAGTATCATC TGTCTTCATC TTCCCCCCAA AGCCCAAGGA TGTGCTCACC
751 ATTACTCTGA CTCCTAAGGT CACGTGTGTT GTGGTAGACA TCAGCAAGGA
801 TGATCCCGAG GTCCAGTTCA GCTGGTTTGT AGATGATGTG GAGGTGCACA
851 CAGCTCAGAC GCAACCCCGG GAGGAGCAGT TCAACAGCAC TTTCCGCTCA
901 GTCAGTGAAC TTCCCATCAT GCACCAGGAC TGGCTCAATG GCAAGGAGTT
951 CAAATGCAGG GTCAACAGTG CAGCTTTCCC TGCCCCCATC GAGAAAACCA
1001 TCTCCAAAAC CAAAGGCAGA CCGAAGGCTC CACAGGTGTA CACCATTCCA
1051 CCTCCCAAGG AGCAGATGGC CAAGGATAAA GTCAGTCTGA CCTGCATGAT
1101 AACAGACTTC TTCCCTGAAG ACATTACTGT GGAGTGGCAG TGGAATGGGC
1151 AGCCAGCGGA GAACTACAAG AACACTCAGC CCATCATGGA CACAGATGGC
1201 TCTTACTTCA TCTACAGCAA GCTCAATGTG CAGAAGAGCA ACTGGGAGGC
1251 AGGAAATACT TTCACCTGCT CTGTGTTACA TGAGGGCCTG CACAACCACC
1301 ATACTGAGAA GAGCCTCTCC CACTCTCCTG GTAAATGA (SEQ ID NO:194)

Aminosyresekvens av Ab-11 HC inkludert signalpeptid:

1 MKCSWVIFFL MAVVTGVNSE VQLQQSGADL VQPGASVKVS CTASGFDIKD
51 YYIHWMKQRP DQGLEWIGRV DPDNGETEFA PKFPGKATFT TDTSSNTAYL
101 QLRGLTSEDT AIYYCGREDY DGTYTWFPYW GQGTLVTVSA AKTTPPSVYP
151 LAPGSAAQTN SMVTLGCLVK GYFPEPVTVT WNSGSLSSGV HTFPAVLQSD
201 LYTLSSSVTV PSSTWPSETV TCNVAHPASS TKVDKKIVPR DCGCKPCICT
251 VPEVSSVFIF PPKPKDVLTI TLTPKVTCVV VDISKDDPEV QFSWFVDDVE
301 VHTAQTQPRE EQFNSTFRSV SELPIMHQDW LNGKEFKCRV NSAAFPAPIE
351 KTISKTKGRP KAPQVYTIPP PKEQMAKDKV SLTCMITDFF PEDITVEWQW
401 NGQPAENYKN TQPIMDTDGS YFIYSKLNVQ KSNWEAGNTF TCSVLHEGLH
451 NHHTEKSLSH SPGK (SEQ ID NO:195)

Nukleinsyresekvens av Ab-11 HC inkludert signalpeptidkodende sekvens:

1 ATGAAATGCA GCTGGGTCAT CTTCTTCCTG ATGGCAGTGG TTACAGGGGT
51 CAATTCAGAA GTTCAGCTGC AACAGTCTGG GGCAGACCTT GTGCAGCCAG
101 GGGCCTCAGT CAAGGTGTCC TGCACAGCTT CTGGCTTCGA CATTAAGGAC
151 TACTATATAC ACTGGATGAA ACAGAGGCCT GACCAGGGCC TGGAGTGGAT
201 TGGAAGGGTT GATCCTGACA ATGGTGAGAC TGAATTTGCC CCGAAGTTCC
251 CGGGCAAGGC CACTTTTACA ACAGACACAT CCTCCAACAC AGCCTACCTA
301 CAACTCAGAG GCCTGACATC TGAGGACACT GCCATCTATT ACTGTGGGAG
351 AGAAGACTAC GATGGTACCT ACACCTGGTT TCCTTATTGG GGCCAAGGGA
401 CTCTGGTCAC TGTCTCTGCA GCCAAAACGA CACCCCCATC TGTCTATCCA
451 CTGGCCCCTG GATCTGCTGC CCAAACTAAC TCCATGGTGA CCCTGGGATG
501 CCTGGTCAAG GGCTATTTCC CTGAGCCAGT GACAGTGACC TGGAACTCTG
551 GATCCCTGTC CAGCGGTGTG CACACCTTCC CAGCTGTCCT GCAGTCTGAC
601 CTCTACACTC TGAGCAGCTC AGTGACTGTC CCCTCCAGCA CCTGGCCCAG
651 CGAGACCGTC ACCTGCAACG TTGCCCACCC GGCCAGCAGC ACCAAGGTGG
701 ACAAGAAAAT TGTGCCCAGG GATTGTGGTT GTAAGCCTTG CATATGTACA
751 GTCCCAGAAG TATCATCTGT CTTCATCTTC CCCCCAAAGC CCAAGGATGT
801 GCTCACCATT ACTCTGACTC CTAAGGTCAC GTGTGTTGTG GTAGACATCA
851 GCAAGGATGA TCCCGAGGTC CAGTTCAGCT GGTTTGTAGA TGATGTGGAG
901 GTGCACACAG CTCAGACGCA ACCCCGGGAG GAGCAGTTCA ACAGCACTTT
951 CCGCTCAGTC AGTGAACTTC CCATCATGCA CCAGGACTGG CTCAATGGCA
1001 AGGAGTTCAA ATGCAGGGTC AACAGTGCAG CTTTCCCTGC CCCCATCGAG

1051 AAAACCATCT CCAAAACCAA AGGCAGACCG AAGGCTCCAC AGGTGTACAC
1101 CATTCCACCT CCCAAGGAGC AGATGGCCAA GGATAAAGTC AGTCTGACCT
1151 GCATGATAAC AGACTTCTTC CCTGAAGACA TTACTGTGGA GTGGCAGTGG
1201 AATGGGCAGC CAGCGGAGAA CTACAAGAAC ACTCAGCCCA TCATGGACAC
1251 AGATGGCTCT TACTTCATCT ACAGCAAGCT CAATGTGCAG AAGAGCAACT
1301 GGGAGGCAGG AAATACTTTC ACCTGCTCTG TGTTACATGA GGGCCTGCAC
1351 AACCACCATA CTGAGAAGAG CCTCTCCCAC TCTCCTGGTA AATGA (SEQ ID NO:196)

Ab-12

Sekvensene av antistoff 12 (også referert til heri som Ab-12) LC og HC er som følger:

Ab-12 lettkjede:

Aminosyresekvens av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-12 LC:

1 DLQMTQTTSS LSASLGDRVT ISCRASQDIS NYLNWYQQKP DGTVKLLIFY
51 TSTLQSGVPS RFSGSGSGTN YSLTITNLEQ DDAATYFCQQ GDTLPYTFGG
101 GTKLEIK*RAD AAPTVSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI*
151 DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT
201 STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:197)

Nukleinsyresekvens som koder for den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-12 LC:

1 GATCTCCAGA TGACACAGAC TACTTCCTCC CTGTCTGCCT CTCTGGGAGA
51 CAGAGTCACC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA GGACATTAGC AATTATTTAA
101 ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAACTG TTAAGCTCCT GATCTTCTAC
151 ACATCAACAT TACAGTCAGG AGTCCCATCG AGGTTCAGTG GCAGTGGGTC
201 TGGAACAAAT TATTCTCTCA CCATTACCAA CCTGGAGCAA GATGATGCTG
251 CCACTTACTT TTGCCAACAG GGTGATACGC TTCCGTACAC GTTCGGAGGG
301 GGGACCAAGC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA CTGTATCCAT
351 CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC TCAGTCGTGT
401 GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA GTGGAAGATT
451 GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA CTGATCAGGA
501 CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG TTGACCAAGG
551 ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC TCACAAGACA
601 TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT GTTAG (SEQ ID NO:198)

Aminosyresekvens av Ab-12 LC inkludert signalpeptid:

1 MMSSAQFLGL LLLCFQGSRC DLQMTQTTSS LSASLGDRVT ISCRASQDIS
51 NYLNWYQQKP DGTVKLLIFY TSTLQSGVPS RFSGSGSGTN YSLTITNLEQ
101 DDAATYFCQQ GDTLPYTFGG GTKLEIKRAD AAPTVSIFPP SSEQLTSGGA
151 SVVCFLNNFY PKDINVKWKI DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT
201 LTKDEYERHN SYTCEATHKT STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:199)

Nukleinsyresekvens av Ab-12 LC inkludert signalpeptidkodende sekvens:

1 ATGATGTCCT CTGCTCAGTT CCTTGGTCTC CTGTTGCTCT GTTTTCAAGG
51 TTCCAGATGT GATCTCCAGA TGACACAGAC TACTTCCTCC CTGTCTGCCT
101 CTCTGGGAGA CAGAGTCACC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA GGACATTAGC
151 AATTATTTAA ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAACTG TTAAGCTCCT
201 GATCTTCTAC ACATCAACAT TACAGTCAGG AGTCCCATCG AGGTTCAGTG
251 GCAGTGGGTC TGGAACAAAT TATTCTCTCA CCATTACCAA CCTGGAGCAA
301 GATGATGCTG CCACTTACTT TTGCCAACAG GGTGATACGC TTCCGTACAC
351 GTTCGGAGGG GGGACCAAGC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA
401 CTGTATCCAT CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC
451 TCAGTCGTGT GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA
501 GTGGAAGATT GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA
551 CTGATCAGGA CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG
601 TTGACCAAGG ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC
651 TCACAAGACA TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT
701 GTTAG (SEQ ID NO:200)

Ab-12 tungkjede:

Aminosyresekvens av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-12 HC:

1 EVQLQQSGPE LMKPGASVKM SCKASGYTFT DYNMHWMKQN QGKSLEWIGE
51 INPNSGGSGY NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MELRSLTSED SAVYYCARLG
101 YYGNYEDWYF DVWGAGTTVT VSS*AKTTPPS VYPLAPGSAA QTNSMVTLGC*
151 LVKGYFPEPV TVTWNSGSLS SGVHTFPAVL QSDLYTLSSS VTVPSSTWPS
201 ETVTCNVAHP ASSTKVDKKI VPRDCGCKPC ICTVPEVSSV FIFPPKPKDV
251 LTITLTPKVT CVVVDISKDD PEVQFSWFVD DVEVHTAQTQ PREEQFNSTF
301 RSVSELPIMH QDWLNGKEFK CRVNSAAFPA PIEKTISKTK GRPKAPQVYT
351 IPPPKEQMAK DKVSLTCMIT DFFPEDITVE WQWNGQPAEN YKNTQPIMDT
401 DGSYFIYSKL NVQKSNWEAG NTFTCSVLHE GLHNHHTEKS LSHSPGK (SEQ ID NO:201)

Nukleinsyresekvens som koder for den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-12 HC:

1 GAGGTCCAGT TGCAACAGTC TGGACCTGAA CTAATGAAGC CTGGGGCTTC
51 AGTGAAGATG TCCTGCAAGG CTTCTGGATA CACATTCACT GACTACAACA
101 TGCACTGGAT GAAGCAGAAC CAAGGAAAGA GCCTAGAGTG GATAGGAGAG
151 ATTAATCCTA ACAGTGGTGG TTCTGGTTAC AACCAGAAGT TCAAAGGCAA
201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCCTCCAG CACAGCCTAC ATGGAGCTCC
251 GCAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGATTGGGC
301 TACTATGGTA ACTACGAGGA CTGGTATTTC GATGTCTGGG GCGCAGGGAC
351 CACGGTCACC GTCTCCTCTG CCAAAACGAC ACCCCCATCT GTCTATCCAC
401 TGGCCCCTGG ATCTGCTGCC CAAACTAACT CCATGGTGAC CCTGGGATGC
451 CTGGTCAAGG GCTATTTCCC TGAGCCAGTG ACAGTGACCT GGAACTCTGG
501 ATCCCTGTCC AGCGGTGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCCTG CAGTCTGACC
551 TCTACACTCT GAGCAGCTCA GTGACTGTCC CCTCCAGCAC CTGGCCCAGC
601 GAGACCGTCA CCTGCAACGT TGCCCACCCG GCCAGCAGCA CCAAGGTGGA
651 CAAGAAAATT GTGCCCAGGG ATTGTGGTTG TAAGCCTTGC ATATGTACAG
701 TCCCAGAAGT ATCATCTGTC TTCATCTTCC CCCCAAAGCC CAAGGATGTG
751 CTCACCATTA CTCTGACTCC TAAGGTCACG TGTGTTGTGG TAGACATCAG
801 CAAGGATGAT CCCGAGGTCC AGTTCAGCTG GTTTGTAGAT GATGTGGAGG
851 TGCACACAGC TCAGACGCAA CCCCGGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACTTTC
901 CGCTCAGTCA GTGAACTTCC CATCATGCAC CAGGACTGGC TCAATGGCAA
951 GGAGTTCAAA TGCAGGGTCA ACAGTGCAGC TTTCCCTGCC CCCATCGAGA
1001 AAACCATCTC CAAAACCAAA GGCAGACCGA AGGCTCCACA GGTGTACACC
1051 ATTCCACCTC CCAAGGAGCA GATGGCCAAG GATAAAGTCA GTCTGACCTG
1101 CATGATAACA GACTTCTTCC CTGAAGACAT TACTGTGGAG TGGCAGTGGA
1151 ATGGGCAGCC AGCGGAGAAC TACAAGAACA CTCAGCCCAT CATGGACACA
1201 GATGGCTCTT ACTTCATCTA CAGCAAGCTC AATGTGCAGA AGAGCAACTG
1251 GGAGGCAGGA AATACTTTCA CCTGCTCTGT GTTACATGAG GGCCTGCACA
1301 ACCACCATAC TGAGAAGAGC CTCTCCCACT CTCCTGGTAA ATGA (SEQ ID NO:202)

Aminosyresekvens av Ab-12 HC inkludert signalpeptid:

1 MGWSWTFLFL LSGTSGVLSE VQLQQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYTFTD
51 YNMHWMKQNQ GKSLEWIGEI NPNSGGSGYN QKFKGKATLT VDKSSSTAYM
101 ELRSLTSEDS AVYYCARLGY YGNYEDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTTPPSV
151 YPLAPGSAAQ TNSMVTLGCL VKGYFPEPVT VTWNSGSLSS GVHTFPAVLQ
201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPSE TVTCNVAHPA SSTKVDKKIV PRDCGCKPCI
251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVTC VVVDISKDDP EVQFSWFVDD
301 VEVHTAQTQP REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAFPAP
351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVSLTCMITD FFPEDITVEW
401 QWNGQPAENY KNTQPIMDTD GSYFIYSKLN VQKSNWEAGN TFTCSVLHEG
451 LHNHHTEKSL SHSPGK (SEQ ID NO:203)

Nukleinsyresekvens av Ab-12 HC inkludert signalpeptidkodende sekvens:

1 ATGGGATGGA GCTGGACCTT TCTCTTCCTC CTGTCAGGAA CTTCGGGTGT
51 CCTCTCTGAG GTCCAGTTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTA ATGAAGCCTG
101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATACAC ATTCACTGAC
151 TACAACATGC ACTGGATGAA GCAGAACCAA GGAAAGAGCC TAGAGTGGAT
201 AGGAGAGATT AATCCTAACA GTGGTGGTTC TGGTTACAAC CAGAAGTTCA
251 AAGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CCTCCAGCAC AGCCTACATG
301 GAGCTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG
351 ATTGGGCTAC TATGGTAACT ACGAGGACTG GTATTTCGAT GTCTGGGGCG
401 CAGGGACCAC GGTCACCGTC TCCTCTGCCA AAACGACACC CCCATCTGTC
451 TATCCACTGG CCCCTGGATC TGCTGCCCAA ACTAACTCCA TGGTGACCCT
501 GGGATGCCTG GTCAAGGGCT ATTTCCCTGA GCCAGTGACA GTGACCTGGA
551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGC GGTGTGCACA CCTTCCCAGC TGTCCTGCAG
601 TCTGACCTCT ACACTCTGAG CAGCTCAGTG ACTGTCCCCT CCAGCACCTG
651 GCCCAGCGAG ACCGTCACCT GCAACGTTGC CCACCCGGCC AGCAGCACCA
701 AGGTGGACAA GAAAATTGTG CCCAGGGATT GTGGTTGTAA GCCTTGCATA
751 TGTACAGTCC CAGAAGTATC ATCTGTCTTC ATCTTCCCCC CAAAGCCCAA
801 GGATGTGCTC ACCATTACTC TGACTCCTAA GGTCACGTGT GTTGTGGTAG
851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT TGTAGATGAT
901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACCC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG
951 CACTTTCCGC TCAGTCAGTG AACTTCCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA
1001 ATGGCAAGGA GTTCAAATGC AGGGTCAACA GTGCAGCTTT CCCTGCCCCC
1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGC AGACCGAAGG CTCCACAGGT
1101 GTACACCATT CCACCTCCCA AGGAGCAGAT GGCCAAGGAT AAAGTCAGTC
1151 TGACCTGCAT GATAACAGAC TTCTTCCCTG AAGACATTAC TGTGGAGTGG
1201 CAGTGGAATG GGCAGCCAGC GGAGAACTAC AAGAACACTC AGCCCATCAT
1251 GGACACAGAT GGCTCTTACT TCATCTACAG CAAGCTCAAT GTGCAGAAGA
1301 GCAACTGGGA GGCAGGAAAT ACTTTCACCT GCTCTGTGTT ACATGAGGGC
1351 CTGCACAACC ACCATACTGA GAAGAGCCTC TCCCACTCTC CTGGTAAATG
1401 A (SEQ ID NO:204)

Ab-13

Sekvensene av antistoff 13 (også referert til heri som Ab-13) LC og HC er som følger:

Ab-13 lettkjede:

Aminosyresekvens av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-13 LC:

1 QIVLTQSPAI MSASPGEKVT MTCRASSSVT SSYLNWYQQK PGSSPKLWIY
51 STSNLASGVP ARFSGSGSGT SYSLTISSVE AEDAATYYCQ QYDFFPSTFG
101 GGTKLEIK*RA DAAPTVSIFP PSSEQLTSGG ASVVCFLNNF YPKDINVKWK*
151 IDGSERQNGV LNSWTDQDSK DSTYSMSSTL TLTKDEYERH NSYTCEATHK
201 TSTSPIVKSF NRNEC (SEQ ID NO:205)

Nukleinsyresekvens som koder for den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-13 LC:

1 CAGATTGTTC TCACCCAGTC TCCAGCAATC ATGTCTGCAT CTCCAGGGGA
51 GAAGGTCACC ATGACCTGCA GGGCCAGCTC AAGTGTAACT TCCAGTTACT
101 TGAACTGGTA CCAGCAGAAG CCAGGATCTT CCCCCAAACT CTGGATTTAT
151 AGCACATCCA ACCTGGCTTC AGGAGTCCCA GCTCGCTTCA GTGGCAGTGG
201 GTCTGGGACC TCTTACTCTC TCACAATCAG CAGTGTGGAG GCTGAGGATG
251 CTGCCACTTA TTACTGCCAG CAGTATGATT TTTTCCCATC GACGTTCGGT
301 GGAGGCACCA AGCTGGAAAT CAAGCGGGCT GATGCTGCAC CAACTGTATC
351 CATCTTCCCA CCATCCAGTG AGCAGTTAAC ATCTGGAGGT GCCTCAGTCG
401 TGTGCTTCTT GAACAACTTC TACCCCAAAG ACATCAATGT CAAGTGGAAG
451 ATTGATGGCA GTGAACGACA AAATGGCGTC CTGAACAGTT GGACTGATCA
501 GGACAGCAAA GACAGCACCT ACAGCATGAG CAGCACCCTC ACGTTGACCA
551 AGGACGAGTA TGAACGACAT AACAGCTATA CCTGTGAGGC CACTCACAAG
601 ACATCAACTT CACCCATCGT CAAGAGCTTC AACAGGAATG AGTGT (SEQ ID NO:206)

Aminosyresekvens av Ab-13 LC inkludert signalpeptid:

1 MDSQVQIFSF LLISALVKMS RGQIVLTQSP AIMSASPGEK VTMTCRASSS
51 VTSSYLNWYQ QKPGSSPKLW IYSTSNLASG VPARFSGSGS GTSYSLTISS
101 VEAEDAATYY CQQYDFFPST FGGGTKLEIK RADAAPTVSI FPPSSEQLTS
151 GGASVVCFLN NFYPKDINVK WKIDGSERQN GVLNSWTDQD SKDSTYSMSS
201 TLTLTKDEYE RHNSYTCEAT HKTSTSPIVK SFNRNEC (SEQ ID NO:207)

Nukleinsyresekvens av Ab-13 LC inkludert signalpeptidkodende sekvens:

1 ATGGATTCTC AAGTGCAGAT TTTCAGCTTC CTTCTAATCA GTGCCTTAGT
51 CAAAAATGTCC AGAGGACAGA TTGTTCTCAC CCAGTCTCCA GCAATCATGT
101 CTGCATCTCC AGGGGAGAAG GTCACCATGA CCTGCAGGGC CAGCTCAAGT
151 GTAACTTCCA GTTACTTGAA CTGGTACCAG CAGAAGCCAG GATCTTCCCC
201 CAAACTCTGG ATTTATAGCA CATCCAACCT GGCTTCAGGA GTCCCAGCTC
251 GCTTCAGTGG CAGTGGGTCT GGGACCTCTT ACTCTCTCAC AATCAGCAGT
301 GTGGAGGCTG AGGATGCTGC CACTTATTAC TGCCAGCAGT ATGATTTTTT
351 CCCATCGACG TTCGGTGGAG GCACCAAGCT GGAAATCAAG CGGGCTGATG
401 CTGCACCAAC TGTATCCATC TTCCCACCAT CCAGTGAGCA GTTAACATCT
451 GGAGGTGCCT CAGTCGTGTG CTTCTTGAAC AACTTCTACC CCAAAGACAT
501 CAATGTCAAG TGGAAGATTG ATGGCAGTGA ACGACAAAAT GGCGTCCTGA
551 ACAGTTGGAC TGATCAGGAC AGCAAAGACA GCACCTACAG CATGAGCAGC
601 ACCCTCACGT TGACCAAGGA CGAGTATGAA CGACATAACA GCTATACCTG
651 TGAGGCCACT CACAAGACAT CAACTTCACC CATCGTCAAG AGCTTCAACA
701 GGAATGAGTG T (SEQ ID NO:208)

Ab-13 tungkjede:

Aminosyresekvens av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-13 HC:

1 EVQLQQSGPE LVKPGASVKM SCKASGYTFT DYYMNWVKQS HGESLEWIGD
51 INPYNDDTTY NHKFKGKATL TVDKSSNTAY MQLNSLTSED SAVYYCARET
101 AVITTNAMDY WGQGTSVTVS S*AKTTPPSVY PLAPGSAAQT NSMVTLGCLV*
151 KGYFPEPVTV TWNSGSLSSG VHTFPAVLQS DLYTLSSSVT VPSSTWPSET
201 VTCNVAHPAS STKVDKKIVP RDCGCKPCIC TVPEVSSVFI FPPKPKDVLT
251 ITLTPKVTCV VVDISKDDPE VQFSWFVDDV EVHTAQTQPR EEQFNSTFRS
301 VSELPIMHQD WLNGKEFKCR VNSAAFPAPI EKTISKTKGR PKAPQVYTIP
351 PPKEQMAKDK VSLTCMITDF FPEDITVEWQ WNGQPAENYK NTQPIMDTDG
401 SYFIYSKLNV QKSNWEAGNT FTCSVLHEGL HNHHTEKSLS HSPGK (SEQ ID NO:209)

Nukleinsyresekvens som koder for den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-13 HC:

1 GAGGTCCAGC TGCAACAATC TGGACCTGAG CTGGTGAAGC CTGGGGCTTC
51 AGTGAAGATG TCCTGTAAGG CTTCTGGATA CACATTCACT GACTACTACA
101 TGAACTGGGT GAAGCAGAGC CATGGAGAGA GCCTTGAGTG GATTGGAGAT
151 ATTAATCCTT ACAACGATGA TACTACCTAC AACCACAAGT TCAAGGGCAA
201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AATCCTCCAA CACAGCCTAC ATGCAGCTCA
251 ACAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGAGAGACG
301 GCCGTTATTA CTACGAATGC TATGGACTAC TGGGGTCAAG GAACCTCAGT
351 CACCGTCTCC TCAGCCAAAA CGACACCCCC ATCTGTCTAT CCACTGGCCC
401 CTGGATCTGC TGCCCAAACT AACTCCATGG TGACCCTGGG ATGCCTGGTC
451 AAGGGCTATT TCCCTGAGCC AGTGACAGTG ACCTGGAACT CTGGATCCCT
501 GTCCAGCGGT GTGCACACCT TCCCAGCTGT CCTGCAGTCT GACCTCTACA
551 CTCTGAGCAG CTCAGTGACT GTCCCCTCCA GCACCTGGCC CAGCGAGACC
601 GTCACCTGCA ACGTTGCCCA CCCGGCCAGC AGCACCAAGG TGGACAAGAA
651 AATTGTGCCC AGGGATTGTG GTTGTAAGCC TTGCATATGT ACAGTCCCAG
701 AAGTATCATC TGTCTTCATC TTCCCCCCAA AGCCCAAGGA TGTGCTCACC
751 ATTACTCTGA CTCCTAAGGT CACGTGTGTT GTGGTAGACA TCAGCAAGGA
801 TGATCCCGAG GTCCAGTTCA GCTGGTTTGT AGATGATGTG GAGGTGCACA
851 CAGCTCAGAC GCAACCCCGG GAGGAGCAGT TCAACAGCAC TTTCCGCTCA
901 GTCAGTGAAC TTCCCATCAT GCACCAGGAC TGGCTCAATG GCAAGGAGTT
951 CAAATGCAGG GTCAACAGTG CAGCTTTCCC TGCCCCCATC GAGAAAACCA
1001 TCTCCAAAAC CAAAGGCAGA CCGAAGGCTC CACAGGTGTA CACCATTCCA
1051 CCTCCCAAGG AGCAGATGGC CAAGGATAAA GTCAGTCTGA CCTGCATGAT
1101 AACAGACTTC TTCCCTGAAG ACATTACTGT GGAGTGGCAG TGGAATGGGC
1151 AGCCAGCGGA GAACTACAAG AACACTCAGC CCATCATGGA CACAGATGGC
1201 TCTTACTTCA TCTACAGCAA GCTCAATGTG CAGAAGAGCA ACTGGGAGGC
1251 AGGAAATACT TTCACCTGCT CTGTGTTACA TGAGGGCCTG CACAACCACC
1301 ATACTGAGAA GAGCCTCTCC CACTCTCCTG GTAAA (SEQ ID NO:210)

Aminosyresekvens av Ab-13 HC inkludert signalpeptid:

1 MGWNWIFLFL LSGTAGVYSE VQLQQSGPEL VKPGASVKMS CKASGYTFTD
51 YYMNWVKQSH GESLEWIGDI NPYNDDTTYN HKFKGKATLT VDKSSNTAYM
101 QLNSLTSEDS AVYYCARETA VITTNAMDYW GQGTSVTVSS AKTTPPSVYP
151 LAPGSAAQTN SMVTLGCLVK GYFPEPVTVT WNSGSLSSGV HTFPAVLQSD
201 LYTLSSSVTV PSSTWPSETV TCNVAHPASS TKVDKKIVPR DCGCKPCICT
251 VPEVSSVFIF PPKPKDVLTI TLTPKVTCVV VDISKDDPEV QFSWFVDDVE
301 VHTAQTQPRE EQFNSTFRSV SELPIMHQDW LNGKEFKCRV NSAAFPAPIE
351 KTISKTKGRP KAPQVYTIPP PKEQMAKDKV SLTCMITDFF PEDITVEWQW
401 NGQPAENYKN TQPIMDTDGS YFIYSKLNVQ KSNWEAGNTF TCSVLHEGLH
451 NHHTEKSLSH SPGK (SEQ ID NO:211)

Nukleinsyresekvens av Ab-13 HC inkludert signalpeptidkodende sekvens:

1 ATGGGATGGA ACTGGATCTT TCTCTTCCTC TTGTCAGGAA CTGCAGGTGT
51 CTACTCTGAG GTCCAGCTGC AACAATCTGG ACCTGAGCTG GTGAAGCCTG
101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGTAAGGCTT CTGGATACAC ATTCACTGAC
151 TACTACATGA ACTGGGTGAA GCAGAGCCAT GGAGAGAGCC TTGAGTGGAT
201 TGGAGATATT AATCCTTACA ACGATGATAC TACCTACAAC CACAAGTTCA
251 AGGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAAT CCTCCAACAC AGCCTACATG
301 CAGCTCAACA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG
351 AGAGACGGCC GTTATTACTA CGAATGCTAT GGACTACTGG GGTCAAGGAA
401 CCTCAGTCAC CGTCTCCTCA GCCAAAACGA CACCCCCATC TGTCTATCCA
451 CTGGCCCCTG GATCTGCTGC CCAAACTAAC TCCATGGTGA CCCTGGGATG
501 CCTGGTCAAG GGCTATTTCC CTGAGCCAGT GACAGTGACC TGGAACTCTG
551 GATCCCTGTC CAGCGGTGTG CACACCTTCC CAGCTGTCCT GCAGTCTGAC
601 CTCTACACTC TGAGCAGCTC AGTGACTGTC CCCTCCAGCA CCTGGCCCAG
651 CGAGACCGTC ACCTGCAACG TTGCCCACCC GGCCAGCAGC ACCAAGGTGG
701 ACAAGAAAAT TGTGCCCAGG GATTGTGGTT GTAAGCCTTG CATATGTACA
751 GTCCCAGAAG TATCATCTGT CTTCATCTTC CCCCCAAAGC CCAAGGATGT
801 GCTCACCATT ACTCTGACTC CTAAGGTCAC GTGTGTTGTG GTAGACATCA
851 GCAAGGATGA TCCCGAGGTC CAGTTCAGCT GGTTTGTAGA TGATGTGGAG
901 GTGCACACAG CTCAGACGCA ACCCCGGGAG GAGCAGTTCA ACAGCACTTT
951 CCGCTCAGTC AGTGAACTTC CCATCATGCA CCAGGACTGG CTCAATGGCA
1001 AGGAGTTCAA ATGCAGGGTC AACAGTGCAG CTTTCCCTGC CCCCATCGAG
1051 AAAACCATCT CCAAAACCAA AGGCAGACCG AAGGCTCCAC AGGTGTACAC
1101 CATTCCACCT CCCAAGGAGC AGATGGCCAA GGATAAAGTC AGTCTGACCT
1151 GCATGATAAC AGACTTCTTC CCTGAAGACA TTACTGTGGA GTGGCAGTGG
1201 AATGGGCAGC CAGCGGAGAA CTACAAGAAC ACTCAGCCCA TCATGGACAC
1251 AGATGGCTCT TACTTCATCT ACAGCAAGCT CAATGTGCAG AAGAGCAACT
1301 GGGAGGCAGG AAATACTTTC ACCTGCTCTG TGTTACATGA GGGCCTGCAC
1351 AACCACCATA CTGAGAAGAG CCTCTCCCAC TCTCCTGGTA AA (SEQ ID NO:212)

Ab-13 ble humanisert for å danne Ab-14.

Sekvensene av antistoff 14 (også referert til heri som Ab-14) LC og HC er som følger:

Ab-14 lettkjede:

Aminosyresekvens av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-14 LC:

1 DIQLTQSPSF LSASVGDRVT ITCRASSSVT SSYLNWYQQK PGKAPKLLIY
51 STSNLASGVP SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PEDFATYYCQ QYDFFPSTFG
101 GGTKVEIK*RT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK*
151 VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ
201 GLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:213)

Nukleinsyresekvens som koder den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-14 LC:

1 GACATCCAGC TGACCCAGAG CCCCAGCTTC CTTTCCGCAT CCGTTGGTGA
51 CCGAGTAACA ATCACATGCC GCGCCTCATC TTCAGTTACA TCTTCTTATC
101 TTAATTGGTA TCAACAAAAA CCAGGAAAAG CACCTAAACT TCTTATATAC
151 TCTACATCTA ATCTCGCATC AGGAGTTCCC TCTCGATTTT CAGGATCTGG
201 ATCAGGCACA GAATTTACAC TTACTATATC ATCACTCCAA CCAGAAGACT
251 TCGCCACTTA TTACTGCCAA CAATACGATT TTTTTCCAAG CACATTCGGA
301 GGAGGTACAA AAGTAGAAAT CAAGCGTACG GTGGCTGCAC CATCTGTCTT
351 CATCTTCCCG CCATCTGATG AGCAGTTGAA ATCTGGAACT GCCTCTGTTG
401 TGTGCCTGCT GAATAACTTC TATCCCAGAG AGGCCAAAGT ACAGTGGAAG
451 GTGGATAACG CCCTCCAATC GGGTAACTCC CAGGAGAGTG TCACAGAGCA
501 GGACAGCAAG GACAGCACCT ACAGCCTCAG CAGCACCCTG ACGCTGAGCA
551 AAGCAGACTA CGAGAAACAC AAAGTCTACG CCTGCGAAGT CACCCATCAG
601 GGCCTGAGCT CGCCCGTCAC AAAGAGCTTC AACAGGGGAG AGTGT (SEQ ID NO:214)

Aminosyresekvens av Ab-14 LC inkludert signalpeptid:

1 MDMRVPAQLL GLLLLWLPGA RCDIQLTQSP SFLSASVGDR VTITCRASSS
51 VTSSYLNWYQ QKPGKAPKLL IYSTSNLASG VPSRFSGSGS GTEFTLTISS
101 LQPEDFATYY CQQYDFFPST FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS
151 GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS
201 TLTLSKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO:215)

Nukleinsyresekvens av Ab-14 LC inkludert signalpeptidkodende sekvens:

1 ATGGACATGA GGGTCCCCGC TCAGCTCCTG GGGCTCCTGC TACTCTGGCT
51 CCCAGGTGCC AGATGTGACA TCCAGCTGAC CCAGAGCCCC AGCTTCCTTT
101 CCGCATCCGT TGGTGACCGA GTAACAATCA CATGCCGCGC CTCATCTTCA
151 GTTACATCTT CTTATCTTAA TTGGTATCAA CAAAAACCAG GAAAAGCACC
201 TAAACTTCTT ATATACTCTA CATCTAATCT CGCATCAGGA GTTCCCTCTC
251 GATTTTCAGG ATCTGGATCA GGCACAGAAT TTACACTTAC TATATCATCA
301 CTCCAACCAG AAGACTTCGC CACTTATTAC TGCCAACAAT ACGATTTTTT
351 TCCAAGCACA TTCGGAGGAG GTACAAAAGT AGAAATCAAG CGTACGGTGG
401 CTGCACCATC TGTCTTCATC TTCCCGCCAT CTGATGAGCA GTTGAAATCT
451 GGAACTGCCT CTGTTGTGTG CCTGCTGAAT AACTTCTATC CCAGAGAGGC
501 CAAAGTACAG TGGAAGGTGG ATAACGCCCT CCAATCGGGT AACTCCCAGG
551 AGAGTGTCAC AGAGCAGGAC AGCAAGGACA GCACCTACAG CCTCAGCAGC
601 ACCCTGACGC TGAGCAAAGC AGACTACGAG AAACACAAAG TCTACGCCTG
651 CGAAGTCACC CATCAGGGCC TGAGCTCGCC CGTCACAAAG AGCTTCAACA
701 GGGGAGAGTG T (SEQ ID NO:216)

Ab-14 tungkjede:

Aminosyresekvens av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-14 HC:

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT DYYMNWVRQA PGQRLEWMGD
51 INPYNDDTTY NHKFKGRVTI TRDTSASTAY MELSSLRSED TAVYYCARET
101 AVITTNAMDY WGQGTTVTVS S*ASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV*
151 KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ
201 TYTCNVDHKP SNTKVDKTVE RKCCVECPPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT
251 LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF
301 RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT
351 LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPMLDS
401 DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK (SEQ ID NO:217)

Aminosyresekvens av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-14 HC uten karboksyterminalt lysin:

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT DYYMNWVRQA PGQRLEWMGD
51 INPYNDDTTY NHKFKGRVTI TRDTSASTAY MELSSLRSED TAVYYCARET
101 AVITTNAMDY WGQGTTVTVS S*ASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV*
151 KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ
201 TYTCNVDHKP SNTKVDKTVE RKCCVECPPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT
251 LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF
301 RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT
351 LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPMLDS
401 DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG (SEQ ID NO:393)

Nukleinsyresekvens som koder for den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-14 HC:

1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGAG CGGCGCCGAG GTCAAGAAAC CTGGAGCAAG
51 CGTAAAGGTT AGTTGCAAAG CATCTGGATA CACATTTACC GACTACTACA
101 TGAATTGGGT ACGACAAGCC CCTGGACAAA GACTTGAATG GATGGGAGAC
151 ATTAACCCTT ATAACGACGA CACTACATAC AATCATAAAT TTAAAGGAAG
201 AGTTACAATT ACAAGAGATA CATCCGCATC AACCGCCTAT ATGGAACTTT
251 CCTCATTGAG ATCTGAAGAC ACTGCTGTTT ATTACTGTGC AAGAGAAACT
301 GCCGTTATTA CTACTAACGC TATGGATTAC TGGGGTCAAG GAACCACTGT
351 TACCGTCTCT AGTGCCTCCA CCAAGGGCCC ATCGGTCTTC CCCCTGGCGC
401 CCTGCTCCAG GAGCACCTCC GAGAGCACAG CGGCCCTGGG CTGCCTGGTC
451 AAGGACTACT TCCCCGAACC GGTGACGGTG TCGTGGAACT CAGGCGCTCT
501 GACCAGCGGC GTGCACACCT TCCCAGCTGT CCTACAGTCC TCAGGACTCT
551 ACTCCCTCAG CAGCGTGGTG ACCGTGCCCT CCAGCAACTT CGGCACCCAG
601 ACCTACACCT GCAACGTAGA TCACAAGCCC AGCAACACCA AGGTGGACAA
651 GACAGTTGAG CGCAAATGTT GTGTCGAGTG CCCACCGTGC CCAGCACCAC
701 CTGTGGCAGG ACCGTCAGTC TTCCTCTTCC CCCCAAAACC CAAGGACACC
751 CTCATGATCT CCCGGACCCC TGAGGTCACG TGCGTGGTGG TGGACGTGAG
801 CCACGAAGAC CCCGAGGTCC AGTTCAACTG GTACGTGGAC GGCGTGGAGG
851 TGCATAATGC CAAGACAAAG CCACGGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACGTTC
901 CGTGTGGTCA GCGTCCTCAC CGTTGTGCAC CAGGACTGGC TGAACGGCAA
951 GGAGTACAAG TGCAAGGTCT CCAACAAAGG CCTCCCAGCC CCCATCGAGA
1001 AAACCATCTC CAAAACCAAA GGGCAGCCCC GAGAACCACA GGTGTACACC

1051 CTGCCCCCAT CCCGGGAGGA GATGACCAAG AACCAGGTCA GCCTGACCTG
1101 CCTGGTCAAA GGCTTCTACC CCAGCGACAT CGCCGTGGAG TGGGAGAGCA
1151 ATGGGCAGCC GGAGAACAAC TACAAGACCA CACCTCCCAT GCTGGACTCC
1201 GACGGCTCCT TCTTCCTCTA CAGCAAGCTC ACCGTGGACA AGAGCAGGTG
1251 GCAGCAGGGG AACGTCTTCT CATGCTCCGT GATGCATGAG GCTCTGCACA
1301 ACCACTACAC GCAGAAGAGC CTCTCCCTGT CTCCGGGTAA A (SEQ ID NO:218)

Aminosyresekvens av Ab-14 HC inkludert signalpeptid:

1 MDWTWRILFL VAAATGAHSE VQLVQSGAEV KKPGASVKVS CKASGYTFTD
51 YYMNWVRQAP GQRLEWMGDI NPYNDDTTYN HKFKGRVTIT RDTSASTAYM
101 ELSSLRSEDT AVYYCARETA VITTNAMDYW GQGTTVTVSS ASTKGPSVFP
151 LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
201 GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVER KCCVECPPCP
251 APPVAGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG
301 VEVHNAKTKP REEQFNSTFR VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVSNKGLPAP
351 IEKTISKTKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW
401 ESNGQPENNY KTTPPMLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA
451 LHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO:219)

Nukleinsyresekvens av Ab-14 HC inkludert signalpeptidkodende sekvens:

1 ATGGACTGGA CCTGGAGGAT CCTCTTCTTG GTGGCAGCAG CCACAGGAGC
51 CCACTCCGAG GTGCAGCTGG TGCAGAGCGG CGCCGAGGTC AAGAAACCTG
101 GAGCAAGCGT AAAGGTTAGT TGCAAAGCAT CTGGATACAC ATTTACCGAC
151 TACTACATGA ATTGGGTACG ACAAGCCCCT GGACAAAGAC TTGAATGGAT
201 GGGAGACATT AACCCTTATA ACGACGACAC TACATACAAT CATAAATTTA
251 AAGGAAGAGT TACAATTACA AGAGATACAT CCGCATCAAC CGCCTATATG
301 GAACTTTCCT CATTGAGATC TGAAGACACT GCTGTTTATT ACTGTGCAAG
351 AGAAACTGCC GTTATTACTA CTAACGCTAT GGATTACTGG GGTCAAGGAA
401 CCACTGTTAC CGTCTCTAGT GCCTCCACCA AGGGCCCATC GGTCTTCCCC
451 CTGGCGCCCT GCTCCAGGAG CACCTCCGAG AGCACAGCGG CCCTGGGCTG
501 CCTGGTCAAG GACTACTTCC CCGAACCGGT GACGGTGTCG TGGAACTCAG
551 GCGCTCTGAC CAGCGGCGTG CACACCTTCC CAGCTGTCCT ACAGTCCTCA
601 GGACTCTACT CCCTCAGCAG CGTGGTGACC GTGCCCTCCA GCAACTTCGG
651 CACCCAGACC TACACCTGCA ACGTAGATCA CAAGCCCAGC AACACCAAGG
701 TGGACAAGAC AGTTGAGCGC AAATGTTGTG TCGAGTGCCC ACCGTGCCCA
751 GCACCACCTG TGGCAGGACC GTCAGTCTTC CTCTTCCCCC CAAAACCCAA
801 GGACACCCTC ATGATCTCCC GGACCCCTGA GGTCACGTGC GTGGTGGTGG
851 ACGTGAGCCA CGAAGACCCC GAGGTCCAGT TCAACTGGTA CGTGGACGGC
901 GTGGAGGTGC ATAATGCCAA GACAAAGCCA CGGGAGGAGC AGTTCAACAG
951 CACGTTCCGT GTGGTCAGCG TCCTCACCGT TGTGCACCAG GACTGGCTGA
1001 ACGGCAAGGA GTACAAGTGC AAGGTCTCCA ACAAAGGCCT CCCAGCCCCC
1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGG CAGCCCCGAG AACCACAGGT
1101 GTACACCCTG CCCCCATCCC GGGAGGAGAT GACCAAGAAC CAGGTCAGCC
1151 TGACCTGCCT GGTCAAAGGC TTCTACCCCA GCGACATCGC CGTGGAGTGG
1201 GAGAGCAATG GGCAGCCGGA GAACAACTAC AAGACCACAC CTCCCATGCT
1251 GGACTCCGAC GGCTCCTTCT TCCTCTACAG CAAGCTCACC GTGGACAAGA
1301 GCAGGTGGCA GCAGGGGAAC GTCTTCTCAT GCTCCGTGAT GCATGAGGCT
1351 CTGCACAACC ACTACACGCA GAAGAGCCTC TCCCTGTCTC CGGGTAAA

(SEQ ID NO:220)

CDR sekvensene i det variable området av tungkjeden Ab-14 er:

CDR-H1: DYYMN (SEQ ID NO:296)
CDR-H2: DINPYNDDTTYNHKFKG (SEQ ID NO:297)
CDR-H3: ETAVITTNAMD (SEQ ID NO:298)

De lettkjedevariable område CDR sekvensene av Ab-14 er:

CDR-L1: RASSSVTSSYLN (SEQ ID NO:284)
CDR-L2: STSNLAS (SEQ ID NO:285)
CDR-L3: QQYDFFPST (SEQ ID NO:286)

Ab-14 variable domener:

Ab-14 lettkjedevariabledomeneaminosyresekvens (uten signalsekvens):

1 DIQLTQSPSF LSASVGDRVT ITCRASSSVT SSYLNWYQQK PGKAPKLLIY
51 STSNLASGVP SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ PEDFATYYCQ QYDFFPSTFG
101 GGTKVEIK (SEQ ID NO:380)

Ab-14 lettkjedevariable domene DNA sekvens (uten signalsekvens):

1 GACATCCAGC TGACCCAGAG CCCCAGCTTC CTTTCCGCAT CCGTTGGTGA
51 CCGAGTAACA ATCACATGCC GCGCCTCATC TTCAGTTACA TCTTCTTATC
101 TTAATTGGTA TCAACAAAAA CCAGGAAAAG CACCTAAACT TCTTATATAC
151 TCTACATCTA ATCTCGCATC AGGAGTTCCC TCTCGATTTT CAGGATCTGG
201 ATCAGGCACA GAATTTACAC TTACTATATC ATCACTCCAA CCAGAAGACT
251 TCGCCACTTA TTACTGCCAA CAATACGATT TTTTTCCAAG CACATTCGGA
301 GGAGGTACAA AAGTAGAAAT CAAG (SEQ ID NO:381)

Ab-14 tungkjedevariabelt domene aminosyresekvens (uten signalsekvens):

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT DYYMNWVRQA PGQRLEWMGD
51 INPYNDDTTY NHKFKGRVTI TRDTSASTAY MELSSLRSED TAVYYCARET
101 AVITTNAMDY WGQGTTVTVS S (SEQ ID NO:382)

Ab-14 tungkjedevariabelt domene DNA sekvens (uten signalsekvens):

```
  1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGAG CGGCGCCGAG GTCAAGAAAC CTGGAGCAAG
 51 CGTAAAGGTT AGTTGCAAAG CATCTGGATA CACATTTACC GACTACTACA
101 TGAATTGGGT ACGACAAGCC CCTGGACAAA GACTTGAATG GATGGGAGAC
151 ATTAACCCTT ATAACGACGA CACTACATAC AATCATAAAT TTAAAGGAAG
201 AGTTACAATT ACAAGAGATA CATCCGCATC AACCGCCTAT ATGGAACTTT
251 CCTCATTGAG ATCTGAAGAC ACTGCTGTTT ATTACTGTGC AAGAGAAACT
301 GCCGTTATTA CTACTAACGC TATGGATTAC TGGGGTCAAG GAACCACTGT
351 TACCGTCTCT AGT (SEQ ID NO:383)
```

Ab-3 ble humanisert for å generere Ab-15.

Ab-15

Sekvensene til antistoff 15 (også referert til heri som Ab-15) LC og HC er som følger:

Ab-15 lettkjede:

Aminosyresekvens av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-15 LC:

```
  1 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCSVSSTIS SNHLHWFQQK PGKAPKSLIY
 51 GTSNLASGVP SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PEDFATYYCQ QWSSYPLTFG
101 GGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK
151 VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ
201 GLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:221)
```

Nukleinsyresekvens som koder for den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-15 LC:

```
  1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTCTCAGCAT CCGTAGGCGA
 51 TAGAGTTACA ATAACATGCA GCGTATCATC AACTATATCA TCAAATCATC
101 TTCATTGGTT CCAACAGAAA CCCGGCAAAG CACCTAAATC ACTTATATAC
151 GGCACATCAA ATCTCGCATC AGGCGTTCCT TCAAGATTTT CAGGCTCTGG
201 CTCAGGCACC GACTTTACTC TTACAATATC CTCCCTCCAA CCCGAAGACT
251 TCGCAACCTA TTACTGTCAA CAATGGTCCT CATATCCACT CACATTTGGC
301 GGCGGCACAA AAGTAGAAAT TAAACGTACG GTGGCTGCAC CATCTGTCTT
351 CATCTTCCCG CCATCTGATG AGCAGTTGAA ATCTGGAACT GCCTCTGTTG
401 TGTGCCTGCT GAATAACTTC TATCCCAGAG AGGCCAAAGT ACAGTGGAAG
451 GTGGATAACG CCCTCCAATC GGGTAACTCC CAGGAGAGTG TCACAGAGCA
501 GGACAGCAAG GACAGCACCT ACAGCCTCAG CAGCACCCTG ACGCTGAGCA
551 AAGCAGACTA CGAGAAACAC AAAGTCTACG CCTGCGAAGT CACCCATCAG
601 GGCCTGAGCT CGCCCGTCAC AAAGAGCTTC AACAGGGGAG AGTGT (SEQ ID
NO:222)
```

Aminosyresekvens av Ab-15 LC inkludert signalpeptid:

1 MDMRVPAQLL GLLLLWLRGA RCDIQMTQSP SSLSASVGDR VTITCSVSST
51 ISSNHLHWFQ QKPGKAPKSL IYGTSNLASG VPSRFSGSGS GTDFTLTISS
101 LQPEDFATYY CQQWSSYPLT FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS
151 GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS
201 TLTLSKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO:223)

Nukleinsyresekvens av Ab-15 LC inkludert signalpeptidkodende sekvens:

1 ATGGACATGA GGGTCCCCGC TCAGCTCCTG GGGCTCCTGC TACTCTGGCT
51 CCGAGGTGCC AGATGTGACA TCCAGATGAC CCAGTCTCCA TCCTCCCTCT
101 CAGCATCCGT AGGCGATAGA GTTACAATAA CATGCAGCGT ATCATCAACT
151 ATATCATCAA ATCATCTTCA TTGGTTCCAA CAGAAACCCG GCAAAGCACC
201 TAAATCACTT ATATACGGCA CATCAAATCT CGCATCAGGC GTTCCTTCAA
251 GATTTTCAGG CTCTGGCTCA GGCACCGACT TTACTCTTAC AATATCCTCC
301 CTCCAACCCG AAGACTTCGC AACCTATTAC TGTCAACAAT GGTCCTCATA
351 TCCACTCACA TTTGGCGGCG GCACAAAAGT AGAAATTAAA CGTACGGTGG
401 CTGCACCATC TGTCTTCATC TTCCCGCCAT CTGATGAGCA GTTGAAATCT
451 GGAACTGCCT CTGTTGTGTG CCTGCTGAAT AACTTCTATC CCAGAGAGGC
501 CAAAGTACAG TGGAAGGTGG ATAACGCCCT CCAATCGGGT AACTCCCAGG
551 AGAGTGTCAC AGAGCAGGAC AGCAAGGACA GCACCTACAG CCTCAGCAGC
601 ACCCTGACGC TGAGCAAAGC AGACTACGAG AAACACAAAG TCTACGCCTG
651 CGAAGTCACC CATCAGGGCC TGAGCTCGCC CGTCACAAAG AGCTTCAACA
701 GGGGAGAGTG T (SEQ ID NO:224)

Ab-15 tungkjede

Aminosyresekvens av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-15 HC.

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASDFNIK DFYLHWVRQA PGQGLEWIGR
51 IDPENGDTLY DPKFQDKVTM TTDTSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARRA
101 DYFHDGTSYW YFDVWGRGTL VTVSS*ASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL*
151 GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSN
201 FGTQTYTCNV DHKPSNTKVD KTVERKCCVE CPPCPAPPVA GPSVFLFPPK
251 PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVQFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQF
301 NSTFRVVSVL TVVHQDWLNG KEYKCKVSNK GLPAPIEKTI SKTKGQPREP
351 QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP
401 MLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
451 K (SEQ ID NO:225)

Aminosyresekvens av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-15 HC uten karboksyterminalt lysin:

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASDFNIK DEYLHWVRQA PGQGLEWIGR
51 IDPENGDTLY DPKFQDKVTM TTDTSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCAREA
101 DYFHDGTSYW YFDVWGRGTL VTVSS*ASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL*
151 GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSN
201 FGTQTYTCNV DHKPSNTKVD KTVERKCCVE CPPCPAPPVA GPSVFLFPPK
251 PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVQFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQF
301 NSTFRVVSVL TVVHQDWLNG KEYKCKVSNK GLPAPIEKTI SKTKGQPREP
351 QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP
401 MLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
451 (SEQ ID NO:394)

Nukleinsyresekvens som koder for den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-15 HC:

1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGTC TGGGGCTGAG GTGAAGAAGC CTGGGGCCTC
51 AGTGAAGGTC TCCTGCAAGG CTTCTGACTT CAACATTAAA GACTTCTATC
101 TACACTGGGT GCGACAGGCC CCTGGACAAG GGCTTGAGTG GATTGGAAGG
151 ATTGATCCTG AGAATGGTGA TACTTTATAT GACCCGAAGT TCCAGGACAA
201 GGTCACCATG ACCACAGACA CGTCCACCAG CACAGCCTAC ATGGAGCTGA
251 GGAGCCTGAG ATCTGACGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GAGAGAGGCG
301 GATTATTTCC ACGATGGTAC CTCCTACTGG TACTTCGATG TCTGGGGCCG
351 TGGCACCCTG GTCACCGTCT CTAGTGCCTC CACCAAGGGC CCATCGGTCT
401 TCCCCCTGGC GCCCTGCTCC AGGAGCACCT CCGAGAGCAC AGCGGCCCTG
451 GGCTGCCTGG TCAAGGACTA CTTCCCCGAA CCGGTGACGG TGTCGTGGAA
501 CTCAGGCGCT CTGACCAGCG GCGTGCACAC CTTCCCAGCT GTCCTACAGT
551 CCTCAGGACT CTACTCCCTC AGCAGCGTGG TGACCGTGCC CTCCAGCAAC
601 TTCGGCACCC AGACCTACAC CTGCAACGTA GATCACAAGC CCAGCAACAC
651 CAAGGTGGAC AAGACAGTTG AGCGCAAATG TTGTGTCGAG TGCCCACCGT
701 GCCCAGCACC ACCTGTGGCA GGACCGTCAG TCTTCCTCTT CCCCCCAAAA
751 CCCAAGGACA CCCTCATGAT CTCCCGGACC CCTGAGGTCA CGTGCGTGGT
801 GGTGGACGTG AGCCACGAAG ACCCCGAGGT CCAGTTCAAC TGGTACGTGG
851 ACGGCGTGGA GGTGCATAAT GCCAAGACAA AGCCACGGGA GGAGCAGTTC
901 AACAGCACGT TCCGTGTGGT CAGCGTCCTC ACCGTTGTGC ACCAGGACTG
951 GCTGAACGGC AAGGAGTACA AGTGCAAGGT CTCCAACAAA GGCCTCCCAG
1001 CCCCCATCGA GAAAACCATC TCCAAAACCA AAGGGCAGCC CCGAGAACCA
1051 CAGGTGTACA CCCTGCCCCC ATCCCGGGAG GAGATGACCA AGAACCAGGT
1101 CAGCCTGACC TGCCTGGTCA AAGGCTTCTA CCCCAGCGAC ATCGCCGTGG
1151 AGTGGGAGAG CAATGGGCAG CCGGAGAACA ACTACAAGAC CACACCTCCC
1201 ATGCTGGACT CCGACGGCTC CTTCTTCCTC TACAGCAAGC TCACCGTGGA
1251 CAAGAGCAGG TGGCAGCAGG GGAACGTCTT CTCATGCTCC GTGATGCATG
1301 AGGCTCTGCA CAACCACTAC ACGCAGAAGA GCCTCTCCCT GTCTCCGGGT
1351 AAA (SEQ ID NO:226)

Aminosyresekvens av Ab-15 HC inkludert signalpeptid:

1 MDWTWRILFL VAAATGAHSE VQLVQSGAEV KKPGASVKVS CKASDFNIKD
51 FYLHWVRQAP GQGLEWIGRI DPENGDTLYD PKFQDKVTMT TDTSTSTAYM
101 ELRSLRSDDT AVYYCAREAD YFHDGTSYWY FDVWGRGTLV TVSSASTKGP
151 SVFPLAPCSR STSESTAALG CLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV
201 LQSSGLYSLS SVVTVPSSNF GTQTYTCNVD HKPSNTKVDK TVERKCCVEC
251 PPCPAPPVAG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVQFNW
301 YVDGVEVHNA KTKPREEQFN STFRVVSVLT VVHQDWLNGK EYKCKVSNKG
351 LPAPIEKTIS KTKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI
401 AVEWESNGQP ENNYKTTPPM LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV
451 MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO:227)

Nukleinsyresekvens av Ab-15 HC inkludert signalpeptidkodende sekvens:

1 ATGGACTGGA CCTGGAGGAT CCTCTTCTTG GTGGCAGCAG CCACAGGAGC
51 CCACTCCGAG GTGCAGCTGG TGCAGTCTGG GGCTGAGGTG AAGAAGCCTG
101 GGGCCTCAGT GAAGGTCTCC TGCAAGGCTT CTGACTTCAA CATTAAAGAC
151 TTCTATCTAC ACTGGGTGCG ACAGGCCCCT GGACAAGGGC TTGAGTGGAT
201 TGGAAGGATT GATCCTGAGA ATGGTGATAC TTTATATGAC CCGAAGTTCC
251 AGGACAAGGT CACCATGACC ACAGACACGT CCACCAGCAC AGCCTACATG
301 GAGCTGAGGA GCCTGAGATC TGACGACACG GCCGTGTATT ACTGTGCGAG
351 AGAGGCGGAT TATTTCCACG ATGGTACCTC CTACTGGTAC TTCGATGTCT
401 GGGGCCGTGG CACCCTGGTC ACCGTCTCTA GTGCCTCCAC CAAGGGCCCA
451 TCGGTCTTCC CCCTGGCGCC CTGCTCCAGG AGCACCTCCG AGAGCACAGC
501 GGCCCTGGGC TGCCTGGTCA AGGACTACTT CCCCGAACCG GTGACGGTGT
551 CGTGGAACTC AGGCGCTCTG ACCAGCGGCG TGCACACCTT CCCAGCTGTC
601 CTACAGTCCT CAGGACTCTA CTCCCTCAGC AGCGTGGTGA CCGTGCCCTC
651 CAGCAACTTC GGCACCCAGA CCTACACCTG CAACGTAGAT CACAAGCCCA
701 GCAACACCAA GGTGGACAAG ACAGTTGAGC GCAAATGTTG TGTCGAGTGC
751 CCACCGTGCC CAGCACCACC TGTGGCAGGA CCGTCAGTCT TCCTCTTCCC
801 CCCAAAACCC AAGGACACCC TCATGATCTC CCGGACCCCT GAGGTCACGT
851 GCGTGGTGGT GGACGTGAGC CACGAAGACC CCGAGGTCCA GTTCAACTGG
901 TACGTGGACG GCGTGGAGGT GCATAATGCC AAGACAAAGC CACGGGAGGA
951 GCAGTTCAAC AGCACGTTCC GTGTGGTCAG CGTCCTCACC GTTGTGCACC
1001 AGGACTGGCT GAACGGCAAG GAGTACAAGT GCAAGGTCTC CAACAAAGGC
1051 CTCCCAGCCC CCATCGAGAA AACCATCTCC AAAACCAAAG GGCAGCCCCG
1101 AGAACCACAG GTGTACACCC TGCCCCCATC CCGGGAGGAG ATGACCAAGA
1151 ACCAGGTCAG CCTGACCTGC CTGGTCAAAG GCTTCTACCC CAGCGACATC
1201 GCCGTGGAGT GGGAGAGCAA TGGGCAGCCG GAGAACAACT ACAAGACCAC
1251 ACCTCCCATG CTGGACTCCG ACGGCTCCTT CTTCCTCTAC AGCAAGCTCA
1301 CCGTGGACAA GAGCAGGTGG CAGCAGGGGA ACGTCTTCTC ATGCTCCGTG
1351 ATGCATGAGG CTCTGCACAA CCACTACACG CAGAAGAGCC TCTCCCTGTC
1401 TCCGGGTAAA (SEQ ID NO:228)

CDR sekvensene i det variable området av tungkjeden av Ab-15 er:

CDR-H1: DFYLH (SEQ ID NO:290)
CDR-H2: RIDPENGDTLYDPKFQD (SEQ ID NO:291)
CDR-H3: EADYFHDGTSYWYFDV (SEQ ID NO:292)

Lettkjedevariable område CDR sekvensene av Ab-15 er:

CDR-L1: SVSSTISSNHLH (SEQ ID NO:278)
CDR-L2: GTSNLAS (SEQ ID NO:279)
CDR-L3: QQWSSYPLT (SEQ ID NO:280)

Ab-15 variable domener:

Ab-15 lettkjedevariabel domeneaminosyresekvens (uten signalsekvens):

1 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCSVSSTIS SNHLHWFQQK PGKAPKSLIY
51 GTSNLASGVP SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PEDFATYYCQ QWSSYPLTFG
101 GGTKVEIK (SEQ ID NO:384)

Ab-15 lettkjedevariabel domene DNA sekvens (uten signalsekvens):

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTCTCAGCAT CCGTAGGCGA
51 TAGAGTTACA ATAACATGCA GCGTATCATC AACTATATCA TCAAATCATC
101 TTCATTGGTT CCAACAGAAA CCCGGCAAAG CACCTAAATC ACTTATATAC
151 GGCACATCAA ATCTCGCATC AGGCGTTCCT TCAAGATTTT CAGGCTCTGG
201 CTCAGGCACC GACTTTACTC TTACAATATC CTCCCTCCAA CCCGAAGACT
251 TCGCAACCTA TTACTGTCAA CAATGGTCCT CATATCCACT CACATTTGGC
301 GGCGGCACAA AAGTAGAAAT TAAA (SEQ ID NO:385)

Ab-15 tungkjedevariabelt domene aminosyresekvens (uten signalsekvens):

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASDFNIK DFYLHWVRQA PGQGLEWIGR
51 IDPENGDTLY DPKFQDKVTM TTDTSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCAREA
101 DYFHDGTSYW YFDVWGRGTL VTVSS (SEQ ID NO:386)

Ab-15 tungkjedevariabelt domene DNA sekvens (uten signalsekvens):

1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGTC TGGGGCTGAG GTGAAGAAGC CTGGGGCCTC
51 AGTGAAGGTC TCCTGCAAGG CTTCTGACTT CAACATTAAA GACTTCTATC
101 TACACTGGGT GCGACAGGCC CCTGGACAAG GGCTTGAGTG GATTGGAAGG
151 ATTGATCCTG AGAATGGTGA TACTTTATAT GACCCGAAGT TCCAGGACAA
201 GGTCACCATG ACCACAGACA CGTCCACCAG CACAGCCTAC ATGGAGCTGA
251 GGAGCCTGAG ATCTGACGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GAGAGAGGCG
301 GATTATTTCC ACGATGGTAC CTCCTACTGG TACTTCGATG TCTGGGGCCG
351 TGGCACCCTG GTCACCGTCT CTAGT (SEQ ID NO:387)

Ab-11 ble humanisert for å generere Ab-16.

Ab-16

Sekvensene av antistoff 16 (også referert til heri som Ab-16) LC og HC er som følger:

Ab-16 lettkjede:

Aminosyresekvens av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-16 LC:

1 DIQLTQSPSF LSASVGDRVT ITCRASSSIS YIHWYQQKPG KAPKLLIYAT
51 SNLASGVPSR FSGSGSGTEF TLTISSLQPE DFATYYCQQW SSDPLTFGGG
101 TKVEIK*RTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD*
151 NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL
201 SSPVTKSFNR GEC (SEQ ID NO:229)

Nukleinsyresekvens som koder for den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-16 LC:

1 GACATCCAGT TGACCCAGTC TCCATCCTTC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA
51 CAGAGTCACC ATCACTTGCA GGGCCAGCTC AAGTATAAGT TACATACACT
101 GGTATCAGCA AAAACCAGGG AAAGCCCCTA AGCTCCTGAT CTATGCCACA
151 TCCAACCTGG CTTCTGGGGT CCCATCAAGG TTCAGCGGCA GTGGATCTGG
201 GACAGAATTC ACTCTCACAA TCAGCAGCCT GCAGCCTGAA GATTTTGCAA
251 CTTATTACTG TCAGCAGTGG AGTAGTGACC CACTCACGTT CGGCGGAGGG
301 ACCAAGGTGG AGATCAAACG TACGGTGGCT GCACCATCTG TCTTCATCTT
351 CCCGCCATCT GATGAGCAGT TGAAATCTGG AACTGCCTCT GTTGTGTGCC
401 TGCTGAATAA CTTCTATCCC AGAGAGGCCA AAGTACAGTG GAAGGTGGAT
451 AACGCCCTCC AATCGGGTAA CTCCCAGGAG AGTGTCACAG AGCAGGACAG
501 CAAGGACAGC ACCTACAGCC TCAGCAGCAC CCTGACGCTG AGCAAAGCAG
551 ACTACGAGAA ACACAAAGTC TACGCCTGCG AAGTCACCCA TCAGGGCCTG
601 AGCTCGCCCG TCACAAAGAG CTTCAACAGG GGAGAGTGT (SEQ ID NO:230)

Aminosyresekvens av Ab-16 LC inkludert signalpeptid:

1 MDMRVPAQLL GLLLLWLPGA RCDIQLTQSP SFLSASVGDR VTITCRASSS
51 ISYIHWYQQK PGKAPKLLIY ATSNLASGVP SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ
101 PEDFATYYCQ QWSSDPLTFG GGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT
151 ASVVCLLNNF YPREAKVQWK VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL
201 TLSKADYEKH KVYACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:231)

Nukleinsyresekvens av Ab-16 LC inkludert signalpeptidkodende sekvens:

1 ATGGACATGA GGGTCCCCGC TCAGCTCCTG GGGCTCCTGC TGCTCTGGCT
51 CCCAGGTGCC AGATGTGACA TCCAGTTGAC CCAGTCTCCA TCCTTCCTGT
101 CTGCATCTGT AGGAGACAGA GTCACCATCA CTTGCAGGGC CAGCTCAAGT
151 ATAAGTTACA TACACTGGTA TCAGCAAAAA CCAGGGAAAG CCCCTAAGCT
201 CCTGATCTAT GCCACATCCA ACCTGGCTTC TGGGGTCCCA TCAAGGTTCA
251 GCGGCAGTGG ATCTGGGACA GAATTCACTC TCACAATCAG CAGCCTGCAG
301 CCTGAAGATT TTGCAACTTA TTACTGTCAG CAGTGGAGTA GTGACCCACT
351 CACGTTCGGC GGAGGGACCA AGGTGGAGAT CAAACGTACG GTGGCTGCAC
401 CATCTGTCTT CATCTTCCCG CCATCTGATG AGCAGTTGAA ATCTGGAACT
451 GCCTCTGTTG TGTGCCTGCT GAATAACTTC TATCCCAGAG AGGCCAAAGT
501 ACAGTGGAAG GTGGATAACG CCCTCCAATC GGGTAACTCC CAGGAGAGTG
551 TCACAGAGCA GGACAGCAAG GACAGCACCT ACAGCCTCAG CAGCACCCTG
601 ACGCTGAGCA AAGCAGACTA CGAGAAACAC AAAGTCTACG CCTGCGAAGT
651 CACCCATCAG GGCCTGAGCT CGCCCGTCAC AAAGAGCTTC AACAGGGGAG
701 AGTGT (SEQ ID NO:232)

Ab-16 tungkjede:

Aminosyresekvens av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-16 HC:

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGFDIK DYYIHWVRQA PGQGLEWIGR
51 VDPDNGETEF APKFPGKVTM TTDTSISTAY MELSRLRSDD TAVYYCARED
101 YDGTYTWFPY WGQGTLVTVS S*ASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV*
151 KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ
201 TYTCNVDHKP SNTKVDKTVE RKCCVECPPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT
251 LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF
301 RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT
351 LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPMLDS
401 DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK (SEQ ID NO:233)

Aminosyresekvens av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-16 HC uten karboksyterminalt lysin:

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGFDIK DYYIHWVRQA PGQGLEWIGR
51 VDPDNGETEF APKFPGKVTM TTDTSISTAY MELSRLRSDD TAVYYCARED
101 YDGTYTWFPY WGQGTLVTVS S*ASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV*
151 KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ
201 TYTCNVDHKP SNTKVDKTVE RKCCVECPPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT
251 LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF
301 RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT
351 LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPMLDS
401 DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG (SEQ ID NO:395)

Nukleinsyresekvens som koder for den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-16 HC:

1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGTC TGGGGCTGAG GTGAAGAAGC CTGGGGCCTC
51 AGTGAAGGTC TCCTGCAAGG CTTCTGGATT CGACATTAAG GACTACTATA
101 TACACTGGGT GCGACAGGCC CCTGGACAAG GGCTTGAGTG GATCGGAAGG
151 GTTGATCCTG ACAATGGTGA GACTGAATTT GCCCCGAAGT TCCCGGGCAA
201 GGTCACCATG ACCACAGACA CGTCCATCAG CACAGCCTAC ATGGAGCTGA
251 GCAGGCTGAG ATCTGACGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GAGAGAAGAC
301 TACGATGGTA CCTACACCTG GTTTCCTTAT TGGGGCCAAG GGACTCTGGT
351 CACCGTCTCT AGTGCCTCCA CCAAGGGCCC ATCGGTCTTC CCCCTGGCGC
401 CCTGCTCCAG GAGCACCTCC GAGAGCACAG CGGCCCTGGG CTGCCTGGTC
451 AAGGACTACT TCCCCGAACC GGTGACGGTG TCGTGGAACT CAGGCGCTCT
501 GACCAGCGGC GTGCACACCT TCCCAGCTGT CCTACAGTCC TCAGGACTCT
551 ACTCCCTCAG CAGCGTGGTG ACCGTGCCCT CCAGCAACTT CGGCACCCAG
601 ACCTACACCT GCAACGTAGA TCACAAGCCC AGCAACACCA AGGTGGACAA
651 GACAGTTGAG CGCAAATGTT GTGTCGAGTG CCCACCGTGC CCAGCACCAC
701 CTGTGGCAGG ACCGTCAGTC TTCCTCTTCC CCCCAAAACC CAAGGACACC
751 CTCATGATCT CCCGGACCCC TGAGGTCACG TGCGTGGTGG TGGACGTGAG
801 CCACGAAGAC CCCGAGGTCC AGTTCAACTG GTACGTGGAC GGCGTGGAGG
851 TGCATAATGC CAAGACAAAG CCACGGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACGTTC
901 CGTGTGGTCA GCGTCCTCAC CGTTGTGCAC CAGGACTGGC TGAACGGCAA
951 GGAGTACAAG TGCAAGGTCT CCAACAAAGG CCTCCCAGCC CCCATCGAGA
1001 AAACCATCTC CAAAACCAAA GGGCAGCCCC GAGAACCACA GGTGTACACC
1051 CTGCCCCCAT CCCGGGAGGA GATGACCAAG AACCAGGTCA GCCTGACCTG
1101 CCTGGTCAAA GGCTTCTACC CCAGCGACAT CGCCGTGGAG TGGGAGAGCA
1151 ATGGGCAGCC GGAGAACAAC TACAAGACCA CACCTCCCAT GCTGGACTCC
1201 GACGGCTCCT TCTTCCTCTA CAGCAAGCTC ACCGTGGACA AGAGCAGGTG
1251 GCAGCAGGGG AACGTCTTCT CATGCTCCGT GATGCATGAG GCTCTGCACA
1301 ACCACTACAC GCAGAAGAGC CTCTCCCTGT CTCCGGGTAA A (SEQ ID NO:234)

Aminosyresekvens av Ab-16 HC inkludert signalpeptid:

1 MDWTWRILFL VAAATGAHSE VQLVQSGAEV KKPGASVKVS CKASGFDIKD
51 YYIHWVRQAP GQGLEWIGRV DPDNGETEFA PKFPGKVTMT TDTSISTAYM
101 ELSRLRSDDT AVYYCAREDY DGTYTWFPYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP
151 LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
201 GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVER KCCVECPPCP
251 APPVAGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG
301 VEVHNAKTKP REEQFNSTFR VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVSNKGLPAP
351 IEKTISKTKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW
401 ESNGQPENNY KTTPPMLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA
451 LHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO:235)

Nukleinsyresekvens av Ab-16 HC inkludert signalpeptidkodende sekvens:

1 ATGGACTGGA CCTGGAGGAT CCTCTTCTTG GTGGCAGCAG CCACAGGAGC
51 CCACTCCGAG GTGCAGCTGG TGCAGTCTGG GGCTGAGGTG AAGAAGCCTG
101 GGGCCTCAGT GAAGGTCTCC TGCAAGGCTT CTGGATTCGA CATTAAGGAC
151 TACTATATAC ACTGGGTGCG ACAGGCCCCT GGACAAGGGC TTGAGTGGAT
201 CGGAAGGGTT GATCCTGACA ATGGTGAGAC TGAATTTGCC CCGAAGTTCC
251 CGGGCAAGGT CACCATGACC ACAGACACGT CCATCAGCAC AGCCTACATG
301 GAGCTGAGCA GGCTGAGATC TGACGACACG GCCGTGTATT ACTGTGCGAG
351 AGAAGACTAC GATGGTACCT ACACCTGGTT TCCTTATTGG GGCCAAGGGA
401 CTCTGGTCAC CGTCTCTAGT GCCTCCACCA AGGGCCCATC GGTCTTCCCC
451 CTGGCGCCCT GCTCCAGGAG CACCTCCGAG AGCACAGCGG CCCTGGGCTG
501 CCTGGTCAAG GACTACTTCC CCGAACCGGT GACGGTGTCG TGGAACTCAG
551 GCGCTCTGAC CAGCGGCGTG CACACCTTCC CAGCTGTCCT ACAGTCCTCA
601 GGACTCTACT CCCTCAGCAG CGTGGTGACC GTGCCCTCCA GCAACTTCGG
651 CACCCAGACC TACACCTGCA ACGTAGATCA CAAGCCCAGC AACACCAAGG
701 TGGACAAGAC AGTTGAGCGC AAATGTTGTG TCGAGTGCCC ACCGTGCCCA
751 GCACCACCTG TGGCAGGACC GTCAGTCTTC CTCTTCCCCC CAAAACCCAA
801 GGACACCCTC ATGATCTCCC GGACCCCTGA GGTCACGTGC GTGGTGGTGG
851 ACGTGAGCCA CGAAGACCCC GAGGTCCAGT TCAACTGGTA CGTGGACGGC
901 GTGGAGGTGC ATAATGCCAA GACAAAGCCA CGGGAGGAGC AGTTCAACAG
951 CACGTTCCGT GTGGTCAGCG TCCTCACCGT TGTGCACCAG GACTGGCTGA
1001 ACGGCAAGGA GTACAAGTGC AAGGTCTCCA ACAAAGGCCT CCCAGCCCCC
1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGG CAGCCCCGAG AACCACAGGT
1101 GTACACCCTG CCCCCATCCC GGGAGGAGAT GACCAAGAAC CAGGTCAGCC
1151 TGACCTGCCT GGTCAAAGGC TTCTACCCCA GCGACATCGC CGTGGAGTGG
1201 GAGAGCAATG GGCAGCCGGA GAACAACTAC AAGACCACAC CTCCCATGCT
1251 GGACTCCGAC GGCTCCTTCT TCCTCTACAG CAAGCTCACC GTGGACAAGA
1301 GCAGGTGGCA GCAGGGGAAC GTCTTCTCAT GCTCCGTGAT GCATGAGGCT
1351 CTGCACAACC ACTACACGCA GAAGAGCCTC TCCCTGTCTC CGGGTAAA (SEQ ID NO:236)

CDR sekvensene i det variable området av tungkjeden av Ab-16 er:

CDR-H1: DYYIH (SEQ ID NO:293)
CDR-H2: RVDPDNGETEFAPKFPG (SEQ ID NO:294)
CDR-H3: EDYDGTYTWFPY (SEQ ID NO:295)

Lettkjedevariable område CDR sekvensene av Ab-16 er:

CDR-L1: RASSSISYIH (SEQ ID NO:281)
CDR-L2: ATSNLAS (SEQ ID NO:282)
CDR-L3: QQWSSDPLT (SEQ ID NO:283)

Ab-16 variable domener:

Ab-16 lettkjedevariabel domeneaminosyresekvens (uten signalsekvens):

1 DIQLTQSPSF LSASVGDRVT ITCRASSSIS YIHWYQQKPG KAPKLLIYAT
51 SNLASGVPSR FSGSGSGTEF TLTISSLQPE DFATYYCQQW SSDPLTFGGG
101 TKVEIK (SEQ ID NO:388)

Ab-16 lettkjedevariabel domene DNA sekvens (uten signalsekvens):

1 GACATCCAGT TGACCCAGTC TCCATCCTTC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA
51 CAGAGTCACC ATCACTTGCA GGGCCAGCTC AAGTATAAGT TACATACACT
101 GGTATCAGCA AAAACCAGGG AAAGCCCCTA AGCTCCTGAT CTATGCCACA
151 TCCAACCTGG CTTCTGGGGT CCCATCAAGG TTCAGCGGCA GTGGATCTGG
201 GACAGAATTC ACTCTCACAA TCAGCAGCCT GCAGCCTGAA GATTTTGCAA
251 CTTATTACTG TCAGCAGTGG AGTAGTGACC CACTCACGTT CGGCGGAGGG
301 ACCAAGGTGG AGATCAAA (SEQ ID NO:389)

Ab-16 tungkjedevariabelt domene aminosyresekvens (uten signalsekvens):

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGFDIKDYYIHWVRQA PGQGLEWIGR
51 VDPDNGETEF APKFPGKVTM TTDTSISTAY MELSRLRSDD TAVYYCARED
101 YDGTYTWFPY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:390)

Ab-16 tungkjedevariabelt domene DNA sekvens (uten signalsekvens):

1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGTC TGGGGCTGAG GTGAAGAAGC CTGGGGCCTC
51 AGTGAAGGTC TCCTGCAAGG CTTCTGGATT CGACATTAAG GACTACTATA
101 TACACTGGGT GCGACAGGCC CCTGGACAAG GGCTTGAGTG GATCGGAAGG
151 GTTGATCCTG ACAATGGTGA GACTGAATTT GCCCCGAAGT TCCCGGGCAA
201 GGTCACCATG ACCACAGACA CGTCCATCAG CACAGCCTAC ATGGAGCTGA
251 GCAGGCTGAG ATCTGACGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GAGAGAAGAC
301 TACGATGGTA CCTACACCTG GTTTCCTTAT TGGGGCCAAG GGACTCTGGT
351 CACCGTCTCT AGT (SEQ ID NO:391)

Ytterligere antistoffer er referert til heri som antistoffer 17-22 (også referert til heri som Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21 og Ab-22). χ konstantområdet for alle VK områder av Ab-17, Ab-19 og Ab-21 er som følger:

TDAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQD
SKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC (SEQ ID NO:323)

Tungkonstante området for alle VH områder av antistoffene 17, 19 og 21 er som følger:

AKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQS
DLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIF
PPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRS
VSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKD
KVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEA
GNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK (SEQ ID NO:324)

I de følgende antistoffaminosyresekvenser representerer de boksede-skyggelagte aminosyrene komplement-bestemmende områder (CDR'er) og de understrekede aminosyrene representerer signalpeptid:

Ab-17

Aminosyresekvens av Ab-17 LC inkludert signalpeptid:

MDFQVQIFSFMLISVTVILSSGEIVLTQSPALMAASPGEKVTITCSVSSSISSSNLHWSQQK
SGTSPKLWIYGTSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWTITYTFG
SGTKLELKR (SEQ ID NO:299)

Nukleinsyresekvens av Ab-17 LC inkludert signalpeptid:

ATGGATTTTCAGGTGCAGATTTTCAGCTTCATGCTAATCAGTGTCACAGTCATATTG
TCCAGTGGAGAAATTGTGCTCACCCAGTCTCCAGCACTCATGGCTGCATCTCCAGGG
GAGAAGGTCACCATCACCTGCAGTGTCAGCTCGAGTATAAGTTCCAGCAACTTACA
CTGGTCCCAGCAGAAGTCAGGAACCTCCCCCAAACTCTGGATTTATGGCACATCCA
ACCTTGCTTCTGGAGTCCCTGTTCGCTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACCTCTTATTC
TCTCACAATCAGCAGCATGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGTCAACAGT
GGACTACTACGTATACGTTCGGATCGGGGACCAAGCTGGAGCTGAAACGT (SEQ ID NO:300)

Aminosyresekvens av Ab-17 HC inkludert signalpeptid:

MGWNWIIFFLMAVVTGVNSEVQLRQSGADLVKPGASVKLSCTASGFNIKDYYIHWVK
QRPEQGLEWIGRIDPDNGESTYVPKFQGKATITADTSSNTAYLQLRSLTSEDTAIYYCGR
EGLDYGDYYAVDYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO:301)

Nukleinsyresekvens av Ab-17 HC inkludert signalpeptid:

ATGGGATGGAACTGGATCATCTTCTTCCTGATGGCAGTGGTTACAGGGGTCAATTCA
GAGGTGCAGTTGCGGCAGTCTGGGGCAGACCTTGTGAAGCCAGGGGCCTCAGTCAA
GTTGTCCTGCACAGCTTCTGGCTTCAACATTAAAGACTACTATATACACTGGGTGAA
GCAGAGGCCTGAACAGGGCCTGGAGTGGATTGGAAGGATTGATCCTGATAATGGTG
AAAGTACATATGTCCCGAAGTTCCAGGGCAAGGCCACTATAACAGCAGACACATCA
TCCAACACAGCCTACCTACAACTCAGAAGCCTGACATCTGAGGACACTGCCATCTA
TTATTGTGGGAGAGAGGGGCTCGACTATGGTGACTACTATGCTGTGGACTACTGGG
GTCAAGGAACCTCGGTCACAGTCTCGAGC (SEQ ID NO:302)

Ab-17 ble humanisert for å danne Ab-18.

Ab-18

Aminosyresekvens av Ab-18 LC inkludert signalpeptid:

MDMRVPAQLLGLLLLWLPGARCDIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCSVSSSISSSNLHWYQ
QKPGKAPKLLIYGTSNLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQWTTTYTF
GQGTKLEIKR (SEQ ID NO:303)

Nukleinsyresekvens av Ab-18 LC inkludert signalpeptid:

ATGGATATGCGCGTGCCGGCGCAGCTGCTGGGCCTGCTGCTGCTGTGGCTGCCGGG
CGCGCGCTGCGATATTCAGCTGACCCAGAGCCCGAGCTTTCTGAGCGCGAGCGTGG
GCGATCGCGTGACCATTACCTGCAGCGTGAGCAGCAGCATTAGCAGCAGCAACCTG
CATTGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTATGGCACCAG
CAACCTGGCGAGCGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAAT
TTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTTGCGACCTATTATTGCCAGC
AGTGGACCACCACCTATACCTTTGGCCAGGGCACCAAACTGGAAATTAAACGT (SEQ ID NO:304)

Aminosyresekvens av Ab-18 HC inkludert signalpeptid:

MDWTWSILFLVAAPTGAHSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDYYIHWVR
QAPGQGLEWMGRIDPDNGESTYVPKFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYY
CAREGLDYGDYYAVDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:305)

Nukleinsyresekvens av Ab-18 HC inkludert signalpeptid:

ATGGATTGGACCTGGAGCATTCTGTTTCTGGTGGCGGCGCCGACCGGCGCGCATAG
CGAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGCGAGCGTG
AAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTTTAACATTAAAGATTATTATATTCATTGGGT
GCGCCAGGCGCCGGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCCGCATTGATCCGGATAACG
GCGAAAGCACCTATGTGCCGAAATTTCAGGGCCGCGTGACCATGACCACCGATACC
AGCACCAGCACCGCGTATATGGAACTGCGCAGCCTGCGCAGCGATGATACCGCGGT
GTATTATTGCGCGCGCGAAGGCCTGGATTATGGCGATTATTATGCGGTGGATTATTG
GGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:306)

Ab-18 lettkjedevariabel domeneaminosyresekvens (uten signalsekvens):

DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCSVSSSISSSNLHWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLASGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQWTTYTFGQGTKLEIKR (SEQ ID NO:368)

Ab-18 lettkjedevariabelt område DNA sekvens (uten signalsekvens):

GATATTCAGCTGACCCAGAGCCCGAGCTTTCTGAGCGCGAGCGTGGGCGATCGCGT
GACCATTACCTGCAGCGTGAGCAGCAGCATTAGCAGCAGCAACCTGCATTGGTATC
AGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTATGGCACCAGCAACCTGGCG
AGCGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAATTTACCCTGAC
CATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTTGCGACCTATTATTGCCAGCAGTGGACCA
CCACCTATACCTTTGGCCAGGGCACCAAACTGGAAATTAAACGT (SEQ ID NO:369)

Ab-18 tungkjedevariabelt domene aminosyresekvens (uten signalsekvens):

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDYYIHWVRQAPGQGLEWMGRIDPDNGE
STYVPKFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAREGLDYGDYYAVDYWG
QGTLVTVSS (SEQ ID NO:370)

Ab-18 tungkjedevariabelt domene DNA sekvens (uten signalsekvens):

GAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGCGAGCGTGA
AAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTTTAACATTAAAGATTATTATATTCATTGGGTG
CGCCAGGCGCCGGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCCGCATTGATCCGGATAACGG
CGAAAGCACCTATGTGCCGAAATTTCAGGGCCGCGTGACCATGACCACCGATACCA
GCACCAGCACCGCGTATATGGAACTGCGCAGCCTGCGCAGCGATGATACCGCGGTG
TATTATTGCGCGCGCGAAGGCCTGGATTATGGCGATTATTATGCGGTGGATTATTGG
GGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:371)

Ab-19

Aminosyresekvens av Ab-19 LC inkludert signalpeptid:

MMSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIQMTQTTSSLSASLGDRVNISCRASQDISSYLNWYQQK
PDGTVKLLIYSTSRLNSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLAQEDIATYFCQQDIKHPTFGGG
TKLELKR (SEQ ID NO:307)

Nukleinsyresekvens av Ab-19 LC inkludert signalpeptid:

ATGATGTCCTCTGCTCAGTTCCTTGGTCTCCTGTTGCTCTGTTTTCAAGGTACCAGAT
GTGATATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGAG
TCAACATCAGCTGCAGGGCAAGTCAGGACATTAGCAGTTATTTAAACTGGTATCAG
CAGAAACCAGATGGAACTGTTAAACTCCTGATCTACTCCACATCAAGATTAAACTC
AGGAGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGATTATTCTCTCACTAT
TAGCAACCTGGCACAAGAAGATATTGCCACTTACTTTTGCCAACAGGATATTAAGC
ATCCGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGTTGGAGCTGAAACGT (SEQ ID NO:308)

Aminosyresekvens av Ab-19 HC inkludert signalpeptid:

MEWIWIFLFLLSGTAGVHSEVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGFTFTDYIMHWVKQ
KPGQGLEWIGYINPYNDDTEYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMDLSSLTSEGSAVYYCA
RSIYYYDAPFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:309)

Nukleinsyresekvens av Ab-19 HC inkludert signalpeptid:

ATGGAATGGATCTGGATATTTCTCTTCCTCCTGTCAGGAACTGCAGGTGTCCACTCT
GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTAAAGCCTGGGGCTTCAGTGAA
GATGTCCTGCAAGGCTTCTGGGTTCACATTCACTGACTACATTATGCACTGGGTGAA
GCAGAAGCCTGGGCAGGGCCTTGAGTGGATTGGATATATTAATCCTTACAATGATG
ATACTGAATACAATGAGAAGTTCAAAGGCAAGGCCACACTGACTTCAGACAAATCC
TCCAGCACAGCCTACATGGATCTCAGCAGTCTGACCTCTGAGGGCTCTGCGGTCTAT
TACTGTGCAAGATCGATTTATTACTACGATGCCCCGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGG
ACTCTGGTCACAGTCTCGAGC (SEQ ID NO:310)

Ab-19 ble humanisert for å generere antistoff 20 (også referert til heri som Ab-20) og antistoff 23 (også referert til heri som Ab-23).

Ab-20

IgG4 versjon

Aminosyresekvens av Ab-20 LC inkludert signalpeptid:

MMSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSYLNWYQQK
PGKAPKLLIYSTSRLNSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDIKHPTFGQG
TKVEIKR (SEQ ID NO:311)

Nukleinsyresekvens av Ab-20 LC inkludert signalpeptid:

ATGATGTCCTCTGCTCAGTTCCTTGGTCTCCTGTTGCTCTGTTTTCAAGGTACCAGAT
GTGATATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGTGACCGTG
TCACCATCACTTGCCGCGCAAGTCAGGATATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGC
AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTCTACTTCCCGTTTGAATAGTG
GGGTCCCATCACGCTTCAGTGGCAGTGGCTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCA
GCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGGATATTAAACACC
CTACGTTCGGTCAAGGCACCAAGGTGGAGATCAAACGT (SEQ ID NO:312)

Aminosyresekvens av Ab-20 HC inkludert signalpeptid:

MEWIWIFLFLLSGTAGVHSEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYIMHWVRQ
APGQGLEWMGYINPYNDDTEYNEKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCA
RSIYYYDAPFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:313)

Nukleinsyresekvens av Ab-20 HC inkludert signalpeptid:

ATGGAATGGATCTGGATATTTCTCTTCCTCCTGTCAGGAACTGCAGGTGTCCACTCT
GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAA
GGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTTTACCTTCACCGACTATATTATGCACTGGGTGCG
TCAGGCCCCTGGTCAAGGGCTTGAGTGGATGGGCTATATCAACCCTTATAATGATG
ACACCGAATACAACGAGAAGTTCAAGGGCCGTGTCACGATTACCGCGGACAAATCC
ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGCGCTCTGAGGACACGGCCGTGTA
TTACTGTGCGCGTTCGATTTATTACTACGATGCCCCGTTTGCTTACTGGGGCCAAGG
GACTCTGGTCACAGTCTCGAGC (SEQ ID NO:349)

Ab-23

IgG2 versjon

Lettkjede:

Aminosyresekvens av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-23 LC:

1 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYS
51 TSRLNSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ DIKHPTFGQG
101 TKVEIK*RTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD*
151 NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL
201 SSPVTKSFNR GEC (SEQ ID NO:341)

Nukleinsyresekvens som koder for den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-23 LC:

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGTGA
51 CCGTGTCACC ATCACTTGCC GCGCAAGTCA GGATATTAGC AGCTATTTAA
101 ATTGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATTCT
151 ACTTCCCGTT TGAATAGTGG GGTCCCATCA CGCTTCAGTG GCAGTGGCTC
201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG
251 CAACTTACTA CTGTCAACAG GATATTAAAC ACCCTACGTT CGGTCAAGGC
301 ACCAAGGTGG AGATCAAACG TACGGTGGCT GCACCATCTG TCTTCATCTT
351 CCCGCCATCT GATGAGCAGT TGAAATCTGG AACTGCCTCT GTTGTGTGCC
401 TGCTGAATAA CTTCTATCCC AGAGAGGCCA AAGTACAGTG GAAGGTGGAT
451 AACGCCCTCC AATCGGGTAA CTCCCAGGAG AGTGTCACAG AGCAGGACAG
501 CAAGGACAGC ACCTACAGCC TCAGCAGCAC CCTGACGCTG AGCAAAGCAG
551 ACTACGAGAA ACACAAAGTC TACGCCTGCG AAGTCACCCA TCAGGGCCTG
601 AGCTCGCCCG TCACAAAGAG CTTCAACAGG GGAGAGTGT (SEQ ID NO:342)

Aminosyresekvens av Ab-23 LC inkludert signalpeptid:

1 MDMRVPAQLL GLLLLWLRGA RCDIQMTQSP SSLSASVGDR VTITCRASQD
51 ISSYLNWYQQ KPGKAPKLLI YSTSRLNSGV PSRFSGSGSG TDFTLTISSL
101 QPEDFATYYC QQDIKHPTFG QGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT
151 ASVVCLLNNF YPREAKVQWK VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL
201 TLSKADYEKH KVYACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:343)

Nukleinsyresekvens av Ab-23 LC inkludert signalpeptidkodende sekvens:

1 ATGGACATGA GGGTGCCCGC TCAGCTCCTG GGGCTCCTGC TGCTGTGGCT
51 GAGAGGTGCC AGATGTGACA TCCAGATGAC CCAGTCTCCA TCCTCCCTGT
101 CTGCATCTGT AGGTGACCGT GTCACCATCA CTTGCCGCGC AAGTCAGGAT
151 ATTAGCAGCT ATTTAAATTG GTATCAGCAG AAACCAGGGA AAGCCCCTAA
201 GCTCCTGATC TATTCTACTT CCCGTTTGAA TAGTGGGGTC CCATCACGCT
251 TCAGTGGCAG TGGCTCTGGG ACAGATTTCA CTCTCACCAT CAGCAGTCTG
301 CAACCTGAAG ATTTTGCAAC TTACTACTGT CAACAGGATA TTAAACACCC
351 TACGTTCGGT CAAGGCACCA AGGTGGAGAT CAAACGTACG GTGGCTGCAC
401 CATCTGTCTT CATCTTCCCG CCATCTGATG AGCAGTTGAA ATCTGGAACT
451 GCCTCTGTTG TGTGCCTGCT GAATAACTTC TATCCCAGAG AGGCCAAAGT
501 ACAGTGGAAG GTGGATAACG CCCTCCAATC GGGTAACTCC CAGGAGAGTG
551 TCACAGAGCA GGACAGCAAG GACAGCACCT ACAGCCTCAG CAGCACCCTG
601 ACGCTGAGCA AAGCAGACTA CGAGAAACAC AAAGTCTACG CCTGCGAAGT
651 CACCCATCAG GGCCTGAGCT CGCCCGTCAC AAAGAGCTTC AACAGGGGAG
701 AGTGT (SEQ ID NO:344)

Tungkjede:

Aminosyresekvens av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-23 HC:

1 EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGFTFT DYIMHWVRQA PGQGLEWMGY
51 INPYNDDTEY NEKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARSI
101 YYYDAPFAYW GQGTLVTVSS *ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK*
151 DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT
201 YTCNVDHKPS NTKVDKTVER KCCVECPPCP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL
251 MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTFR
301 VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVSNKGLPAP IEKTISKTKG QPREPQVYTL
351 PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPMLDSD
401 GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO:345)

Aminosyresekvens av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-23 HC uten karboksyterminalt lysin:

1 EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGFTFT DYIMHWVRQA PGQGLEWMGY
51 INPYNDDTEY NEKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARSI
101 YYYDAPFAYW GQGTLVTVSS *ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK*
151 DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT
201 YTCNVDHKPS NTKVDKTVER KCCVECPPCP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL
251 MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTFR
301 VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVSNKGLPAP IEKTISKTKG QPREPQVYTL
351 PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPMLDSD
401 GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO:396)

Nukleinsyresekvens som koder for den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-23 HC:

1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGTC TGGGGCTGAG GTGAAGAAGC CTGGGTCCTC
51 GGTGAAGGTC TCCTGCAAGG CTTCTGGTTT TACCTTCACC GACTATATTA
101 TGCACTGGGT GCGTCAGGCC CCTGGTCAAG GGCTTGAGTG GATGGGCTAT
151 ATCAACCCTT ATAATGATGA CACCGAATAC AACGAGAAGT TCAAGGGCCG
201 TGTCACGATT ACCGCGGACA AATCCACGAG CACAGCCTAC ATGGAGCTGA
251 GCAGCCTGCG CTCTGAGGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GCGTTCGATT
301 TATTACTACG ATGCCCCGTT TGCTTACTGG GGCCAAGGGA CTCTGGTCAC
351 CGTCTCTAGT GCCTCCACCA AGGGCCCATC GGTCTTCCCC CTGGCGCCCT
401 GCTCCAGGAG CACCTCCGAG AGCACAGCGG CCCTGGGCTG CCTGGTCAAG
451 GACTACTTCC CCGAACCGGT GACGGTGTCG TGGAACTCAG GCGCTCTGAC
501 CAGCGGCGTG CACACCTTCC CAGCTGTCCT ACAGTCCTCA GGACTCTACT
551 CCCTCAGCAG CGTGGTGACC GTGCCCTCCA GCAACTTCGG CACCCAGACC
601 TACACCTGCA ACGTAGATCA CAAGCCCAGC AACACCAAGG TGGACAAGAC
651 AGTTGAGCGC AAATGTTGTG TCGAGTGCCC ACCGTGCCCA GCACCACCTG
701 TGGCAGGACC GTCAGTCTTC CTCTTCCCCC CAAAACCCAA GGACACCCTC
751 ATGATCTCCC GGACCCCTGA GGTCACGTGC GTGGTGGTGG ACGTGAGCCA
801 CGAAGACCCC GAGGTCCAGT TCAACTGGTA CGTGGACGGC GTGGAGGTGC
851 ATAATGCCAA GACAAAGCCA CGGGAGGAGC AGTTCAACAG CACGTTCCGT
901 GTGGTCAGCG TCCTCACCGT TGTGCACCAG GACTGGCTGA ACGGCAAGGA
951 GTACAAGTGC AAGGTCTCCA ACAAAGGCCT CCCAGCCCCC ATCGAGAAAA
1001 CCATCTCCAA AACCAAAGGG CAGCCCCGAG AACCACAGGT GTACACCCTG
1051 CCCCCATCCC GGGAGGAGAT GACCAAGAAC CAGGTCAGCC TGACCTGCCT
1101 GGTCAAAGGC TTCTACCCCA GCGACATCGC CGTGGAGTGG GAGAGCAATG
1151 GGCAGCCGGA GAACAACTAC AAGACCACAC CTCCCATGCT GGACTCCGAC
1201 GGCTCCTTCT TCCTCTACAG CAAGCTCACC GTGGACAAGA GCAGGTGGCA
1251 GCAGGGGAAC GTCTTCTCAT GCTCCGTGAT GCATGAGGCT CTGCACAACC
1301 ACTACACGCA GAAGAGCCTC TCCCTGTCTC CGGGTAAA (SEQ ID NO:346)

Aminosyresekvens av Ab-23 HC inkludert signalpeptid:

1 MDWTWRILFL VAAATGAHSE VQLVQSGAEV KKPGSSVKVS CKASGFTFTD
51 YIMHWVRQAP GQGLEWMGYI NPYNDDTEYN EKFKGRVTIT ADKSTSTAYM
101 ELSSLRSEDT AVYYCARSIY YYDAPFAYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL
151 APCSRSTSES TAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG
201 LYSLSSVVTV PSSNFGTQTY TCNVDHKPSN TKVDKTVERK CCVECPPCPA
251 PPVAGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VQFNWYVDGV
301 EVHNAKTKPR EEQFNSTFRV VSVLTVVHQD WLNGKEYKCK VSNKGLPAPI
351 EKTISKTKGQ PREPQVYTLP PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE
401 SNGQPENNYK TTPPMLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL
451 HNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:347)

Nukleinsyresekvens av Ab-23 HC inkludert signalpeptidkodende sekvens:

1 ATGGACTGGA CCTGGAGGAT CCTCTTCTTG GTGGCAGCAG CCACAGGAGC
51 CCACTCCGAG GTGCAGCTGG TGCAGTCTGG GGCTGAGGTG AAGAAGCCTG
101 GGTCCTCGGT GAAGGTCTCC TGCAAGGCTT CTGGTTTTAC CTTCACCGAC
151 TATATTATGC ACTGGGTGCG TCAGGCCCCT GGTCAAGGGC TTGAGTGGAT
201 GGGCTATATC AACCCTTATA ATGATGACAC CGAATACAAC GAGAAGTTCA
251 AGGGCCGTGT CACGATTACC GCGGACAAAT CCACGAGCAC AGCCTACATG
301 GAGCTGAGCA GCCTGCGCTC TGAGGACACG GCCGTGTATT ACTGTGCGCG
351 TTCGATTTAT TACTACGATG CCCCGTTTGC TTACTGGGGC CAAGGGACTC
401 TGGTCACCGT CTCTAGTGCC TCCACCAAGG GCCCATCGGT CTTCCCCCTG
451 GCGCCCTGCT CCAGGAGCAC CTCCGAGAGC ACAGCGGCCC TGGGCTGCCT
501 GGTCAAGGAC TACTTCCCCG AACCGGTGAC GGTGTCGTGG AACTCAGGCG
551 CTCTGACCAG CGGCGTGCAC ACCTTCCCAG CTGTCCTACA GTCCTCAGGA
601 CTCTACTCCC TCAGCAGCGT GGTGACCGTG CCCTCCAGCA ACTTCGGCAC
651 CCAGACCTAC ACCTGCAACG TAGATCACAA GCCCAGCAAC ACCAAGGTGG
701 ACAAGACAGT TGAGCGCAAA TGTTGTGTCG AGTGCCCACC GTGCCCAGCA
751 CCACCTGTGG CAGGACCGTC AGTCTTCCTC TTCCCCCCAA AACCCAAGGA
801 CACCCTCATG ATCTCCCGGA CCCCTGAGGT CACGTGCGTG GTGGTGGACG
851 TGAGCCACGA AGACCCCGAG GTCCAGTTCA ACTGGTACGT GGACGGCGTG
901 GAGGTGCATA ATGCCAAGAC AAAGCCACGG GAGGAGCAGT TCAACAGCAC
951 GTTCCGTGTG GTCAGCGTCC TCACCGTTGT GCACCAGGAC TGGCTGAACG
1001 GCAAGGAGTA CAAGTGCAAG GTCTCCAACA AAGGCCTCCC AGCCCCCATC
1051 GAGAAAACCA TCTCCAAAAC CAAAGGGCAG CCCCGAGAAC CACAGGTGTA
1101 CACCCTGCCC CCATCCCGGG AGGAGATGAC CAAGAACCAG GTCAGCCTGA
1151 CCTGCCTGGT CAAAGGCTTC TACCCCAGCG ACATCGCCGT GGAGTGGGAG
1201 AGCAATGGGC AGCCGGAGAA CAACTACAAG ACCACACCTC CCATGCTGGA
1251 CTCCGACGGC TCCTTCTTCC TCTACAGCAA GCTCACCGTG GACAAGAGCA
1301 GGTGGCAGCA GGGGAACGTC TTCTCATGCT CCGTGATGCA TGAGGCTCTG
1351 CACAACCACT ACACGCAGAA GAGCCTCTCC CTGTCTCCGG GTAAA (SEQ ID NO:348)

CDR (komplementaritetsbestemmende område) sekvenser i det variable området av tungkjeden av Ab-23 er som følger:

CDR-H1: DYIMH (SEQ ID NO:269)
CDR-H2: YINPYNDDTEYNEKFKG (SEQ ID NO:270)
CDR-H3: SIYYYDAPFAY (SEQ ID NO:271)

Lettkjedevariable område CDR sekvensene av Ab-23 er:

CDR-L1: RASQDISSYLN (SEQ ID NO:239)
CDR-L2: STSRLNS (SEQ ID NO:240)
CDR-L3: QQDIKHPT (SEQ ID NO:241)

Ab-23 variable områder:

Ab-23 lettkjedevariabelt område aminosyresekvens (uten signalsekvens):

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYS
TSRLNSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ DIKHPTFGQG
TKVEIK (SEQ ID NO:364)

Ab-23 lettkjedevariabelt domene DNA sekvens (uten signalsekvens):

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGTGACCGTGTC
ACC ATCACTTGCC GCGCAAGTCA GGATATTAGC AGCTATTTAAATTGGTATCA
GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATTCTACTTCCCGTT
TGAATAGTGG GGTCCCATCA CGCTTCAGTG GCAGTGGCTCTGGGACAGAT
TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTGCAACTTACTA
CTGTCAACAG GATATTAAAC ACCCTACGTT CGGTCAAGGCACCAAGGTGG
AGATCAAA (SEQ ID NO:365)

Ab-23 tungkjedevariabelt domene aminosyresekvens (uten signalsekvens):

EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGFTFT DYIMHWVRQA
PGQGLEWMGYINPYNDDTEY NEKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED
TAVYYCARSIYYYDAPFAYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:366)

Ab-23 tungkjedevariabelt domene DNA sekvens (uten signalsekvens):

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAA
GGTC TCCTGCAAGG CTTCTGGTTT TACCTTCACC GACTATATTATGCACTGGGT
GCGTCAGGCC CCTGGTCAAG GGCTTGAGTG GATGGGCTATATCAACCCTT
ATAATGATGA CACCGAATAC AACGAGAAGT TCAAGGGCCGTGTCACGATT
ACCGCGGACA AATCCACGAG CACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGCG
CTCTGAGGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GCGTTCGATTTATTACTACG
ATGCCCCGTT TGCTTACTGG GGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCTAGT (SEQ ID NO:367)

Ab-21

Aminosyresekvens av Ab-21 LC inkludert signalpeptid:

MKSQTQVFVYMLLWLSGVEGDIVMTQSHKFMSTSVGDRVTITCKASQDVFTAVAWYQ
QKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCQQYSSYPLT
FGAGTKLELKR (SEQ ID NO:315)

Nukleinsyresekvens av Ab-21 LC inkludert signalpeptid:

ATGAAGTCACAGACCCAGGTCTTTGTATACATGTTGCTGTGGTTGTCTGGTGTTGAA
GGAGACATTGTGATGACCCAGTCTCACAAATTCATGTCCACGTCAGTAGGAGACAG
GGTCACCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGGATGTCTTTACTGCTGTAGCCTGGTATCA
ACAGAAACCAGGACAATCTCCTAAACTACTGATTTACTGGGCATCCACCCGGCACA
CTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA
TTAGCAATGTGCAGTCTGAAGACTTGGCAGATTATTTCTGTCAACAATATAGCAGCT
ATCCTCTCACGTTCGGTGCTGGGACCAAGTTGGAGCTGAAACGT (SEQ ID NO:316)

Aminosyresekvens av Ab-21 HC inkludert signalpeptid:

MGWNWIIFFLMAVVTGVNSEVQLQQSGAELVRPGALVKLSCKASGFNIKDYYMHWV
KQRPEQGLEWIGRIDPENGDIIYDPKFQGKASITTDTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCA
YDAGDRAWFTYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:317)

Nukleinsyresekvens av Ab-21 HC inkludert signalpeptid:

ATGGGATGGAACTGGATCATCTTCTTCCTGATGGCAGTGGTTACAGGGGTCAATTCA
GAGGTTCAGCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTTGTGAGGCCAGGGGCCTTAGTCAA
GTTGTCCTGCAAAGCTTCTGGCTTCAATATTAAAGACTACTATATGCACTGGGTGAA
GCAGAGGCCTGAACAGGGCCTGGAGTGGATTGGAAGGATTGATCCTGAGAATGGTG
ATATTATATATGACCCGAAGTTCCAGGGCAAGGCCAGTATAACAACAGACACATCC
TCCAACACAGCCTACCTGCAGCTCAGCAGCCTGACGTCTGAGGACACTGCCGTCTAT
TACTGTGCTTACGATGCTGGTGACCCCGCCTGGTTTACTTACTGGGGCCAAGGGACT
CTGGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:318)

Ab-21 ble humanisert for å gi Ab-22.

Ab-22

Aminosyresekvens av Ab-22 LC inkludert signalpeptid:

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVFTAVAW
YQQKPGKAPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSYP
LTFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO:319)

Nukleinsyresekvens av Ab-22 LC inkludert signalpeptid:

ATGGATATGCGCGTGCCGGCGCAGCTGCTGGGCCTGCTGCTGCTGTGGCTGCGCGG
CGCGCGCTGCGATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCGAGCGTGG
GCGATCGCGTGACCATTACCTGCAAAGCGAGCCAGGATGTGTTTACCGCGGTGGCG
TGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTATTGGGCGAGCAC
CCGCCATACCGGCGTGCCGAGTCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTA
CCCTGACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTTGCGACCTATTATTGCCAGCAGT
ATAGCAGCTATCCGCTGACCTTTGGCGGCGGCACCAAAGTGGAAATTAAACGT (SEQ
ID NO:320)

Aminosyresekvens av Ab-22 HC inkludert signalpeptid:

MDWTWSILFLVAAPTGAHSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDYYMHWV
RQAPGQGLEWIGRIDPENGDIIYDPKFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYC
AYDAGDPAWFTYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:321)

Nukleinsyresekvens av Ab-22 HC inkludert signalpeptid:

ATGGATTGGACCTGGAGCATTCTGTTTCTGGTGGCGGCGCCGACCGGCGCGCATAG
CGAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGCGAGCGTG
AAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTTTAACATTAAAGATTATTATATGCATTGGGT
GCGCCAGGCGCCGGGCCAGGGCCTGGAATGGATCGGCCGCATTGATCCGGAAAAC
GGCGATATTATTTATGATCCGAAATTTCAGGGCCGCGTGACCATGACCACCGATACC
AGCACCAGCACCGCGTATATGGAACTGCGCAGCCTGCGCAGCGATGATACCGCGGT
GTATTATTGCGCGTATGATGCGGGCGATCCGGCGTGGTTTACCTATTGGGGCCAGGG
CACCCTGGTGACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:322)

Ab-22 lettkjedevariabelt domene aminosyresekvens (uten signalsekvens):

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQDVF TAVAWYQQKP GKAPKLLIYW
ASTRHTGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YSSYPLTFGG
GTKVEIKR (SEQ ID NO:336)

Ab-22 lettkjedevariabelt domene DNA sekvens (uten signalsekvens):

GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGCGATCGCGT
GACCATTACCTGCAAAGCGAGCCAGGATGTGTTTACCGCGGTGGCGTGGTATCAGC
AGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTATTGGGCGAGCACCCGCCATACC
GGCGTGCCGAGTCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGACCAT
TAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTTGCGACCTATTATTGCCAGCAGTATAGCAGCT
ATCCGCTGACCTTTGGCGGCGGCACCAAAGTGGAAATTAAACGT (SEQ ID NO:337)

Ab-22 tungkjedevariabelt domene aminosyresekvens (uten signalsekvens):

EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGFNIK DYYMHWVRQA
PGQGLEWIGRIDPENGDIIY DPKFQGRVTM TTDTSTSTAY MELRSLRSDD
TAVYYCAYDAGDPAWFTYWG QGTLVTVSS (SEQ ID NO:338)

Ab-22 tungkjedevariabelt domene DNA sekvens (uten signalsekvens):

GAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGCGAGCGTGA
AAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTTTAACATTAAAGATTATTATATGCATTGGGTG
CGCCAGGCGCCGGGCCAGGGCCTGGAATGGATCGGCCGCATTGATCCGGAAAACG
GCGATATTATTTATGATCCGAAATTTCAGGGCCGCGTGACCATGACCACCGATACCA
GCACCAGCACCGCGTATATGGAACTGCGCAGCCTGCGCAGCGATGATACCGCGGTG
TATTATTGCGCGTATGATGCGGGCGATCCGGCGTGGTTTACCTATTGGGGCCAGGGC
ACCCTGGTGACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:339)

For Ab-18, Ab-20 og Ab-22 er lettkjedehumant χ konstant område som følger:

TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC* (SEQ ID NO:325)

og tungkjedehumant γ-4 konstant område er som følger:

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR
WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK* (SEQ ID NO:326)

Hengselsområdet inneholder Ser-241-Pro mutasjonen for å forbedre hengselstabilitet (Angal S *et al*, (1993), Mol Immunol, 30(1), 105-108).

Ab-24

Sekvensene av antistoff 24 (også referert til heri som Ab-24) LC og HC er som følger:

Lettkjede:

Aminosyresekvens av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-24 LC:

1 DIVLTQSPAS LAVSLGQRAT IACKASQSVD YDGTSYMNWY QQKPGQPPKL
51 LIYAASNLES EIPARFSGTG SGTDFTLNIH PVEEEDITTY YCQQSNEDPF
101 TFGGGTKLEI K*RADAAPTVS IFPPSSEQLT SGGASVVCFL NNFYPKDINV*
151 KWKIDGSERQ NGVLNSWTDQ DSKDSTYSMS STLTLTKDEY ERHNSYTCEA
201 THKTSTSPIV KSFNRNEC (SEQ ID NO:350)

Nukleinsyresekvens som koder for den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab 24 LC:

1 GACATTGTGT TGACCCAGTC TCCAGCTTCT TTGGCTGTGT CTCTAGGGCA
51 GAGGGCCACC ATCGCCTGCA AGGCCAGCCA AAGTGTTGAT TATGATGGTA
101 CTAGTTATAT GAATTGGTAC CAACAGAAAC CAGGACAGCC ACCCAAACTC
151 CTCATCTATG CTGCATCCAA TCTAGAATCT GAGATCCCAG CCAGGTTTAG
201 TGGCACTGGG TCTGGGACAG ACTTCACCCT CAACATCCAT CCTGTGGAGG
251 AGGAGGATAT CACAACCTAT TACTGTCAGC AAAGTAATGA GGATCCGTTC
301 ACGTTCGGAG GGGGGACCAA GTTGGAAATA AAACGGGCTG ATGCTGCACC
351 AACTGTATCC ATCTTCCCAC CATCCAGTGA GCAGTTAACA TCTGGAGGTG
401 CCTCAGTCGT GTGCTTCTTG AACAACTTCT ACCCCAAAGA CATCAATGTC
451 AAGTGGAAGA TTGATGGCAG TGAACGACAA AATGGCGTCC TGAACAGTTG
501 GACTGATCAG GACAGCAAAG ACAGCACCTA CAGCATGAGC AGCACCCTCA
551 CGTTGACCAA GGACGAGTAT GAACGACATA ACAGCTATAC CTGTGAGGCC
601 ACTCACAAGA CATCAACTTC ACCCATTGTC AAGAGCTTCA ACAGGAATGA
651 GTGTTAG (SEQ ID NO:354)

Aminosyresekvens av Ab-24 LC inkludert signalpeptid:

1 METDTILLWV LLLWVPGSTG DIVLTQSPAS LAVSLGQRAT IACKASQSVD
51 YDGTSYMNWY QQKPGQPPKL LIYAASNLES EIPARFSGTG SGTDFTLNIH
101 PVEEEDITTY YCQQSNEDPF TFGGGTKLEI KRADAAPTVS IFPPSSEQLT
151 SGGASVVCFL NNFYPKDINV KWKIDGSERQ NGVLNSWTDQ DSKDSTYSMS
201 STLTLTKDEY ERHNSYTCEA THKTSTSPIV KSFNRNEC (SEQ ID NO:355)

Nukleinsyresekvens av Ab-24 LC inkludert signalpeptidkodende sekvens:

1 ATGGAGACAG ACACAATCCT GCTATGGGTG CTGCTGCTCT GGGTTCCAGG
51 CTCCACTGGT GACATTGTGT TGACCCAGTC TCCAGCTTCT TTGGCTGTGT
101 CTCTAGGGCA GAGGGCCACC ATCGCCTGCA AGGCCAGCCA AAGTGTTGAT
151 TATGATGGTA CTAGTTATAT GAATTGGTAC CAACAGAAAC CAGGACAGCC
201 ACCCAAACTC CTCATCTATG CTGCATCCAA TCTAGAATCT GAGATCCCAG
251 CCAGGTTTAG TGGCACTGGG TCTGGGACAG ACTTCACCCT CAACATCCAT
301 CCTGTGGAGG AGGAGGATAT CACAACCTAT TACTGTCAGC AAAGTAATGA
351 GGATCCGTTC ACGTTCGGAG GGGGGACCAA GTTGGAAATA AAACGGGCTG
401 ATGCTGCACC AACTGTATCC ATCTTCCCAC CATCCAGTGA GCAGTTAACA
451 TCTGGAGGTG CCTCAGTCGT GTGCTTCTTG AACAACTTCT ACCCCAAAGA
501 CATCAATGTC AAGTGGAAGA TTGATGGCAG TGAACGACAA AATGGCGTCC
551 TGAACAGTTG GACTGATCAG GACAGCAAAG ACAGCACCTA CAGCATGAGC
601 AGCACCCTCA CGTTGACCAA GGACGAGTAT GAACGACATA ACAGCTATAC
651 CTGTGAGGCC ACTCACAAGA CATCAACTTC ACCCATTGTC AAGAGCTTCA
701 ACAGGAATGA GTGTTAG (SEQ ID NO:356)

Ab-24 tungkjede:

Aminosyresekvens av den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-24 HC:

1 QVQLQQPGTE LVRPGTSVKL SCKASGYIFT TYWMNWVKQR PGQGLEWIGM
51 IHPSASEIRL DQKFKDKATL TLDKSSSTAY MHLSGPTSVD SAVYYCARSG
101 EWGSMDYWGQ GTSVTVSS*AK TTPPSVYPLA PGSAAQTNSM VTLGCLVKGY*
151 FPEPVTVTWN SGSLSSGVHT FPAVLQSDLY TLSSSVTVPS STWPSETVTC
201 NVAHPASSTK VDKKIVPRDC GCKPCICTVP EVSSVFIFPP KPKDVLTITL
251 TPKVTCVVVD ISKDDPEVQF SWFVDDVEVH TAQTQPREEQ FNSTFRSVSE
301 LPIMHQDWLN GKEFKCRVNS AAFPAPIEKT ISKTKGRPKA PQVYTIPPPK
351 EQMAKDKVSL TCMITDFFPE DITVEWQWNG QPAENYKNTQ PIMDTDGSYF
401 IYSKLNVQKS NWEAGNTFTC SVLHEGLHNH HTEKSLSHSP GK (SEQ ID NO:357)

Nukleinsyresekvens som koder den modne form (signalpeptid fjernet) av Ab-24 HC:

```
   1 CAGGTCCAAC TACAGCAGCC TGGGACTGAG CTGGTGAGGC CTGGAACTTC
  51 AGTGAAGTTG TCCTGTAAGG CTTCTGGCTA CATCTTCACC ACCTACTGGA
 101 TGAACTGGGT GAAACAGAGG CCTGGACAAG GCCTTGAGTG GATTGGCATG
 151 ATTCATCCTT CCGCAAGTGA AATTAGGTTG GATCAGAAAT TCAAGGACAA
 201 GGCCACATTG ACTCTTGACA AATCCTCCAG CACAGCCTAT ATGCACCTCA
 251 GCGGCCCGAC ATCTGTGGAT TCTGCGGTCT ATTACTGTGC AAGATCAGGG
 301 GAATGGGGGT CTATGGACTA CTGGGGTCAA GGAACCTCAG TCACCGTCTC
 351 CTCAGCCAAA ACGACACCCC CATCTGTCTA TCCACTGGCC CCTGGATCTG
 401 CTGCCCAAAC TAACTCCATG GTGACCCTGG GATGCCTGGT CAAGGGCTAT
 451 TTCCCTGAGC CAGTGACAGT GACCTGGAAC TCTGGATCCC TGTCCAGCGG
 501 TGTGCACACC TTCCCAGCTG TCCTGCAGTC TGACCTCTAC ACTCTGAGCA
 551 GCTCAGTGAC TGTCCCCTCC AGCACCTGGC CCAGCGAGAC CGTCACCTGC
 601 AACGTTGCCC ACCCGGCCAG CAGCACCAAG GTGGACAAGA AAATTGTGCC
 651 CAGGGATTGT GGTTGTAAGC CTTGCATATG TACAGTCCCA GAAGTATCAT
 701 CTGTCTTCAT CTTCCCCCCA AAGCCCAAGG ATGTGCTCAC CATTACTCTG
 751 ACTCCTAAGG TCACGTGTGT TGTGGTAGAC ATCAGCAAGG ATGATCCCGA
 801 GGTCCAGTTC AGCTGGTTTG TAGATGATGT GGAGGTGCAC ACAGCTCAGA
 851 CGCAACCCCG GGAGGAGCAG TTCAACAGCA CTTTCCGCTC AGTCAGTGAA
 901 CTTCCCATCA TGCACCAGGA CTGGCTCAAT GGCAAGGAGT TCAAATGCAG
 951 GGTCAACAGT GCAGCTTTCC CTGCCCCCAT CGAGAAAACC ATCTCCAAAA
1001 CCAAAGGCAG ACCGAAGGCT CCACAGGTGT ACACCATTCC ACCTCCCAAG
1051 GAGCAGATGG CCAAGGATAA AGTCAGTCTG ACCTGCATGA TAACAGACTT
1101 CTTCCCTGAA GACATTACTG TGGAGTGGCA GTGGAATGGG CAGCCAGCGG
1151 AGAACTACAA GAACACTCAG CCCATCATGG ACACAGATGG CTCTTACTTC
1201 ATCTACAGCA AGCTCAATGT GCAGAAGAGC AACTGGGAGG CAGGAAATAC
1251 TTTCACCTGC TCTGTGTTAC ATGAGGGCCT GCACAACCAC CATACTGAGA
1301 AGAGCCTCTC CCACTCTCCT GGTAAATGA (SEQ ID NO:361)
```

Aminosyresekvens av Ab-24 HC inkludert signalpeptid:

```
   1 MGWSSIILFL VATATGVHSQ VQLQQPGTEL VRPGTSVKLS CKASGYIFTT
  51 YWMNWVKQRP GQGLEWIGMI HPSASEIRLD QKFKDKATLT LDKSSSTAYM
 101 HLSGPTSVDS AVYYCARSGE WGSMDYWGQG TSVTVSSAKT TPPSVYPLAP
 151 GSAAQTNSMV TLGCLVKGYF PEPVTVTWNS GSLSSGVHTF PAVLQSDLYT
 201 LSSSVTVPSS TWPSETVTCN VAHPASSTKV DKKIVPRDCG CKPCICTVPE
 251 VSSVFIFPPK PKDVLTITLT PKVTCVVVDI SKDDPEVQFS WFVDDVEVHT
 301 AQTQPREEQF NSTFRSVSEL PIMHQDWLNG KEFKCRVNSA AFPAPIEKTI
 351 SKTKGRPKAP QVYTIPPPKE QMAKDKVSLT CMITDFFPED ITVEWQWNGQ
 401 PAENYKNTQP IMDTDGSYFI YSKLNVQKSN WEAGNTFTCS VLHEGLHNHH
 451 TEKSLSHSPG K (SEQ ID NO:362)
```

Nukleinsyresekvens av Ab-24 HC inkludert signalpeptidkodende sekvens:

1 ATGGGATGGA GCTCTATCAT CCTCTTCTTG GTAGCAACAG CTACAGGTGT
51 CCACTCCCAG GTCCAACTAC AGCAGCCTGG GACTGAGCTG GTGAGGCCTG
101 GAACTTCAGT GAAGTTGTCC TGTAAGGCTT CTGGCTACAT CTTCACCACC
151 TACTGGATGA ACTGGGTGAA ACAGAGGCCT GGACAAGGCC TTGAGTGGAT
201 TGGCATGATT CATCCTTCCG CAAGTGAAAT TAGGTTGGAT CAGAAATTCA
251 AGGACAAGGC CACATTGACT CTTGACAAAT CCTCCAGCAC AGCCTATATG
301 CACCTCAGCG GCCCGACATC TGTGGATTCT GCGGTCTATT ACTGTGCAAG
351 ATCAGGGGAA TGGGGGTCTA TGGACTACTG GGGTCAAGGA ACCTCAGTCA
401 CCGTCTCCTC AGCCAAAACG ACACCCCCAT CTGTCTATCC ACTGGCCCCT
451 GGATCTGCTG CCCAAACTAA CTCCATGGTG ACCCTGGGAT GCCTGGTCAA
501 GGGCTATTTC CCTGAGCCAG TGACAGTGAC CTGGAACTCT GGATCCCTGT
551 CCAGCGGTGT GCACACCTTC CCAGCTGTCC TGCAGTCTGA CCTCTACACT
601 CTGAGCAGCT CAGTGACTGT CCCCTCCAGC ACCTGGCCCA GCGAGACCGT
651 CACCTGCAAC GTTGCCCACC CGGCCAGCAG CACCAAGGTG GACAAGAAAA
701 TTGTGCCCAG GGATTGTGGT TGTAAGCCTT GCATATGTAC AGTCCCAGAA
751 GTATCATCTG TCTTCATCTT CCCCCCAAAG CCCAAGGATG TGCTCACCAT
801 TACTCTGACT CCTAAGGTCA CGTGTGTTGT GGTAGACATC AGCAAGGATG
851 ATCCCGAGGT CCAGTTCAGC TGGTTTGTAG ATGATGTGGA GGTGCACACA
901 GCTCAGACGC AACCCCGGGA GGAGCAGTTC AACAGCACTT TCCGCTCAGT
951 CAGTGAACTT CCCATCATGC ACCAGGACTG GCTCAATGGC AAGGAGTTCA
1001 AATGCAGGGT CAACAGTGCA GCTTTCCCTG CCCCCATCGA GAAAACCATC
1051 TCCAAAACCA AAGGCAGACC GAAGGCTCCA CAGGTGTACA CCATTCCACC
1101 TCCCAAGGAG CAGATGGCCA AGGATAAAGT CAGTCTGACC TGCATGATAA
1151 CAGACTTCTT CCCTGAAGAC ATTACTGTGG AGTGGCAGTG GAATGGGCAG
1201 CCAGCGGAGA ACTACAAGAA CACTCAGCCC ATCATGGACA CAGATGGCTC
1251 TTACTTCATC TACAGCAAGC TCAATGTGCA GAAGAGCAAC TGGGAGGCAG
1301 GAAATACTTT CACCTGCTCT GTGTTACATG AGGGCCTGCA CAACCACCAT
1351 ACTGAGAAGA GCCTCTCCCA CTCTCCTGGT AAATGA (SEQ ID NO:363)

CDR sekvensene i det variable området av lettkjeden av Ab-24 er som følger:

CDR-L1: KASQSVDYDGTSYMN (SEQ ID NO:351)

CDR-L2: AASNLES (SEQ ID NO:352)

CDR-L3: QQSNEDPFT (SEQ ID NO:353)

CDR sekvensene i det variable området av tungkjeden av Ab-24 er som følger:

CDR-H1: TYWMN (SEQ ID NO:358)

CDR-H2: MIHPSASEIRLDQKFKD (SEQ ID NO:359)

CDR-H3: SGEWGSMDY (SEQ ID NO:360)

Tabell 1 nedenfor gir SEQ ID NO'er og aminosyresekvenser av CDR'ene av Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-

11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 og Ab-24. L1, L2 og L3 refererer til lettkjede CDR'er 1, 2 og 3, og H1, H2 og H3 refererer til tungkjede CDR'er 1, 2 og 3, ifølge Kabat nummereringssystem (Kabat *et al.*, 1987 i *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, U.S. Department of Health and Human Services, NIH, USA).

Tabell 1

SEQ ID NO	BESKRIVELSE	AMINOSYRESEKVENS
54	Ab-A og Ab-1 CDR-L1	QSSQSVYDNNWLA
55	Ab-A og Ab-1 CDR-L2	DASDLAS
56	Ab-A og Ab-1 CDR-L3	QGAYNDVIYA
51	Ab-A og Ab-1 CDR-H1	SYWMN
52	Ab-A og Ab-1 CDR-H2	TDSGGRTDYASWAKG
53	Ab-A og Ab-1 CDR-H3	NWNL
60	Ab-B CDR-L1	SASSSVSFVD
61	Ab-B CDR-L2	RTSNLGF
62	Ab-B CDR-L3	QQRSTYPPT
57	Ab-B CDR-H1	TSGMGVG
58	Ab-B CDR-H2	HIWWDDVKRYNPVLKS
59	Ab-B CDR-H3	RDFDYDGEYYAMDY
48	Ab-C CDR-L1	KASQSVDYDGDSYMN
49	Ab-C CDR-L2	AASNLES
50	Ab-C CDR-L3	QQSNEDPWT
45	Ab-C CDR-H1	DCYMN
46	Ab-C CDR-H2	DINPFNGGTTYNQKFKG
47	Ab-C CDR-H3	SRYYFDGRVPWDAMDY
42	Ab-D CDR-L1	QASQGTSINLN
43	Ab-D CDR-L2	GSSNLED
44	Ab-D CDR-L3	LQHSYLPYT
39	Ab-D CDR-H1	DHYMS
40	Ab-D CDR-H2	DINPYSGETTYNQKFKG
41	Ab-D CDR-H3	DDYDASFFAY
275	Ab-2 CDR-L1	RASSSVYYYMH
276	Ab-2 CDR-L2	ATSNLAS
277	Ab-2 CDR-L3	QQWSSDPLT
287	Ab-2 CDR-H1	DYFIH
288	Ab-2 CDR-H2	RLDPEDGESDYAPKFQD
289	Ab-2 CDR-H3	EDYDGTYIPFPY
278	Ab-3 og Ab-15 CDR-L1	SVSSTISSNHLH
279	Ab-3 og Ab-15 CDR-L2	GTSNLAS
280	Ab-3 og Ab-15 CDR-L3	QQWSSYPLT
290	Ab-3 og Ab-15 CDR-H1	DFYLH
291	Ab-3 og Ab-15 CDR-H2	RIDPENGDTLYDPKFQD
292	Ab-3 og Ab-15 CDR-H3	EADYPHDGTSYWYFDV
78	Ab-4 og Ab-5 CDR-L1	RASQDISNYLN
79	Ab-4 og Ab-5 CDR-L2	YTSRLLS
80	Ab-4 og Ab-5 CDR-L3	QQGDTLPYT
245	Ab-4 og Ab-5 CDR-H1	DYNMH
246	Ab-4 og Ab-5 CDR-H2	EINPNSGGAGYNQKFKG
247	Ab-4 og Ab-5 CDR-H3	LGYDDIYDDWYFDV
81	Ab-6 CDR-L1	RASQDISNYLN
99	Ab-6 CDR-L2	YTSRLHS
100	Ab-6 CDR-L3	QQGDTLPYT
248	Ab-6 CDR-H1	DYNMH

Tabell 1

SEQ ID NO	BESKRIVELSE	AMINOSYRESEKVENS
249	Ab-6 CDR-H2	EINPNSGGSGYNQKFKG
250	Ab-6 CDR-H3	LVYDGSYEDWYFDV
101	Ab-7 CDR-L1	RASQVITNYLY
102	Ab-7 CDR-L2	YTSRLHS
103	Ab-7 CDR-L3	QQGDTLPYT
251	Ab-7 CDR-H1	DYNMH
252	Ab-7 CDR-H2	EINPNSGGAGYNQQFKG
253	Ab-7 CDR-H3	LGYVGNYEDWYFDV
104	Ab-8 CDR-L1	RASQDISNYLN
105	Ab-8 CDR-L2	YTSRLLS
106	Ab-8 CDR-L3	QQGDTLPYT
254	Ab-8 CDR-H1	DYNMH
255	Ab-8 CDR-H2	EINPNSGGAGYNQKFKG
256	Ab-8 CDR-H3	LGYDDIYDDWYFDV
107	Ab-9 CDR-L1	RASQDISNYLN
108	Ab-9 CDR-L2	YTSRLFS
109	Ab-9 CDR-L3	QQGDTLPYT
257	Ab-9 CDR-H1	DYNMH
258	Ab-9 CDR-H2	EINPNSGGAGYNQKFKG
259	Ab-9 CDR-H3	LGYDDIYDDWYFDV
110	Ab-10 CDR-L1	RASQDISNYLN
111	Ab-10 CDR-L2	YTSRLLS
112	Ab-10 CDR-L3	QQGDTLPYT
260	Ab-10 CDR-H1	DYNMH
261	Ab-10 CDR-H2	EINPNSGGAGYNQKFKG
262	Ab-10 CDR-H3	LGYDDIYDDWYFDV
281	Ab-11 og Ab-16 CDR-L1	RASSISYIH
282	Ab-11 og Ab-16 CDR-L2	ATSNLAS
283	Ab-11 og Ab-16 CDR-L3	QQWSSDPLT
293	Ab-11 og Ab-16 CDR-H1	DYYIH
294	Ab-11 og Ab-16 CDR-H2	RVDPDNGETEFAPKFPG
295	Ab-11 og Ab-16 CDR-H3	EDYDGTYTWFPY
113	Ab-12 CDR-L1	RASQDISNYLN
114	Ab-12 CDR-L2	YTSTLQS
115	Ab-12 CDR-L3	QQGDTLPYT
263	Ab-12 CDR-H1	DYNMH
264	Ab-12 CDR-H2	EINPNSGGSGYDQKFKG
265	Ab-12 CDR-H3	LGYYGNYEDWYFDV
284	Ab-13 og Ab-14 CDR-L1	RASSSVTSSYLN
285	Ab-13 og Ab-14 CDR-L2	STSNLAS
286	Ab-13 og Ab-14 CDR-L3	QQYDFFPST
296	Ab-13 og Ab-14 CDR-H1	DYYMN
297	Ab-13 og Ab-14 CDR-H2	DINPYNDDTTYNHKFKG
298	Ab-13 og Ab-14 CDR-H3	ETAVITTNAMD
116	Ab-17 og Ab-18 CDR-L1	SVSSSISSSNLH
237	Ab-17 og Ab-18 CDR-L2	GTSNLAS
238	Ab-17 og Ab-18 CDR-L3	QQWTTTYT

Tabell 1

SEQ ID NO	BESKRIVELSE	AMINOSYRESEKVENS
266	Ab-17 og Ab-18 CDR-H1	DYYIH
267	Ab-17 og Ab-18 CDR-H2	RIDPDNGESTYVPKFQG
268	Ab-17 og Ab-18 CDR-H3	EGLDYGDYYAVDY
239	Ab-19, Ab-20 og Ab-23 CDR-L1	RASQDISSYLN
240	Ab-19, Ab-20 og Ab-23 CDR-L2	STSRLNS
241	Ab-19, Ab-20 og Ab-23 CDR-L3	QQDIKTIPT
269	Ab-19, Ab-20 og Ab-23 CDR-H1	DYIMH
270	Ab-19, Ab-20 og Ab-23 CDR-H2	YINPYNDDTEYNEKFKG
271	Ab-19, Ab-20 og Ab-23 CDR-H3	SIYYYDAPFAY
242	Ab-21 og Ab-22 CDR-L1	KASQDVFTAVA
243	Ab-21 og Ab-22 CDR-L2	WASTRHT
244	Ab-21 og Ab-22 CDR-L3	QQYSSYPLT
272	Ab-21 og Ab-22 CDR-H1	DYYMH
273	Ab-21 og Ab-22 CDR-H2	RIDPENGDIVYDPKFQG
274	Ab-21 og Ab-22 CDR-H3	DAGDFAWFTY
351	Ab-24 CDR-L1	KASQSVDYDGDSYMN
352	Ab-24 CDR-L2	AASNLES
353	Ab-24 CDR-L3	QQSNEDPFT
358	Ab-24 CDR-H1	TYWMN
359	Ab-24 CDR-H2	MIHPSASEIRLDQKFKD
360	Ab-24 CDR-H3	SGEWGSMDY

Et oligopeptid eller polypeptid kan ha en aminosyresekvens som er minst 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %,
83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 % 98 % eller 99 % identisk til minst en av CDR'ene i tabell 1 over; og/eller til en CDR av et sklerostinbindingsmiddel som kryssblokkerer bindingen av minst ett av antistoffene Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16 Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 og Ab-24 til sklerostin, og/eller er kryssblokkert fra å binde til sklerostin av minst ett av antistoffene Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16 Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 og Ab-24; og/eller til en CDR av et sklerostinbindingsmiddel hvori bindingsmidlet kan blokkere den inhibitoriske effekten av sklerostin i en cellebasert mineraliseringsanalyse (det vil si et sklerostin-nøytraliserende bindingsmiddel); og/eller til en CDR av et sklerostinbindingsmiddel som binder til en Loop 2 epitop; og/eller til en CDR av et sklerostinbindingsmiddel som binder til en T20.6 epitop; og/eller til en CDR av et sklerostinbindingsmiddel som binder til en "T20.6 derivat (cystein-knute + 4 armer)" epitop.

Sklerostinbindingsmiddelpolypeptider og antistoffer kan ha aminosyresekvenser som er minst 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % eller 99 % identisk til et variabelt område av minst ett av antistoffene Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10 Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab- 21, Ab-22, Ab-23 og Ab-24 og kryssblokkerer bindingen av minst ett av antistoffene Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 og Ab-24 til sklerostin, og/eller er kryssblokkert fra å binde til sklerostin av minst ett av antistoffene Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab- 22, Ab-23 og Ab-24; og/eller kan blokkere den inhibitoriske effekten av sklerostin i en cellebasert mineraliseringsanalyse (det vil si et sklerostinnøytraliserende bindingsmiddel); og/eller binde til en Loop 2 epitop; og/eller binde til en T20.6 epitop; og/eller binde til en "T20.6 derivat (cystein-knute + 4 armer)" epitop.

Polynukleotider som koder for sklerostinbindende midler kan ha polynukleotidsekvenser som er minst 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92

%, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % eller 99 % identisk til et polynukleotid som koder for et variabelt område av minst ett av antistoffene Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab- 16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 og Ab-24, og hvori de kodede sklerostinbindingsmidlene kryssblokkerer bindingen av minst ett av antistoffene Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 og Ab-24 til sklerostin, og/eller er kryssblokkert fra å binde til sklerostin av minst ett av antistoffene Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 og Ab-24; og/eller kan blokkere den inhibitoriske effekten av sklerostin i en cellebasert mineraliseringsanalyse (det vil si et sklerostinnøytraliserende bindingsmiddel) og/eller binde til en Loop 2 epitop; og/eller binde til en T20.6 epitop og/eller binde til et "T20.6 derivat (cystein-knute + 4 armer)" epitop.

Antistoffer kan ha en bindingsaffinitet for humant sklerostin på mindre enn eller lik 1 x 10^{-7} M, mindre enn eller lik 1 x 10^{-8} M, mindre enn eller lik 1 x 10^{-9} M, mindre enn eller lik 1 x 10^{-10} M, mindre enn eller lik 1 x 10^{-11} M, eller mindre enn eller lik 1 x 10^{-12} M.

Affiniteten av et bindingsmiddel slik som et antistoff eller bindingspartner likeså som omfanget til hvilket et bindingsmiddel (slik som et antistoff) inhiberer binding, kan bli bestemt av en med vanlig dyktighet innen fagfeltet ved å benytte konvensjonelle teknikker, for eksempel de beskrevet av Scatchard *et al.* {*Ann. N.Y. Acad. Sci.* 51:660-672 (1949)) eller ved overflateplasmonresonans (SPR; BIAcore, Biosensor, Piscataway, NJ). For overflateplasmonresonans er målmolekyler immobilisert på en faststoffase og eksponert til ligander i en mobil fase som passerer langs en strømningscelle. Hvis ligandbinding til det immobiliserte målet skjer forandres den lokale refraktive indeks, noe som fører til en forandring i SPR vinkel, noe som kan bli monitorert i reell tid ved å detektere forandringer i intensiteten av det reflekterte lyset. Ratene av forandring av SPR signalet kan bli analysert for å gi tilsynelatende ratekonstanter for assosiasjon og dissosiasjonsfasene av bindingsreaksjonen. Forholdet av disse verdier gir den tilsynelatende ekvilibriumkonstanten (affinitet) (se for eksempel Wolff *et al., Cancer Res.* 53:2560-65 (1993)).

Et antistoff kan tilhøre en hvilken som helst immunoglobulinklasse, for eksempel IgG, IgE, IgM, IgD eller IgA. Det kan skaffes fra eller deriveres fra et dyr, for eksempel,

fjærkre (for eksempel kylling) og pattedyr, som inkluderer, men ikke er begrenset til en mus, rotte, hamster, kanin, eller andre gnagere, ku, hest, sau, geit, kamel, menneske eller andre primater. Antistoffet kan være et internaliserende antistoff. Produksjon av antistoffer er beskrevet generelt i
U.S. 2004/0146888 A1.

Karakteriseringsanalyse

I fremgangsmåtene beskrevet over for å danne antistoffer inkludert manipuleringen av de spesifikke Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D og antistoff 1-24 (Ab-1 til Ab-24) CDR'er i nye rammeverk og/eller konstante områder, er passende analyse tilgjengelige for å selektere de ønskede antistoffer eller bindingsmidler (det vil si analyse for å bestemme bindingsaffiniteten til sklerostin; kryssblokkerende analyse; Biacore-baserte "humansklerostinpeptidepitopkonkurransebindingsanalyse", MC3T3-E1 cellebaserte analyser; *in vivo* analyse).

Epitopbindingsanalyse

Moden form av humant sklerostin er et 190 aminosyreglykoprotein med en cystein-knutestruktur (figurene 8 og 9). I tillegg til cystein-knutestrukturen er proteinet karakterisert til å ha tre looper betegnet som Loop 1, Loop 2 og Loop 3. Humant sklerostin ble utsatt for proteolytisk fordøyelse for å produsere fragmenter. I korthet ved å benytte ulike proteaser inkludert trypsin, aspN og lysC ble fragmenter med ulike kløyvingseter og størrelser generert. Sekvensene og massen for ulike humansklerostin-peptider ble bestemt. Antistoffbeskyttelse ble evaluert for å bestemme effekten på tilgjengelighet for proteolyse, inkludert forkortet setemaskering og peptidskifting. Endelig var en BIAcore-basert "human sklerostinpeptidepitopkonkurranseanalyse" utført.

Eksponering av sklerostin til trypsinkløyving resulterte i et mønster av peptidfragmenter som oppsummert i figur 13. Fragmentene er referert til som T19.2, T20, T20.6 og T21-22. Som vist skjematisk i figur 19B er T20.6 epitopen et kompleks av fire separate peptidsekvenser som er koblet av tre disulfidbindinger av cystein-knuteområdet. To av peptidene er koblet av to disulfidbininger. De andre to peptider er koblet av en disulfid-binding som, skjematisk, deler de to første polypeptidene i to.
T20.6 epitopen som var generert ved trypsinfordøyelse bibeholder cystein-knute-strukturen til det native polypeptidet og er gjenkjent av antistoffene Ab-C og Ab-D. Et

derivat av epitop T20.6 består av cystein-knuteområdet og aminosyrene 58-64, 73-81, 112-117 og 138-141 i sekvensposisjon med referanse til SEQ ID NO:1. Denne derivat-epitop er vist i figur 21. En epitop som omfatter cysteinknuteområdet kan ha en eller flere aminosyrer som er til stede i T20.6 epitopen (figur 19B) men ikke til stede i T20.6 derivatepitopen (figur 21).

Et annet epitopinneholdende område var identifisert i Loop-2 området av humant sklerostin (figur 19A) og er gjenkjent av antistoffene Ab-A og Ab-B. En loop 2 epitop omfatter aminosyrene 86-111 av SEQ ID NO:1 (C4GPARLLPNAIGRGKWWRPSGPDFRC5, SEQ ID NO:6). Sterisk, med referanse til fullengdesklerostin av SEQ ID NO:1, er Loop 2-inneholdende strukturen definert ved en ende av en disulfidbinding mellom cystein ved posisjon 86 (C4) og cystein ved posisjon 144 (C8) og på den andre enden av en disulfidbinding mellom cystein ved posisjon 111 (C5) og cystein ved posisjon 57 (C1).

Peptidene generert ved aspN kløyving av humant sklerostin er vist i figur 12. I figuren er disse peptidene betegnet som AspN14.6, AspN18.6 og AspN22.7-23.5 og er også referert til heri som N14.6, N18.6 og N22.7-23.5 henholdsvis.

En gruppe av antistoffer fremviser et spesifikt mønster av binding til visse epitoper som bevist av en Biacore-basert "humansklerostinpeptidepitopkonkurransebindingsanalyse". I korthet er antistoffet pre-inkubert med epitopen som skal testes, med konsentrasjoner som vil mette det epitopbindende sete på antistoffet. Antistoffet blir så eksponert til sklerostin bundet på en chipoverflate. Etter passende inkubering og vaskingsprosedyrer, er et konkurransebindingsmønster etablert. Som vist i figur 18 er antistoff Ab-D som skal fungere som eksempel, bundet til sklerostinmolekyler festet til overflaten av chipen. Pre-inkubering av antistoff Ab-D med sklerostin minker bindingen av antistoffet til sklerostinet på chipen nær til null. Pre-inkubering med et peptid som består av epitop T19.2 viste at T19.2 ikke konkurrerte med sklerostin for antistoffbinding. Imidlertid opphevet pre-inkubering med et hvilket som helst av epitopene betegnet T20, T20.6, T21-22 eller N22.7-23.5 en stor andel av bindingen av antistoff til sklerostin på chipen. I kontrast opphevet ikke pre-inkubering av antistoffet med et hvilket som helst av epitopene betegnet T19.2, N14.6 eller N18.6 evnen til antistoffet til å binde til sklerostin. Et andre antistoff brukt som eksempel med denne bindingsprofilen (figur 17) er Ab-C.

Antistoff Ab-D er derfor brukt som eksempel og representant for en gruppe av antistoffer som binder til epitopene T20, T20.6, T21-22 og N22.7-23.5, og har minimal detekterbar binding til epitopene T19.2, N14.6 og N18.6, som målt ved evnen til å blokkere antistoffbinding til sklerostin. Antistoffer som har dette karakteristiske bindingsmønster kan eller kan ikke dele aminosyresekvens i ett eller flere områder av antistoffmolekylet. Antistofflikhet er bestemt funksjonelt slik som av evnen til å binde til sklerostin etter pre-inkubering med hver av epitopene beskrevet over. Antistoffene som innehar et bindingsmønster lik eller identisk til det til antistoff Ab-D er inkludert i oppfinnelsen. Ved "lik til" er ment å bety for eksempel, at antistoffet vil fremvise binding til hvert av polypeptidene T20, T20.6, T21-22 og N22.7-23.5 hvorved denne bindingen vil spesifikt konkurrere ut minst 50 % av antistoffets binding til sklerostin som på en annen måte vil skje i fravær av pre-inkubering med sklerostin eller et sklerostinpeptid. Antistoffet vil også fremvise liten eller ingen detekterbar binding til polypeptidene T19.2, N14.6 og N18.6, noe som resulterer i en reduksjon på 30 % eller mindre av bindingen som vil skje i fravær av pre-inkubering med sklerostin eller et sklerostinpeptid.

For eksempel, uten å være bundet av en spesiell mekanisme foreslår antistoffbindingsmønsteret til figur 18 at epitopklassen til hvilket antistoff Ab-D og andre antistoffer som har epitopbindingsmønsteret til Ab-D binder, består av et polypeptid som omfatter cystein-knuteområdet av sklerostin.

Derfor, som beskrevet heri og med referanse til figur 19B, omfatter en T20.6 epitop som fungerer eksempelvis fire peptidkjeder festet via tre separate disulfidbindinger. Peptidkjeden SAKPVTELVC3SGQC4GPAR (SEQ ID NO:3) er festet til peptidkjeden LVASC7KC8KRLTR (SEQ ID NO:5) ved disulfidbindinger fra C3 til C7, og fra C4 til C8. Peptidkjede DVSEYSC1RELHFTR (SEQ ID NO:2) er festet til peptidkjede WWRPSGPDFRC5IPDRYR (SEQ ID NO:4) ved en disulfidbinding fra C1 til C5. Polypeptidene til SEQ ID NO'er:3 og 5 forblir assosiert med polypeptidene til SEQ ID NO'er:2 og 4 gjennom en sterisk konstruksjon hvorved C1-C5 bindingen krysser planet til C4-C8 og C3-C7 bindingene og er lokalisert mellom dem, som illustrert i figur 19B.

Som beskrevet heri og med referanse til figur 21, omfatter en derivatepitop av T20.6 som fungerer som eksempel, fire peptidkjeder festet via tre separate disulfidbindinger. Peptidkjede SAKPVTELVC3SGQC4 (SEQ ID NO:70) er festet til peptidkjede LVASC7KC8 (SEQ ID NO:71) ved disulfidbindinger fra C3 til C7, og fra C4 til C8. Peptidkjede C1RELHFTR (SEQ ID NO:72) er festet til peptidkjede C5IPDRYR (SEQ

ID NO:73) med en disulfidbinding fra Cl til C5. Polypeptidene til SEQ ID NO'er:70 og 71 forblir assosiert med polypeptidene til SEQ ID NO'er:72 og 73 gjennom et sterisk konstrukt hvorved C1-C5 bindingen krysser planet til C4-C8 og C3-C7 bindingene og er lokalisert mellom dem, som illustrert i figur 21.

Antistoff Ab-A er et eksempel og en representant til en andre gruppe av antistoffer som har et karakteristisk bindingsmønster til humane sklerostinpeptider som er forskjellig fra det oppnådd for antistoffene Ab-C og Ab-D. Ab-A og gruppen av antistoffer det representerer binder til N22.7-23.5 epitopen og har minimal detekterbar binding til epitopene T19.2, T20, T20.6, T21-22, N14.6 eller N18.6, som målt ved evnen til å blokkere antistoffbinding til sklerostin (figur 15). Et andre antistoff som fungerer som eksempel med denne bindingsprofilen (figur 16) er Ab-B. Antistoffene som har dette karakteristiske bindingsmønsteret kan eller kan ikke dele aminosyresekvens i en eller flere områder av antistoffmolekylet. Antistofflikhet er bestemt funksjonelt slik som av evnen til å binde til sklerostin etter pre-inkubering med hvert av epitopene beskrevet over. Antistoffene kan vise et bindingsmønster lik eller identisk til det til antistoff Ab-A. Ved "lik til" er ment, for eksempel at antistoffet vil fremvise binding til N22.7-23.5 polypeptidet hvorved denne bindingen vil spesifikt konkurrere ut minst 50 % av antistoffets binding til sklerostin som ellers ville skje i fraværet av pre-inkubering med sklerostin eller et sklerostinpeptid. Antistoffet vil også fremvise liten eller ingen detekterbar binding til polypeptidene T19.2, T20, T20.6, T21-22, N14.6 og N18.6, noe som resulterer i en reduksjon på 30 % eller mindre av bindingen som ville skje i fraværet av pre-inkubering med sklerostin eller et sklerostin-peptid.

For eksempel uten å være bundet av en bestemt mekanisme foreslår antistoffbindings-mønsteret i figur 15 at epitopplassen til hvilket antistoff Ab-A og andre antistoffer som har epitopbindingsmønster til Ab-A binder, bestående av et polypeptid som omfatter Loop 2 området av sklerostin. Derfor, som beskrevet heri og med referanse til figur 19A, kan Loop 2 området bli beskrevet som et lineært peptid, men det erverver en tertiær struktur når det er til stede i nativ sklerostin eller en cystein-knute inneholdende del av sklerostin i hvilket den native disulfidbindingsstrukturen er opprettholdt. Den lineære eller tertiære struktur av Loop 2 epitopen kan påvirke antistoffbinding dertil, som diskutert i eksemplene. Et Loop 2 område kan omfatte den følgende aminosyre-sekvens: C4GPARLLPNAIGRGKWWRPSGPDFRC5 (SEQ ID N0:6). "C4" refererer til en cysteinrest lokalisert ved posisjon 86 med referanse til SEQ ID NO:1. "C5" refererer til en cysteinrest lokalisert ved posisjon 111 med referanse til SEQ ID NO:1. I nativt sklerostinprotein er C4 koblet til et cystein ved posisjon 144 (C8) ved en

disulfidbinding, og C5 er koblet til et cystein med posisjon 57 (Cl) ved en disulfid-binding. Epitoper derivert fra Loop 2 området inkluderer CGPARLLPNAIGRGKWWRPS (SEQ ID NO:63); GPARLLPNAIGRGKWWRPSG (SEQ ID NO:64); PARLLPNAIGRGKWWRPSGP (SEQ ID NO:65); ARLLPNAIGRGKWWRPSGPD (SEQ ID NO:66); RLLPNAIGRGKWWRPSGPDF (SEQ ID NO:67); LLPNAIGRGKWWRPSGPDFR (SEQ ID NO:68); og LPNAIGRGKWWRPSGPDFRC (SEQ ID NO:69).

KRYSSBLOKKERENDE ANALYSE

Betegnelsene "kryssblokke", "kryssblokkert" og "kryssblokkering" er benyttet om hverandre heri for å bety evnen til et antistoff eller andre bindingsmidler å interferere med bindingen av andre antistoffer eller bindingsmidler til sklerostin.

Omfanget til hvilket et antistoff eller andre bindingsmidler er i stand til å interferere med bindingen av et annet til sklerostin, og derfor hvorvidt det kan bli sagt å kryss-blokkere , kan bli bestemt ved å benytte konkurransebindings-analyser. En spesielt passende kvantitativ analyse benytter en Biacoremaskin som kan måle omfanget av interaksjoner ved å benytte overflateplasmonresonansteknologi. En annet passende kvantitativ kryssblokkerende analyse benytter en ELISA-basert tilnærmelse for å måle konkurranse mellom antistoffer eller andre bindingsmidler i form av deres binding til sklerostin.

BIACORE KRYSSBLOKKERENDE ANALYSE

Det følgende beskriver generelt en passende Biacore analyse for å bestemme hvorvidt et antistoff eller annet bindingsmiddel kryssblokkerer eller er i stand til kryssblokkering ifølge oppfinnelsen. For bekvemmelighet er referanse gjort til to antistoffer, men det vil bli verdsatt at analysen kan bli benyttet ved et hvilket som helst av sklerostin-bindingsmidlene beskrevet heri. Biacoremaskinen (for eksempel Biacore 3000) er betjent i samsvar med fremstillerens anbefalinger.

Derfor i et kryssblokkeringsanalyse er sklerostin koblet til en CM5 Biacorechip ved å benytte standard aminkoblingskjemi for å danne en sklerostinbelagt overflate. Typisk vil 200-800 resonansenheter av sklerostin bli koblet til chipen (en mengde som gir lett målbare nivåer av binding, men som er hurtig mettet av konsentrasjonene av testreagens som blir benyttet).

De to antistoffene (betegnet A* og B*) som skal bedømmes for deres evne til å kryssblokkere hverandre er blandet med en til et molart forhold av bindingsseter i en passende buffer som skal danne testblandingen. Når man beregner konsentrasjonene på en bindingssetebasis er den molekylære vekten av et antistoff antatt å være den totale molekylære vekt av antistoffet delt på antallet sklerostinbindingsseter på det antistoffet.

Konsentrasjonen av hvert antistoff i testblandingen bør være høy nok til å lett mette bindingssetene for det antistoffet på sklerostinmolekylene fanget på Biacore chipen. Antistoffene i blandingen er ved den samme molare konsentrasjon (på en bindingsbasis) og konsentrasjonen vil typisk vil være mellom 1,00 og 1,5 mikromolar (på en bindingssetebasis).

Separate løsninger som inneholder antistoff A* alene og B* alene er også fremstilt. Antistoff A* og antistoff B* i disse løsningene bør være i den samme buffer og ved den samme konsentrasjon som i testblandingen.

Testblandingen er sendt over den sklerostinbelagte Biacore chipen og den totale mengden av binding registrert. Chipen blir så behandlet på en slik måte for å fjerne de bundede antistoffene uten å ødelegge det chip-bundede sklerostin. Typisk er dette gjort ved å behandle chipen med 30 mM HCl i 60 sekunder.

Oppløsningen av antistoff A* alene er så sendt over den sklerostinbelagte overflaten og mengden av binding registrert. Chipen blir igjen behandlet for å fjerne all bundet antistoff uten å ødelegge det chip-bundede sklerostinet.

Oppløsningen av antistoff B* alene blir så sendt over den sklerostinbelagte overflaten og mengden av binding registrert.

Maksimal teoretisk binding av blandingen av antistoff A* og antistoff B* blir så beregnet, og er summen av bindingen av hvert antistoff når det passerer over sklerostinoverflaten alene. Hvis den egentlige registrerte bindingen av blandingen er mindre enn dette teoretiske maksimum så kryssblokkerer de to antistoffene hverandre.

Derfor generelt er et kryssblokkerende antistoff eller annet bindingsmiddel ifølge oppfinnelsen et som vil binde til sklerostin i den ovenfor nevnte Biacore kryssblokkerende analyse slik at under analysen og i nærvær av et andre antistoff eller annet

bindingsmiddel til oppfinnelsen er den registrerte bindingen mellom 80 % og 0,1 % (for eksempel 80 % til 4 %) av den maksimale teoretiske binding, spesifikt mellom 75 % og 0,1 % (for eksempel 75 % til 4 %) av den maksimale teoretiske binding, og mer spesifikt mellom 70 % og 0,1 % (for eksempel 70 % til 4 %) av maksimal teoretisk binding (som akkurat definert over) av de to antistoffer eller bindingsmidler i kombinasjon.

Biacoreanalysen beskrevet over er en primær analyse benyttet for å bestemme om antistoffer eller andre bindingsmidler kryssblokkerer hverandre ifølge oppfinnelsen. I sjeldne tilfeller kan bestemte antistoffer eller andre bindingsmidler ikke binde til sklerostin koblet via aminkjemi til en CM5 Biacorechip (dette skjer vanligvis når det relevante bindingssete på sklerostin er maskert eller ødelagt ved koblingen til chipen). I slike tilfeller kan kryssblokkering bli bestemt ved å benytte en merket versjon av sklerostin, for eksempel N-terminalt His-merket sklerostin (R & D Systems, Minneapolis, MN, USA; 2005; kat# 1406-ST-025). I dette spesielle formatet vil et anti-His antistoff være koblet til Biacorechipen og så vil et His-merket sklerostin bli sendt over overflaten av chipen og fanget av anti-His antistoffet. Kryssblokkeringsanalysen vil bli utført essensielt som beskrevet over, bortsett fra at etter hver chipregenererings-cyklus vil et nytt His-merket sklerostin bli lastet tilbake på den anti-His antstoffbelagte overflaten. I tillegg til eksempelet gitt ved å benytte N-terminalt His-merket sklerostin kan C-terminal His-merket sklerostin alternativt bli benyttet. Videre kan ulike andre merkelapper og merkebindingsproteinkombinasjoner som er kjent innen fagfeltet bli benyttet for en slik kryssblokkeringsanalyse (for eksempel HA merkelapp med anti-HA antistoffer; FLAG merkelapp med anti-FLAG antistoffer; biotinmerkelapp med streptavidin).

ELISA-BASERT KRYSSBLOKKERINGSANALYSE

Det følgende beskriver generelt en ELISA analyse for å bestemme hvorvidt et anti-sklerostinantistoff eller andre sklerostinbindende virkemidler kryssblokkerer eller er i stand til å kryssblokkere. For bekvemmelighet er referanse gjort til to antistoffer (Ab-X og Ab-Y), men det vil bli verdsatt at analysen kan bli benyttet ved en hvilket som helst av sklerostinbindingsmidlene beskrevet heri.

Det generelle prinsippet til analysen er å ha et anti-sklerostinantistoff belagt over i brønnene på en ELISA plate. En overskuddsmengde av et andre, potensielt kryss-blokkerende, anti-sklerostinantistoff blir så tilsatt i løsning (det vil si ikke bundet til

ELISA platen). En begrenset mengde av sklerostin blir så tilsatt til brønnene. Det belagte antistoffet og antistoffet i løsning konkurrerer for binding av det begrensede antall av sklerostinmolekyler. Platen blir vasket for å fjerne sklerostin som ikke har litt bundet av det belagte antistoffet og for også å fjerne det andre, løsningsfaseantistoffet likeså som hvilke som helst komplekser dannet mellom det andre, løsningsfase-antistoffet og sklerostin. Mengden av bundet sklerostin blir så målt ved å benytte en passende sklerostindeteksjonsreagens. Et antistoff i løsning som er i stand til å kryssblokkere det belagte antistoffet vil være i stand til å forårsake en minkning av antall sklerostinmolekyler som det belagte antistoffet kan binde relativt til antallet sklerostinmolekyler som det belagte antistoffet kan binde i fravær av det andre, løsningsfaseantistoffet.

Denne analysen er beskrevet i mer detalj videre under for Ab-X og Ab-Y. I tilfellet hvor Ab-X er valgt til å være det immobiliserte antistoffet er det belagt over i brønnene til ELISA platen etter hvilke platene blir blokkert med en passende blokkeringsløsning for å minimalisere uspesifikk binding av reagenser som er etterfølgende tilsatt. En overskuddsmengde av Ab-Y er så tilsatt til ELISA platen slik at molene av Ab-Y sklerostinbindingsseter per brønn er minst 10 ganger høyere enn molene av Ab-X sklerostinbindingsseter som ble benyttet per brønn, under belegningen av ELISA platen. Sklerostin ble så tilsatt slik at mol av sklerostin tilsatt per brønn er minst 25 ganger lavere enn mol av Ab-X sklerostinbindingsseter som ble benyttet for å belegge hver brønn. Etter en passende inkuberingsperiode er ELISA platen vasket og en sklerostin-deteksjonsreagens blir tilsatt for å måle mengden av sklerostin spesifikt bundet av det belagte anti-sklerostinantistoffet (i dette tilfellet Ab-X). Bakgrunnssignalet for analysen er definert som signalet oppnådd i brønner med det belagte antistoff (i dette tilfellet Ab-X), andre løsningsfaseantistoff (i dette tilfellet Ab-Y), kun sklerostinbuffer (det vil si ikke noe sklerostin) og sklerostindeteksjonsreagenser. Det positive kontrollsignalet for analysen er definert som signalet oppnådd i brønner med det belagte antistoff (i dette tilfellet Ab-X), kun andre løsningsfaseantistoffbuffer (det vil si ikke noe andre løsningsfaseantistoff), sklerostin og sklerostindeteksjonsreagenser. ELISA analysen trenger å bli kjørt på en slik måte at det positive kontrollsignalet er minst 6 ganger bakgrunnssignalet.

For å unngå noen som helst artefakter (for eksempel signifikant forskjellige affiniteter mellom Ab-X og Ab-Y for sklerostin) resulterende fra valget av hvilket antistoff for å benytte som belegningsantistoffet og hvilke som benyttes for det andre (konkurranse) antistoffet, trenger kryssblokkeringsanalysen å bli kjørt i to formater:

1) format 1 hvor Ab-X er antistoffet som er belagt over i ELISA platen og Ab-Y er konkurranseantistoffet som er i løsning, og
2) format 2 er hvor Ab-Y er antistoffet som er belagt over i ELISA platen og Ab-X er konkurranseantistoffet som er i løsning.

Ab-X og Ab-Y er definert som kryssblokkerende hvis, enten i format 1 eller i format 2, løsningsfaseanti-sklerostinantistoffet er i stand til å forårsake en reduksjon på mellom 60 % og 100 %, spesifikt mellom 70 % og 100 %, og enda mer spesifikt mellom 80 % og 100 %, av sklerostindeteksjonssignalet (det vil si mengden av sklerostin bundet av det belagte antistoffet) som sammenliknet med sklerostindeteksjonssignalet oppnådd i fraværet av løsningsfaseanti-sklerostinantistoffet (det vil si de positive kontroll-brønnene).

Et eksempel på slik en ELISA-basert kryssblokkeringsanalyse kan bli funnet i eksempel 7 ("ELISA-basert kryssblokkeringsanalyse").

CELLEBASERT NØYTRALISERINGSANALYSE

Mineralisering ved osteoblastlinjeceller i kultur, enten primærceller eller cellelinjer, er benyttet som en *in vitro* modell på beindannelse. Mineralisering tar fra omtrent en til seks uker å skje, begynnende med induksjon av osteoblastlinejcelledifferensiering med en eller flere differensieringsmisler. Den totale sekvens av hendelser involverer celleproliferasjon, differensiering, ekstracellulær matriksproduksjon, matriksmodning og endelig deponering av mineral, som refererer til krystallisering og/eller deponering av kalsiumfosfat. Denne sekvens av hendelser som starter med celleproliferasjon og differensiering, og ender med deponering av mineraler er referert til heri som mineralisering. Målinger av kalsium (mineral) er utbyttet av analysen.

MC3T3-E1 celler (Sudo H, Kodama H-A, Amagai Y, Yamamoto S, Kasai S. 1983. *In vitro differentiation and calcification in a new clonal osteogenic cell line derived from newborn mouse calvaria.* J. Cell Biol. 96:191-198) og subkloner av den opprinnelige cellelinjen kan danne mineraler i kultur ved vekst i nærvær av differensieringsmidler. Slike subkloner inkluderer MC3T3-E1-BF (Smith E, Redman R, Logg C, Coetzee G, Kasahara N, Frenkel B. 2000. *Glucocorticoids inhibit developmental stage-specific osteoblast cell cycle.* J. Biol. Chem. 275:19992-20001). For både MC3T3-E1-BF subklon likeså som de originale MC3T3-E1 cellene, kan sklerostin inhibere en eller

flere av sekvensen av hendelser som fører opp til og inkluderer mineraldeponering (det vil si sklerostin inhiberer mineralisering). Anti-sklerostinantistoffer som er i stand til å nøytralisere sklerostins inhibitoriske aktivitet tillater mineralisering av kulturen i nærværet av sklerostin slik at det er en statistisk signifikant økning i deponeringen av kalsiumfosfat (målt som kalsium) sammenliknet med mengden av kalsium målt i kun sklerostin (det vil ikke noe antistoff) behandlingsgruppen. Antistoffene benyttet i de cellebaserte mineraliseringsanalyseeksperimentene vist i figur 22, 23 og 24 har molekylærvekter på omtrent 145 Kd og har 2 sklerostinbindingsseter per antistoff-molekyl.

Når man kjører analysen med målet av å bestemme hvorvidt et bestemt anti-sklerostin-antistoff eller anti-sklerostinbindingsmiddel kan nøytralisere sklerostin (det vil si er et sklerostinnøytraliserende antistoff eller derivat derav, eller er et sklerostin-nøytraliserende bindingsmiddel), trenger mengden av sklerostin benyttet i analysen å være den minimale mengden av sklerostin som forårsaker minst en 70 % statistisk signifikant reduksjon i deponeringen av kalsiumfosfat (målt som kalsium) i kun sklerostingruppen, sammenliknet med mengden av kalsium målt i ikke-sklerostin-gruppen. Et anti-sklerostinnøytraliserende antistoff eller et anti-sklerostin-nøytraliserende bindingsmiddel er definert som et som forårsaker en statistisk signifikant økning i deponeringen av kalsiumfosfat (målt som kalsium) sammenliknet med mengden av kalsium målt i kun sklerostin (det vil si ikke noe antistoff, ikke noe bindingsmiddel) behandlingsgruppen. For å bestemme hvorvidt et anti-sklerostin-antistoff eller et anti-sklerostinbindingsmiddel er nøytraliserende eller ikke trenger mengden av anti-sklerostinantistoff eller anti-sklerostinbindingsmiddel benyttet i analysen å være slik at det er et overskudd av mol av sklerostinbindingsseter per brønn sammenliknet med antallet av mol av sklerostin per brønn. Avhengig av kraften av antistoffet kan grad av overskudd som kan være nødvendig være 24, 18, 12, 6, 3 eller 1,5, og en trenet innen fagfeltet er familiær med rutinepraksisen for å teste mer enn en konsentrasjon av bindingsmidlet. For eksempel vil et veldig potent anti-sklerostin-nøytraliserende antistoff eller anti-sklerostinnøytraliserende bindingsmiddel være i stand til å nøytralisere sklerostin selv om det er mindre enn seks ganger overskudd mol av sklerostinbindingsseter per brønn sammenliknet med antall mol sklerostin per brønn. Et mindre potent anti-sklerostinnøytraliserende antistoff eller anti-sklerostin-nøytraliserende bindingsmiddel vil være i stand til å nøytralisere sklerostin kun ved 12, 18 eller 24 gangers overskudd. Sklerostinbindingsmidler innen denne fulle rekkevidden av virkeevne er passende som nøytraliserende sklerostinbindingsmidler. Cellebaserte mineraliseringsanalyser som fungerer som eksempler er beskrevet i detalj i eksempel 8.

Anti-sklerostinantistoffer og derivater derav som kan nøytralisere humant sklerostin, og sklerostinbindingsmidler som kan nøytralisere humant sklerostin kan være av bruk i behandlingen av humane tilstander/forstyrrelser som er forårsaket av, assosiert med, eller resulterer i minst en av lav beindannelse, lav beinmineraltetthet, lavt beinmineralinnhold, lav beinmasse, lav beinkvalitet og lav beinstyrke.

IN VIVO NØYTRALISERINGSANALYSE

Økning i ulike parametere assosiert med, eller som resulterer fra stimuleringen av ny beindannelse kan bli målt som et utbytte fra *in vivo* testing av sklerostinbindingsmidler for å identifisere de bindingsmidlene som er i stand til å nøytralisere sklerostin og derfor i stand til å forårsake stimulering av ny beindannelse. Slike parametere inkluderer ulike serumanabolske markører [for eksempel osteokalsin, P1NP (n-terminalt propeptid av type 1 prokollagen), histomorfometriske markører av beindannelse (for eksempel osteoblastoverflate/beinoverflate; beindannelserate/beinoverflate; trabekulær tykkelse), beinmineraltetthet, beinmineralinnhold, beinmasse, beinkvalitet og beinstyrke. Et sklerostinnøytraliserende bindingsmiddel er definert som et som er i stand til å forårsake et statistisk signifikant økning, sammenliknet med vehikkelbehandlede dyr, i en hvilken som helst parameter assosiert med, eller som resulterer fra, stimuleringen av ny beindannelse. Slik *in vivo* testing kan bli utført i et hvilket som helst passende pattedyr (for eksempel mus, rotte, ape). Et eksempel på slik *in vivo* testing kan bli funnet i eksempel 5 ("*In vivo* testing av anti-sklerostin monoklonale antistoffer").

Selv om aminosyresekvensen til sklerostin ikke er 100 % identisk over de mammalske artene (for eksempel er musesklerostin ikke 100 % identisk til humant sklerostin), vil det bli verdsatt av en trenet innen fagfeltet at et sklerostinbindingsmiddel som kan nøytralisere, *in vivo*, sklerostinet av en viss art (for eksempel mus) og som også kan binde humant sklerostin *in vitro* er veldig sannsynlig til å kunne nøytralisere humant sklerostin *in vivo*. Derfor kan et slikt humanbindingsvirkemiddel (for eksempel anti-humant sklerostinantistoff) være av bruk i behandling av humane tilstander/forstyrrelser som er forårsaket av, assosiert med, eller resulterer i minst en av lav beindannelse, lav beinmineraltetthet, lavt beinmineralinnhold, lav beinmasse, lav beinkvalitet og lav beinstyrke. I mus der homolog rekombinasjon har blitt benyttet for å deletere muse-sklerostingenet og der det humane sklerostingenet er satt inn i dets sted (det vil si humant sklerostingen knock-in mus eller humant SOST knock-in mus) vil være et eksempel på et ytterligere *in vivo* system.

Farmasøytiske sammensetninger er gitt, som omfatter en av de ovenfor nevnte beskrevne bindingsmidler slik som minst et av antistoffene Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D og Ab-1 til Ab-24 til humant sklerostin, sammen med en farmasøytisk eller fysiologisk aksepterbar bærer, eksipient, eller diluent. Farmasøytiske sammensetninger og fremgangsmåter for behandling er beskrevet i ko-pågående søknadsserienr. 10/868 497, arkivert 16. juni 2004, som krever prioritet til serienr. 60/478 977.

Utviklingen av passende doserings- og behandlingsregimer for å bruke de bestemte sammensetninger beskrevet heri i et utvalg av behandlingsregimer inkludert for eksempel subkutan, oral, parenteral, intravenøs, intranasal, og intramuskulær administrasjon og formulering, er godt kjent innen fagfeltet, noen av hvilke er kort diskutert under for generelle illustrasjonsformål.

I visse anvendelser kan de farmasøytiske sammensetningene beskrevet heri bli levert via oral administrasjon til et dyr. Som sådan kan disse sammensetningene bli formulert med et inert fortynningsmiddel eller med en assimilerbar spiselig bærer, eller de kan bli innkapslet i hard- eller soft-skall gelatinkapsel, eller de kan være komprimert inn i tabletter, eller de kan være inkorporert direkte med maten til dietten.

I visse omstendigheter vil det være ønskelig å levere de farmasøytiske sammensetningene beskrevet heri subkutant, parenteralt, intravenøst, intramuskulært, eller til og med intraperitonealt. Slike tilnærmelser er godt kjent for den trente fagperson, noen av hvilke er ytterligere beskrevet, for eksempel i U.S. 5 543 158; U.S. 5 641 515 og 5 399 363. Løsninger av de aktive forbindelser som fri base eller farmakologisk aksepterbare salter kan være fremstilt i vann passende blandet med en surfaktant, slik som hydroksypropylcellulose. Dispersjoner kan også fremstilles i glycerol, væskepolyetylenglykoler, og blandinger derav og i oljer. Under vanlige betingelser for lagring og bruk vil disse fremstillingene generelt inneholde et konserveringsmiddel for å forhindre veksten av mikroorganismer.

Illustrative farmasøytiske former passende for injiserbar bruk inkluderer sterile vandige løsninger eller dispersjoner og sterile pulvere for den ekstemporane fremstilling av sterile injiserbare løsninger eller dispersjoner (for eksempel se U.S. 5 466 468). I alle tilfeller må formen være steril og må være flytende til det omfanget som lett sprøytbarhet eksisterer. Det må være stabilt under tilstandene for fremstilling og lagring og må være konservert mot den kontaminerende virkningen av mikroorganismer, slik som

bakterier og sopp. Bæreren kan være et løsningsmiddel eller dispersjonsmedium inneholdende, for eksempel, vann, etanol, polyol (for eksempel glycerol, propylen-glykol og flytende polyetylenglykol, og liknende), egnede blandinger derav, og/eller vegetabilske oljer. Passende fluiditet må bli opprettholdt, for eksempel, ved bruk av et belegg, slik som lecitin, ved opprettholdelsen av den påkrevde partikkelstørrelse i tilfellet av dispersjon og/eller ved bruk av surfaktanter. Forebyggelsen av virkningen av mikroorganismer kan bli fremmet ved ulike antibakterielle og antifungale midler, for eksempel, parabener, klorbutanol, fenol, sorbinsyre, timerosal og liknende. I mange tilfeller vil det være foretrukket å inkludere isotone virkemidler, for eksempel sukre eller natriumklorid. Forlenget absorpsjon av de injiserbare sammensetningene kan bli gjennomført ved bruken i sammensetningene av midler som forsinker absorpsjon, for eksempel, aluminiummonosterat og gelatin.

Løsningen bør være passende bufret hvis nødvendig og væske-fortynningsmidlet først gjort isotonisk med tilstrekkelig saltløsning eller glukose for parenteral administrasjon i en vandig løsning. Disse bestemte vandige løsningene er spesielt passende for intravenøs, intramuskulær, subkutan og intraperitoneal administrasjon. I denne forbindelse vil et sterilt vandig medium som kan bli benyttet være kjent for den trenet innen fagfeltet i lys av den foreliggende redegjørelse. For eksempel kan en dosering bli oppløst i 1 ml av isoton NaCl løsning og enten tilsatt til
1 000 ml hypodermolysevæske eller injisert ved det foreslåtte setet for infusjon (se for eksempel *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 15. utg., s. 1035-1038 og 1570-1580). Noen variasjon i dosering vil nødvendigvis skje avhengig av tilstanden til emnet som blir behandlet. Videre vil fremstillinger for human administrasjon selvfølgelig fortrinnsvis møte sterilitet, pyrogenisitet og de generelle sikkerhets- og renhets-standardene som påkrevd av FDA Kontor for biologiske standarder.

Sammensetningene beskrevet heri kan bli formulert i en nøytral eller saltform. Illustrative farmasøytiske aksepterbare salter inkluderer de syretilsatte salter (dannet med de frie aminogruppene av proteinet) og som er dannet med uorganiske syrer slik som, for eksempel, saltsyre- eller fosforsyrer, eller slike organiske syrer som eddiksyre, oksalsyre, tartarsyre, mandelsyre og liknende. Salter dannet med de fire karboksylgruppene kan også bli derivert fra uorganiske baser slik som, for eksempel, natrium, kalium, ammonium, kalsium eller jernhydroksider, og slike organiske baser som isopropylamin, trimetylamin, histidin, prokain og liknende. Ved formulering vil løsningen bli administrert på en måte kompatibel med doserings-formuleringen og i en slik mengde som er terapeutisk effektiv.

Bærerne kan videre omfatte en hvilken som helst og alle løsningsmidler, dispersjonsmedier, vehikler, belegg, fortynningsmidler, antibakterielle og antifungale midler, isotone og absorpsjonsforsinkende virkemidler, bufre, bærerløsninger, suspensjoner, kolloider, og liknende. Bruken av slike medier og virkemidler for farmasøytisk aktive substanser er godt kjent innen fagfeltet. Bortsett for så vidt som et hvilket som helst konvensjonelt medium eller middel inkompatibelt med den aktive ingrediensen, er dets bruk i de terapeutiske sammensetningene overveid. Supplerende aktive ingredienser kan også bli inkorporert inn i sammensetningene. Frasen "farmasøytisk aksepterbar" refererer til molekylære enheter og sammensetninger som ikke produserer en allergisk eller liknende uheldig reaksjon når det administreres til et menneske.

Liposomer, nanokapsler, mikropartikler, lipidpartikler, vesikler og liknende kan være benyttet for introduksjonen av sammensetningene beskrevet heri inn i passende verstceller/organismer. Spesielt kan sammensetningene beskrevet heri bli formulert for levering enten innkapslet i en lipidpartikkel, et liposom, en vesikkel, en nanosfære, eller en nano-partikkel eller liknende. Alternativt kan sammensetningene beskrevet heri bli bundet, enten kovalent eller ikke-kovalent til overflaten av slike bærervehikler.

Dannelsen og bruk av liposom og liposomliknende fremstillinger som potensielt medikamentbærere er generelt kjent for de trenet inne fagfeltet (se for eksempel Lasic, *Trends Biotechnol.* 16(7):307-21, 1998; *Takakura, Nippon Rinsho* 56(3):691-95, 1998; Chandran et al., *Indian J. Exp. Biol.* 55(8): 801-09, 1997; Margalit, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. 12*(2- 3):233-61, 1995; U.S. 5 567 434; U.S. 5 552 157; U.S. 5 565 213; U.S. 5 738 868 og U.S. 5 795 587). Bruken av liposomer ser ikke ut til å være assosiert med autoimmune responser eller uaksepterbar toksisitet etter systemisk levering. Liposomer kan være dannet fra fosfolipider som er spredd i et vandig medium og spontant danner multilammelerte konsentriske bisjiktvesikler (også betegnet multilamellære vesikler (MLV'er)).

Alternativt er det tilveiebrakt farmasøytisk-aksepterbare nanokapselformuleringer i sammensetningene beskrevet heri. Nanokapsler kan generelt stenge inne forbindelser på en stabil og reproduserbar måte (se for eksempel Quintanar-Guerrero et al., *Drug Dev. Ind. Pharm. 24*(12):1113-28, 1998). For å unngå bieffekter på grunn av intracellulær polymerisk overlasting kan slike ultrafine partikler (størrelse rundt 0,1 μm) bli designet ved å benytte polymerer som er i stand til å bli degradert *in vivo*. Slike partikler kan bli gjort som beskrevet, for eksempel av Couvreur et al., *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier*

Syst. 5(l):l-20, 1988; zur Muhlen et al., *Eur. J. Pharm. Biopharm. 45*(2):149~55, 1998; Zambaux et al., *J. Controlled Release* 50(l-3):31-40, 1998; og U.S. 5 145 684.

I tillegg kan farmasøytiske sammensetninger bli plassert innen containere, sammen med pakningsmateriale som gir instruksjoner med hensyn til bruken av slike farmasøytiske sammensetninger. Generelt vil slike instruksjoner inkludere et konkret uttrykk som beskriver reagenskonsentrasjonen, likeså som innen visse utførelsesformer, relative mengder av eksipientingredienser eller fortynninger (for eksempel vann, saltløsning eller PBS) som vil være nødvendig for å rekonstituere den farmasøytiske sammensetning.

Dosen administrert kan variere fra 0,01 mg/kg til 100 mg/kg kroppsvekt. Det vil være innlysende for en trenet innen fagfeltet at mengden og frekvensen av administrasjon vil avhenge selvfølgelig på slike faktorer som naturen og alvorlighetsgraden til indikasjonen som blir behandlet, den ønskede respons, tilstanden til pasienten, og så videre. Typisk kan sammensetningene bli administrert ved et utvalg av tekniker, som bemerket over.

Økninger i beinmineralinnhold og/eller beinmineraltetthet kan bli bestemt direkte gjennom bruk av røntgenstråler (for eksempel dobbelt energi røntgenstråleabsorptometri eller "DEXA"), eller ved slutning gjennom målingen av 1) markører for beindannelse og/eller osteoblastaktivitet, slik som, men ikke begrenset til, osteoblastspesifikk alkalisk fosfatase, osteokalsin, type 1 prokollagen C' propeptid (PICP), total alkalisk fosfatase (se Comier, *Curr. Opin. in Rheu.* 7:243(1995)) og serumprokollagen 1 N-terminal propeptid (P1NP) og/eller 2) markører for beinresorpsjon og/eller osteoklastaktivitet inkludert, men ikke begrenset til, pyridinolin, deoksypyridinolin, N-telopeptid, urinhydroksyprolin, plasmatartratresistente syrefosfataser og galaktosylhydroksylysin; (se Comier, *id*), serum TRAP 5b (tartrat-resistent syrefosfatase isoform 5b) og serum-krysskoblet C-telopeptid (sCTXI). Mengden av beinmasse kan også bli kalkulert fra kroppsvekter eller ved å benytte andre fremgangsmåter (se Guinness-Hey, *Metab. Bone Dis. Relat. Res.* 5:177-181, 1984). Dyr og spesielt dyremodeller er benyttet i fagfeltet for å teste effekten av sammensetningene og fremgangsmåtene beskrevet heri på, for eksempel, parametere av beintap, beinresorpsjon, beindannelse, beinstyrke eller bein-mineralisering som etterlikner betingelser til humane sykdommer slik som osteoporose og osteopenia. Eksempler på slike modeller inkluderer den ovariektomiserte rotte-modellen (Kalu, D.N., *The ovariectomized rat model of postmenopausal bone loss. Bone and Mineral* 15:175-192 (1991); Frost, H.M. and Jee, W.S.S. *On the rat model of*

human osteopenias and osteoporosis. Bone and Mineral 18:227-236 (1992); og Jee, W.S.S. and Yao, W., *Overview: animal models of osteopenia and osteoporosis. J. Musculoskel. Neuron. Interact.* 1:193-207 (2001)).

Spesielle tilstander som kan bli behandlet av antistoffene beskrevet heri inkluderer dysplasier, hvori vekst eller utvikling av bein er unormalt og et stort utvalg av årsaker til osteopenia, osteoporose og beintap. Representative eksempler på slike tilstander inkluderer akondroplasia, kleidokranial dysostose, enkondromatose, fibrøs dysplasi, Gauchers sykdom, hypofosfatemiske rickets, Marfans syndrom, multippelt arvelig eksotose, neurofibromatose, osteogenese imperfekta, osteopetrose, osteopoikilose, sklerotiske lesjoner, pseudoartrose og pyogenisk osteomyelitt, periodontal sykdom, anti-epileptisk medikamentindusert beintap, primær og sekundær hyperparatyroidisme, familiær hyperparatyroidismesyndromer, vektløshetsindusert beintap, osteoporose i menn, postmenopausalt beintap, osteoartritt, nyreosteodystrofi, infiltrative forstyrrelser i bein, oralt beintap, osteonekrose i kjeven, ungdoms Pagets sykdom, melorheosteose, metabolske beinsykdommer, mastocytose, sigdcelle-anemi/sykdom, organtransplantert relatert beintap, nyretransplantert relatert beintap, systemisk lupus erytematose, ankyloserende spondylitt, epilepsi, barndoms-artrititt, talasemi, mukopolysakkaridoser, Fabrys sykdom, Turners syndrom, Downs syndrom, Klinefeltersyndrom, spedalskhet, Perthes sykdom, ungdomsidiopatisk skoliose, barnebegynnende multisystem inflammatorisk system, Winchester syndrom, Menkes sykdom, Wilsons sykdom, iskemisk beinsykdom (slik som Legg-Calve-Perthes sykdom, regional migratorisk osteoporose), anemiske tilstander, tilstander forårsaket av steroider, glukokortikoidindusert beintap, heparinindusert beintap, beinmargsforstyrrelser, skjør-buk, feilernæring, kalsiummangler, idiopatisk osteopeni eller osteoporose, medfødt osteopeni eller osteoporose, alkoholisme, kronisk leversykdom, postmenopausal tilstand, kronisk betennelsestilstander, reumatoid artritt, betennelsestarmsykdom, ulcerativ kolitt, betennelseskolitt, Crohns sykdom, oligomenorea, amenorea, graviditet, diabetes mellitus, hypertyroidisme, tyroidforstyrrelser, paratyroidforstyrrelser, Cushings sykdom, akromegali, hypogonadisme, immobilisering eller disbruk, refleks sympatetisk dystrofisyndrom, regional osteoporose, osteomalasia, beintap assosiert med ledd-erstatning, HIV assosiert beintap, beintap assosiert med tap av veksthormon, beintap assosiert med cystisk fibrose, fibrøs dysplasi, kjemoterapi assosiert beintap, tumor-indusert beintap, cancerrelatert beintap, hormonablativt beintap, multippel myeloma, medikamentindusert beintap, anoreksia nervosa, sykdomsassosiert ansiktsbeintap, sykdomsassosiert kraniebeintap, sykdomsassosiert beintap av kjeven, sykdomsassosiert beintap av skallen og beintap assosiert med romferd. Ytterligere tilstander relaterer til

beintap assosiert med aldring, inkludert ansiktsbeintap assosiert med aldring, kraniebeintap assosiert med aldring, kjevebeintap assosiert med aldring og skallebeintap assosiert med aldring.

Antistoffer beskrevet heri kan også være nyttige for å forbedre resultatene i ortopediske fremgangsmåter, tannfremgangsmåter, implantkirurgi, ledderstatning, beintransplantering, beinkosmetisk kirurgi og beinreparasjon slik som bruddhelbredelse, uorganisert helbredelse, forsinket organisert helbredelse og ansiktsrekonstruksjon. En eller flere antistoffer kan være administrert før, under og/eller etter prosedyren, utskiftning, transplantasjon, kirurgi eller reparasjon.

Det er også beskrevet et diagnostisk sett omfattende minst ett anti-sklerostin-bindingsmiddel. Bindingsmidlet kan være et antistoff. I tillegg omfatter et slik sett valgfritt en eller flere av det følgende:

(1) instruksjoner for å bruke ett bindingsmiddel eller flere bindingsmidler for screening, diagnose, prognose, terapeutisk monitorering eller en hvilken som helst kombinasjon av disse anvendelser;
(2) en merket bindingspartner til anti-skletrostinbindingsmidlet- eller midlene;
(3) en fast fase (slik som en reagensstrip) ved hvilket anti-sklerostinbindingsmidlet- eller midlene er immobilisert; og
(4) en merkelapp eller pakning som indikerer regulatorisk godkjenning for screening, diagnostikk, prognostikk eller terapeutisk bruk eller en hvilken som helst kombinasjon derav.

Hvis ingen merket bindingspartner til bindingsmidlet- eller midlene er gitt kan bindingsmidlet- eller midlene i seg selv bli merket med en eller flere av en detekterbar markør, for eksempel en kjemiluminescent, enzymatisk, fluorescent eller radioaktiv enhet.

De følgende eksempler er tilbudt for illustrasjonsformål og ikke for begrensningsformål.

EKSEMPLER

EKSEMPEL 1

Rekombinant uttrykk av sklerostin

Rekombinant humant sklerostin/SOST er kommersielt tilgjengelig fra R&D Systems (Minneapolis, MN, USA; 2006 kat# 1406-ST-025). I tillegg er rekombinant muse-sklerostin/SOST kommersielt tilgjengelig fra R&D Systems (Minneapolis, MN, USA; 2006 kat# 1589-ST-025).

Alternativt kan de ulike artene av sklerostin bli uttrykkt forbigående i serumfri suspensjon adapterte 293T- eller 293EBNA celler. Transfeksjoner kan bli utført som 500 ml eller IL kulturer. De følgende reagenser og materialer er tilgjengelig fra Gibco BRL (nå Invitrogen, Carlsbad, CA). Katalognumre er ført opp i parenteser: serumfritt DMEM (21068-028); DMEM/F12 (3:1) (21068/11765); IX insulin-transferrin-seleniumsupplement (51500-056); IX Pen Strep Glut (10378-016); 2 mM 1-glutamin (25030-081); 20 mM HEPES (15630-080); 0,01 % pluronisk F68 (24040-032). I korthet er celleinokulatet (5,0-10,0 x 10^5 celler/ml X kulturvolum) sentrifugert ved 2 500 omdreininger per minutt i 10 minutter ved 4 °C for å fjerne betingelsesmediumet.

Cellene er resuspendert i serumfritt DMEM og sentrifugert igjen ved 2 500 omdreininger per minutt i 10 minutter ved 4 °C. Etter avsugning av vaskeløsningen er cellene resuspendert i vekstmedium [DMEM/F12 (3:1) + 1X insulin-transferrin-seleniumsupplement + IX Pen Strep Glut + 2 mM L-glutamin + 20 mM HEPES + 0,01 % pluronisk F68] i en IL eller 3L spinnerflaskekultur. Spinnerflaskekulturen er opprettholdt på magnetisk røreplate ved 125 omdreininger per minutt som er plassert i en fukteinkubator opprettholdt ved 37 °C og 5 % CO_2. Det mammalske ekspresjons-plasmid DNA (for eksempel pcDNA 3.1, pCEP4, Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA), som inneholder det komplette kodende området (og stoppkodon) av sklerostin med en Kozak konsensussekvens (for eksempel CCACC) direkte 5' til startsetet ATG, er kompleksert til transfeksjonsreagensen i et 50 ml konisk rør.

DNA-transfeksjonsreagenskomplekset kan bli fremstilt i 5-10 % av det endelige dyrkningsvolumet i serumfritt DMEM eller OPTI-MEM. Transfeksjonsreagensene som kan bli benyttet for dette formålet inkluderer X-tremeGene RO-1539 (Roche Applied Science, Indianapolis, IN), FuGeneó (Roche Applied Science, Indianapolis, IN), lipofektamin 2000 (Invitrogen, Carlsbad, CA) og 293fektin (Invitrogen, Carlsbad, CA). 1-5 µg plasmid DNA/ml kultur er først tilsatt til serumfritt DMEM, etterfulgt av 1-5 µl transfeksjonsreagens/ml kultur. Kompleksene kan bli inkubert ved romtemperatur i omtrentlig 10-30 minutter og så tilsatt til cellene i spinnerflasken. Transfeksjon/ekspresjonen kan bli utført i 4-7 dager, etter hvilket betingelsesmedium

(CM) er høstet ved sentrifugering ved 4 000 omdreininger per minutt i 60 minutter ved 4 °C.

EKSEMPEL 2
RENSING AV REKOMBINANT SKLEROSTIN

Rekombinant sklerostin ble renset fra mammalske vertsceller som følger. Alle renseprosesser ble utført ved romtemperatur. Et renseskjema ble benyttet for å rense ulike arter av sklerostin, inkludert murint og humant sklerostin. Renseskjemaet benyttet affinitetskromatografi etterfulgt av kationutbyttekromatografi.

Heparinkromatografi

Det mammalske vertscellebetingelsesmedium (CM) ble sentrifugert i en Beckman J6-M1 sentrifugert ved 4 000 omdreininger per minutt i 1 time ved 4 °C for å fjerne celledebris. CM supernatantene ble så filtrert gjennom et sterilt 0,2 µm filter (ved dette punktet kan det sterilfiltrerte CM valgfritt lagres frossent inntil opprensing). Hvis CM var fryst, ble det tint ved de følgende temperaturer, eller kombinasjon derav; 4 °C, romtemperatur eller varmt vann. Etter tining var CM filtrert gjennom et sterilt 0,2 µm filter og valgfritt konsentrert ved flyktig strømningsultrafiltrering (TFF) ved anvendelse av en 10 kD molekylvekt cut-off membran. CM konsentratet ble filtrert gjennom et sterilt 0,2 µm filter og så lastet over i en heparin høyytelses (heparin HP) kolonne (GE Healthcare, tidligere Amersham Biosciences) ekvilibrert i PBS. Alternativt kan den filtrerte CM supernatant bli lastet direkte over i heparin HP kolonnen ekvilibrert i PBS.

Etter lasting ble heparin HP kolonnen vasket med PBS inntil absorbansen ved 280 nm av strøm-trau returnert til grunnlinje (det vil absorbans målt før lasting av CM supernatant). Sklerostinet ble så eluert fra kolonnen ved å benytte en lineær gradient fra 150 mM til 2M natriumklorid i PBS. Absorbansen ved 280 nm av eluatet ble monitorert og fraksjoner som inneholder protein ble samlet. Fraksjonene ble så analysert ved Coomassie-farget SDS-PAGE for å identifisere fraksjoner som inneholder et polypeptid som migrerer ved størrelsen til glykosylert sklerostin. De passende fraksjonene fra kolonnen ble kombinert for å lage heparin HP pool.

Kationutbyttekromatografi

Sklerostinet eluert fra heparin HP kolonnen ble videre renset ved kationutbytte-kromatografi ved å benytte SP High Performance (SPHP) kromatografimedium (GE Healthcare, tidligere Amersham Biosciences). Heparin HP poolen ble bufferutvekslet over i PBS ved dialyse ved å benytte 10 000 MWCO membraner (Pierce Slide-A-Lyzer). Den dialyserte heparin HP poolen ble så lastet over i en SPHP kolonne ekvilibrert i PBS. Etter lasting ble kolonnen vasket med PBS inntil absorbansen ved 280 nm av strøm-trauen returnerte til grunnlinje. Sklerostinet ble så eluert fra SPHP kolonnen ved å benytte en lineær gradient fra 150 mM til 1 M natriumklorid i i PBS. Absorbansen ved 280 nm av eluatet ble monitorert og det eluerte sklerostinet ble samlet i fraksjoner. Fraksjonene ble så analysert ved Coomassie-farget SDS-PAGE for å identifisere fraksjoner inneholdende et polypeptid som migrerer med størrelsen til glykosylert sklerostin. De passende fraksjoner fra kolonnen ble slått sammen for å lage SPHP poolen.

Formulering

Etter opprensing ble SPHP poolen formulert i PBS ved dialyse ved å benytte 10 000 MWCO membraner (Pierce Slide-A-Lyzer). Hvis konsentrering av sklerostin var nødvendig ble en sentrifugal anordning (Amicon Centricon eller Centriprep) med en 10 000 MWCO membran benyttet. Etter formulering ble sklerostinet filtrert gjennom et sterilt 0,2 µm filter og lagret ved 4 °C eller fryst.

EKSEMPEL 3

PEPTIDBINDING ELISA

En serie av overlappende peptider (hvert peptid er omtrentlig 20-25 aminosyrer lange) ble syntetisert basert på den kjente aminosyresekvensen av rottesklerostin (SEQ ID NO:98). Peptidene ble designet slik at de alle inneholdt en redusert cysteinrest; en ytterligere cystein ble inkludert ved C-terminus ved hvert peptid som ikke allerede inneholdt en i dets sekvens. Dette gjorde peptidene i stand til å bli bundet til analyse-platene ved kovalent kobling, ved å benytte kommersielt tilgjengelig sulfhydryl-bindingsplater (Costar), ved en konsentrasjon på 1 µg/ml, i fosfatbufret saltløsning (PBS: pH 6,5) som inneholdt 1 mM EDTA. Etter inkubering i 1 time ved rom-temperatur ble platene vasket tre ganger med PBS som inneholdt 0,5 % Tween 20. Platene ble blokkert ved inkubering med en PBS løsning som inneholdt 0,5 % fiske-

skinngelatin (Sigma) i 30 minutter ved romtemperatur og så vasket tre ganger i PBS som inneholdt 0,5 % Tween 20.

Antistoffer som skulle bli testet ble fortynnet til 1 µg/ml i PBS som inneholdt 0,5 % fiskeskinngelatin og inkubert med de peptidbelagte platene i 1 time ved romtemperatur. Overskudd antistoff ble så fjernet ved tre vaskinger med PBS, 0,5 % Tween 20. Platene ble så inkubert med et passende sekundært antistoff konjugert til pepperotperoksidase (fortynnet passende i PBS som inneholdt 0,5 % Tween 20) og i stand til å binde til antistoffet av interesse. Platene ble så vasket tre ganger: en gang med PBS som inneholdt 0,5 % Tween 20, og to ganger med PBS. Endelig ble platene inkubert med et pepperotperoksidasekromogent substrat (TMB-Stable Stop, RDI) i 5 minutter ved romtemperatur, fargeutviklingen ble stoppet med syre, og platenes optiske tetthet målt ved 450 nm.

Materialer

Costars sulfhydrylbindingsplater (VWR # 29442-278)
Belegningsbuffer: IXPBS pH 6,5 + 1 mM EDTA
Blokkeringsbuffer: 1X PBS + 0,5 % fiskeskinngelatin (PBS fra CS; FSG fra Sigma# G 7765)
Vaskebuffer: 1X PBS + 0,5 % Tween 20 rottesklerostinpeptider
Antistoffprøver: Transient Ab, renset rekombinant Ab, kaninserum, et cetera.
Passende sekundært Ab: Geite-anti-kanin/mus-HRP (Jackson Immuno Research, 115-036-072)
TMB-Stable Stop (RDI# RDI-TMBSX-IL)

Fremgangsmåter var som følger:

1. Belegg plater med 100 µl/brønn av rottesklerostinpeptid fortynnet i 1XPBS pH 6,5 + 1 mM EDTA ved 1 µg/ml. Inkuber platene i 1 time ved romtemperatur. (Plater bør bli benyttet innen 30 minutter etter åpning).
2. Vask plater 3X med vaskebuffer.
3. Blokker platene med 200 µl/brønn blokkeringsbuffer. Inkuber platene i 30 min. ved romtemperatur.
4. Repeter vasking som beskrevet i (2).
5. Inkuber platene med 50 µl/brønn av prøver fortynnet i blokkeringsbuffer –serum-titere startende ved 1:100; transient rekombinant Ab bruk ren; renset rekombinant Ab

bruk ved 1 µg/ml (alle prøver kjørt i duplikater). Inkuber platene i 1 time ved romtemperatur.

6. Vask platene som beskrevet i (2).

7. Inkuber platene med 50 µl/brønn av passende sekundært antistoff (HRP merket) fortynnet 1:1 600 I blokkeringsbuffer. Inkuber platene i 1 time ved romtemperatur.

8. Vask plater 1 x vaskebuffer, 2 x PBS.

9. Inkuber plater med 50 µl/brønn av TMB, 5 minutter ved romtemperatur.

10. Stopp reaksjon med 50 µl/brønn 0,5 M HCl.

11. Les plater ved 450 nm bølgelengde.

De følgende peptidsekvenser ble screenet som beskrevet over:

QGWQAFKNDATEIIPGLREYPEPP (SEQ ID NO:82)
TEIIPGLREYPEPPQELENN (SEQ ID NO:83)
PEPPQELENNQTMNRAENGG (SEQ ID NO:84)
ENGGRPPHHPYDTKDVSEYS (SEQ ID NO:85)
CRELHYTRFVTDGP (SEQ ID NO:86)
CRELHYTRFVTDGPSRSAKPVTELV (SEQ ID NO:87)
CRSAKPVTELVSSGQSGPRARLL (SEQ ID NO:88)
CGPARLLPNAIGRVKWWRPNGPDFR (SEQ ID NO:89)
RAQRVQLLCPGGAAPRSRKV (SEQ ID NO:90)
PGGAAPRSRKVRLVAS (SEQ ID NO:91)
KRLTRFHNQSELKDFGPETARPQ (SEQ ID NO:92)
IPDRYAQRVQLLSPGG (SEQ ID NO:93)
SELKDFGPETARPQKGRKPRPRAR (SEQ ID NO:94)
KGRKPRPRARGAKANQAELENAY (SEQ ID NO:95)
PNAIGRVKWWRPNGPDFR (SEQ ID NO:96)
KWWRPNGPDFRCIPDRYRAQRV (SEQ ID NO:97).

Et høyaffinitetsnøytraliserende antistoff (Ab- 19) bandt til to overlappende peptidsekvenser: PNAIGRVKWWRPNGPDFR (SEQ ID NO:96) og KWWRPNGPDFRCIPDRYRAQRV (SEQ ID NO:97).
Denne fremgangsmåten tillater gjenkjennelsen av epitoper for antistoffer som reagerer med tilsynelatende lineære epitoper. Peptider som inneholder alle eller deler av antistoffbindingssetet vil binde antistoff og dermed bli detektert.

EKSEMPEL 4

IDENTIFIKASJON AV HUMANE SKLEROSTINEPITOPER

Sklerostinstruktur

Moden form (signalpeptid fjernet) av humant sklerostin er et 190 aminosyreprotein (figur 8). Figur 9 viser en skjematisk fremstilling av den generelle strukturen av sklerostin med en N-terminal arm (fra N-terminal Q til cystein 1) og en C-terminal arm (fra cystein 8 til terminal Y). Sandwiched i mellom disse to armene er det en cystein-knutestruktur og tre looper som er betegnet Loop 1, Loop 2 og Loop 3. De fire disulfidbindinger i sklerostin er Cys1 ved sekvensposisjon 57 koblet til Cys5 ved sekvensposisjon 111 (referert til som C1-C5), Cys2 ved sekvensposisjon 71 koblet til Cys6 ved sekvensposisjon 125 (referert til som C2-C6), Cys3 ved sekvensposisjon 82 koblet til Cys7 ved sekvensposisjon 142 (referert til som C3-C7), Cys4 ved sekvensposisjon 86 koblet til Cys8 ved sekvensposisjon 144 (referert til som C4-C8). Ringstrukturen med åtte medlemmer er dannet via C3-C7 og C4-C8 disulfidbinding. Denne ringstrukturen sammen med C1-C5 disulfidbinding som penetrerer gjennom ringen danner en typisk cystein-knute. C2-C6, hvilket er del av cysteinknuten, bringer to store loopstrukturer, loop 1 (restene 57 til 82) og loop 3 (restene 111 til 142) nært sammen. Loop 2 går fra C4 (rest 86) til C5 (rest 111).

Eksperimentelt

Den generelle tilnærmelsen for å karakterisere epitopene bundet av anti-sklerostin-monoklonale antistoffer involverte fragmentering av humant sklerostin over i peptider med ulike proteaser, å bestemme sekvensen av de ulike humansklerostinpeptidene, å isolere disse peptidene og teste hver av dem for deres evne til å binde til et bestemt monoklonalt antistoff ved å benytte en Biacore-basert "human sklerostinpeptidepitop-konkurransebindingsanalyse". De resulterende data muliggjorde lokalisasjonen av bindingsepitopen å bli bestemt.

Peptidfordøyelsene ble utsatt for HPLC peptidkartlegging; de individuelle toppene ble samlet, og peptidene identifisert og kartlagt ved matriksassistert laserdesorpsjonmasse-spektrometri (MALDI-MS) og elektrosprayionisering LC-MS (ESI-LC-MS) analyser og/eller ved N-terminal sekvensering. Alle HPLC analysene for disse studiene ble utført ved å benytte en reversfase C8 kolonne (2,1 mm i.d. x 15 cm lengde). HPLC peptidkartlegging ble utført med en lineær gradient fra 0,05 % trifluoreddiksyre (mobil

fase A) til 90 % acetonitril i 0,05 % trifluoreddiksyre. Kolonner ble utviklet i løpet av 50 minutter ved en strømningshastighet på 0,2 ml/min.

Trypsin og AspN endoproteinasefordøyninger

Moden form av humant sklerostin ble fordøyd med trypsin, som kløyver etter arginin og lysin, eller med AspN. Omtrent 200 µg sklerostin ved 0,5-1,0 mg/ml ble inkubert i PBS (pH 7,2) i 20 timer ved 37 °C med 8 µg av enten trypsin eller AspN.

Trypsinfordøyning

HPLC kromatografi av trypsinfordøyningene ga flere store topper (figur 10A). Sekvensanalyse ble gjennomført på peptidtoppene gjenopprettet fra HPLC etter trypsinfordøyning. On-line ESI LC-MS analyse av peptidfordøyningen ble også gjennomført for å bestemme den nøyaktige massen av peptidene som ble separert ved HPLC. Identiteten til peptidene til stede i peptidtoppene ble således bestemt (figur 11). Figur 13 viser oppstillingen av ulike peptidsekvenser (T19.2, T20, T20.6, T21-22) langs sklerostinsekvensen. Nummeret som følger hver T (for eksempel T19.2) reflekterer retensjonstiden. T19.2 inneholder to peptider (en fra Loop 1 og en fra Loop 3) koblet av C2-C6 disulfidbinding. T20 inneholder to peptider holdt sammen av cysteinknute-strukturen med intakte Looper 1 og 3 holdt sammen av C2-C6 disulfidet og med mesteparten av Loop 2 fraværende. T20.6 inneholder fire sekvenser holdt sammen av cystein-knutestrukturen, men mangler del av Loop 1 og 3 (T19.2 delen) og mangler mesteparten av Loop 2. T21-22 er nesten identisk til T20 men har 3 ytterligere aminosyrer i Loop 2 området.

AspN fordøyning

HPLC kromatografi av AspN fordøyninger ga flere store topper (figur 10B). Sekvensanalyse ble gjennomført på peptidtoppene gjenvunnet fra HPLC. In-line ESI LC-MS analyse av peptidfordøyningen ble også gjennomført for å bestemme den nøyaktige massen av peptidene som ble separert ved HPLC. Identiteten av peptidene til stede i peptidtoppene fra AspN fordøyningen ble derfor bestemt (figur 12). Figur 14 viser oppstillingen av ulike peptidsekvenser (AspN14.6, AspN18.6, AspN22.7-23.5) langs sklerostinsekvensen. Antallet som følger hver AspN (for eksempel AspN18.6) reflekterer retensjonstiden. AspN14.6 inneholder tre korte peptider fra både N- og C-terminale armer av sklerostin, mens AspN18.6 er et stort peptid fra N-terminal arm av

sklerostin. AspN22.7-23.5 inneholder et enkeltpeptidfragment på 104 aminosyrer som omfatter alle åtte cysteiner (de fire disulfidbindingene), cysteinknuten og alle loopene 1, 2 og 3.

Strategien for å karakterisere epitopene var å benytte de ulike trypsin- og AspN genererte humansklerostinpeptidene og bestemme hvilke peptider som fremdeles kunne bli bundet av de ulike antistoffene (Ab-A, Ab-B, Ab-C og Ab-D). Spesifikt ble dette testet i en Biacore-basert "human sklerostinpeptidepitopkonkurransebindingsanalyse" hvor bindingen av et bestemt monoklonalt antistoff til humant sklerostin immobilisert på Biacorechipen ble bestemt i nærværet eller fraværet av hver av de ulike isolerte trypsin og AspN HPLC peptidfraksjoner. I fraværet av hvilke som helst konkurranse-peptider var det bestemte monoklonale antistoffet i stand til å binde humant sklerostin på chipen og produsere en resonansenhet, RU, respons. Preinkubering av det bestemte monoklonale antistoffet med intakt humant sklerostin i løsning, etterfulgt av testing av binding til chipen, demonstrerte at bindingen av Mab til humant sklerostin i løsning forhindret bindingen av Mab til det humane sklerostin på chipen, noe som validerte det generelle prinsippet i denne konkurranseanalysen.

Denne generelle prosedyren ble repetert individuelt for hvert peptid. En robust RU respons ble tatt til å indikere at det bestemte peptidet som ble testet ikke kunne binde Mab'en i løsning (derfor var Mab fri til å binde humant sklerostin som hadde blitt immobilisert på chipen). Omvendt indikerte fraværet av en robust RU respons at Mab'en var i stand til å binde sklerostinpeptidet i løsning. Disse bindingsmønstre, koblet med den kjente identiteten til de ulike sklerostinpeptidene, ble benyttet for å bestemme epitopene av sklerostin som ble bundet av anti-sklerostinantistoffene Ab-A, Ab-B, Ab-C og Ab-D.

BIACORE-BASERT HUMANSKLEROSTINPEPTIDEPITOPKONKURRANSEBINDINGSANALYSE

Fremstilling av human sklerostinoverflate:

Immobilisering av moden form av humant sklerostin til en BIAcore sensorchip (CM5) overflate ble utført ifølge fremstillerens instruksjoner. I korthet ble karboksylgruppene på sensorchipoverflatene aktivert ved å injisere 60 µl av en blanding som inneholdt 0,2 M N-etyl-N'(dimetylaminopropyl) karbodiimid (EDC) og 0,05 M N-hydroksy-suksinimid (NHS). Humant sklerostin ble fortynnet i 10 mM natriumacetat, pH 4,0 ved en konsentrasjon på 20 µg/ml etterfulgt av injeksjon over den aktiverte CM5 overflaten. Overskudd av reaktive grupper på overflatene ble deaktivert ved å injisere 60 µl av 1 M etanolamin. Endelig immobiliserte nivåer var ~ 5 000 resonansenheter (RU) for den humane sklerostinoverflaten. En blank, mock-koblet referanseoverflate ble også fremstilt på sensorchipene.

Bindingsspesifisitetsanalyse:

1X fosfatbufret saltløsning uten kalsiumklorid eller magnesiumklorid var fra Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA. Bovinserumalbumin, fraksjon V, IgG-fri var fra Sigma Aldrich, St. Louis, MO. Hver Mab (2 nM) ble separat inkubert med 20 nM humant sklerostin eller et bestemt humant sklerostinpeptid (bemerk: det er 3 ukoblede peptider i AspN14.6) i prøvebuffer (1X PBS + 0,005 % P-20 + 0,1 mg/ml BSA) før injeksjon over den immobiliserte humane sklerostinoverflaten. Strømningshastigheten for prøve-injeksjon var 5 µl/min. etterfulgt av overflateregenerering ved å benytte 1 M NaCl i 8 mM glycin, pH 2,0 ved 30 µl/min. i 30 sekunder. Dataene ble analysert ved å benytte BIA evaluering 3.2 og er presentert i figur 15 (Ab-A), figur 16 (Ab-B), figur 17 (Ab-C) og figur 18 (Ab-D).

Loop 2 og T20.6 epitoper:

Sklerostinpeptidbindingsmønsteret for to representative antistoffer (Ab-A og Ab-B) var praktisk talt identiske (figur 15 og figur 16) og viste at begge av disse antistoffene kunne kun binde AspN22.7-23.5 peptidet. Den unike forskjellen mellom AspN22.7-23.5 og alle de andre sklerostinpeptidene er at AspN22.7-23.5 inneholder en intakt Loop 2. Dette viser at Ab-A og Ab-B binder Loop 2 området av sklerostin og derved definerer Loop 2 epitopen (figur 19A). Sklerostinpeptidbindingsmønsteret for Ab-C og

Ab-D var praktisk talt identiske til hverandre (figur 17 og figur 18) men fullstendig forskjellig fra det funnet for Ab-A og Ab-B. Av peptidene testet i dette eksempelet var det mest minimale peptidet som Ab-C og Ab-D kunne binde til T20.6 peptidet. Dette resultatet definerer T20.6 epitopen (figur 19B).

Proteasebeskyttelsesanalyse:

Det generelle prinsippet til denne analysen er at binding av et Mab til sklerostin kan resultere i beskyttelse av visse spesifikke proteasekløyvingsseter og denne informasjon kan bli benyttet for å bestemme området av sklerostin til hvilket Mab binder.

T20.6 derivat 1 (cystein-knute + 4 armer)" epitop:

Figur 20 viser HPLC peptidkartene for et humant sklerostin Ab-D kompleks (figur 20A: humant sklerostin var preinkubert ved et 1:1 molart forhold med Ab-D før fordøyelse med trypsin som beskrevet over) og humant sklerostin alene (figur 20B: humant sklerostin ble fordøyd med trypsin som beskrevet over). Peptidtoppene av T19.2 og T20.6 i figur 20A viste en klar reduksjon i deres respektive topphøyder, som sammenliknet med figur 20B. Denne reduksjon i topphøyder ble fulgt av en økning i topphøyder for peptidene T20 og T21-22. Disse data indikerer at basiske aminosyre-rester i Loop 1 og Loop 3, som i fraværet av Ab-D ble kløyvet av trypsin for å generere peptidene T19.2 og T20.6, var resistente mot kløyving av trypsin når Ab-D var prebundet til sklerostin. Nærværet av T20, T20.6 og T21-22 indikerer at Loop 2 fremdeles var kløyvet effektivt når Ab-D var rebundet til sklerostin. Disse data indikerer at Ab-D bundet på Loop 1 og Loop 3 siden av T20.6 epitopen derfor definerer den indre "T20.6 derivat 1 (cystein-knute + 4 armer)" epitopen vist i figur 21.

EKSEMPEL 5
IN VIVO TESTING AV ANTI-SKLEROSTINMONOKLONALE ANTISTOFFER I MUS

Fire uker gamle BDF1 hannmus ble skaffet fra Charles River Laboratories (Raleigh, NC) og huset i rene bur, fem dyr per bur. Romtemperatur ble opprettholdt mellom 68 og 72 °F og relativ fuktighet ble opprettholdt mellom 34-73 %. Laboratoriet som huset burene hadde en 12-timers lys/mørkecyklys og møtte alle AAALAC spesifikasjoner. Kliniske observasjoner av alle mus på studiet skjedde en gang daglig.

Rensede anti-sklerostin monoklonale antistoffer (Ab-A figur 1; Ab-B figur 2; Ab-C figur 3; Ab-D figur 4) ble fortynnet i sterilt Dulbeccos fosfatbufrede saltløsning. Mus ble injisert med anti-sklerostinantistoffer eller PBS vehikkel subkutant ved 21 ml per gram kroppsvekt, to ganger per uke (mandag og torsdag) ved 25 mg/kg. Humant PTH (1-34) ble fortynnet i PTH buffer (0,001 N HCl, 0,15 M NaCl, 2 % BSA) og dosert subkutant ved 21 µl per gram kroppsvekt fem ganger per uke (mandag, tirsdag, onsdag, torsdag, fredag) ved 100 µg/kg som en positiv kontroll (figurene 5 og 6). Antall mus per gruppe var N=5 i figur 5 og 6, og N=6 i figur 7.

PIXImus *in vivo* beindensitometri

Beinmineraltetthet (BMD) ble bestemt ukentlig ved den proksimale tibiale metafyse og lumbal ryggvirvel ved perifer dobbelt energi røntgenabsorptometri (pDEXA) med PIXImus2 system fra GE/Lunar Medical Systems, Madison, WI. Et 25 mm^2 område av interesse (ROI) ble plassert for å inkludere den proksimale leddoverflaten, epifysen, og den proksimale enden på metafysen av tibiaet. Et område av interesse (ROI) ble plassert for å inkludere lumbalryggvirvelen (L1-L5). De proksimale tibia og lumbale områdene ble analysert for å bestemme total beinmineraltetthet. Gruppegjennomsnitt ble rapportert ± standardavvik og sammenliknet med vehikkelbehandlingsgruppen for statistisk analyse.

Statistisk analyse

Statistisk analyse ble utført med en Dunnetts og Tukey-Kramer (ved å benytte MS Excel og JMP v. 5.0. for BMD dataene). Gruppegjennomsnitt for hvert datasett ble antatt signifikant forskjellig når *P* verdien var mindre enn 0,05 ($P < 0,05$).

Sklerostinnøytraliserende aktivitet av antistoffer

De statistisk signifikante økningene i BMD sammenliknet med vehikkel sett for hver av Ab-A (figur 5), Ab-B (figur 5), Ab-C (figur 6) og Ab-D (figur 7) demonstrerer at disse fire antistoffene er sklerostinnøytraliserende antistoffer. Videre viser disse dataene at for sklerostinantistoffer som binder musesklerostin kan behandling og analyse av mus som beskrevet over bli benyttet for å identifisere sklerostinnøytraliserende antistoffer.

EKSEMPEL 6
SCREENINGSANALYSE FOR ANTISTOFFER SOM BLOKKERER BINDING AV ET ANTISTOFF TIL HUMANT SKLEROSTIN

Humant sklerostin ble koblet til en CM5 Biacore chip ved å benytte standard aminkoblingskjemi for å generere en sklerostinbelagt overflate. 300 resonansenheter av sklerostin ble koblet til overflaten.

Antistoffene som skulle bli testet ble fortynnet til en konsentrasjon på 200 µg/ml i HBS-EP buffer (som er 10 mM HEPES pH 7,4, 150 mM NaCl, 3 mM EDTA, 0,005 % (v/v) surfaktant P20) og så blandet i et en til en molart forhold (på en bindingssetebasis) for å generere testblandingen. Denne testblandingen inneholdt derfor hvert antistoff ved en konsentrasjon på 100 µg/ml (1,3 µm på en bindingssetebasis). Separate løsninger som inneholdt hvert av antistoffene i testblandingen alene ble også fremstilt. Disse løsningene inneholdt de individuelle antistoffene i HBS-EP buffer ved en konsentrasjon på 100 µg/ml (1,3 µm på en bindingssetebasis).

20 µl av testblandingen ble sendt over den sklerostinbelagte chipen med en strømningshastighet på 10 µl/min. og mengden binding ble registrert. Chipen ble så behandlet med to 60 sekunders pulser på 30 mM HCl for å fjerne alt av det bundne antistoffet. En løsning som inneholdt kun ett av antistoffene av testblandingen (ved 1,3 µM i den sammen bufferen som testblandingen på en bindingssetebasis) ble så sendt over chipen på den samme måten som testblandingen og mengden av binding ble registrert. Chipen ble igjen behandlet for å fjerne alt av det bundne antistoffet og endelig ble en løsning som inneholdt det andre antistoffet fra testblandingen alene (ved 1,3 µM i den samme bufferen som testblandingen på en bindingssetebasis) sendt over chipen og mengden av binding registrert.

Tabellen under viser resultatene fra kryssblokkeringsanalysene på et utvalg av ulike antistoffer. Verdiene i hvert kvadrat i tabellen representerer mengden av binding (i RU) sett når antistoffene (ved 1,3 µM på et bindingssetebasis) eller buffer indikert i toppraden av tabellen ble blandet med antistoffene (ved 1,3 µM på en bindingssetebasis) eller buffer indikert i den første kolonnen i tabellen.

	Buffer	**Ab-4**	**Ab-13**	**Ab-A**	**Ab-3**	**Ab-19**
Buffer	-0,5	693	428,5	707,3	316,1	649,9
Ab-4	687,7	795,1	1018,2	860,5	869,3	822,5

Ab-13	425,6	1011,3	442,7	1108,4	431,9	1042,4
Ab-A	692,4	833,1	1080,4	738,5	946,2	868,1
Ab-3	305,5	845,1	428,2	952,2	344,4	895,7
Ab-19	618,1	788,6	1022,5	863,3	891,5	658,7

Ved å benytte gjennomsnittsbindingsverdien (i RU) for hver kombinasjon av antistoffer i den ovenfor nevnte tabell (siden hver kombinasjon forekommer to ganger) er det mulig å beregne prosenten av den teoretiske binding vist ved hver kombinasjon av antistoffer. Den teoretiske binding ble beregnet som summen av gjennomsnittverdiene for komponentene i hver testblanding når de er analysert alene (det vil si antistoff og buffer).

	Buffer	**Ab-4**	**Ab-13**	**Ab-A**	**Ab-3**	**Ab-19**
Buffer						
Ab-4			90,75	60,45	85,4	60,75
Ab-13				96,9	58,0	97,0
Ab-A					93,5	65,0
Ab-3						94,4
Ab-19						

Fra de ovenfor nevnte data er det klart at Ab-4, Ab-A og Ab-19 kryssblokkerer hverandre. På liknende mate kryssblokkerer Ab-13 og Ab-3 hverandre.

EKSEMPEL 7
ELISA-BASERT KRYSSBLOKKERINGSANALYSE

Væskevolumer benyttet i dette eksempelet vil være de typisk benyttet i 96-brønners plate ELISA'er (for eksempel 50-200 µl/brønn). Ab-X og Ab-Y, i dette eksempelet er antatt å ha molekylære vekter på omtrent 145 Kd og å ha 2 sklerostinbindingsseter per antistoffmolekyl. Et anti-sklerostinantistoff (Ab-X) er belagt (for eksempel 50 µg/ av 1 µg/ml) over i en 96-brønners ELISA plate [for eksempel Corning 96 brønns EIA/RIA Flat Bottom Microplate (produkt # 3590), Corning Inc., Acton, MA] i minst en time. Etter dette belegningstrinnet er antistoffløsningen fjernet, platen er vasket en eller to ganger med vaskeløsning (for eksempel PBS og 0,05 % Tween 20) og er så blokkert ved å benytte en passende blokkeringsløsning (for eksempel PBS, 1 % BSA, 1 % geite-serum og 0,5 % Tween 20) og fremgangsmåter kjent innen fagfeltet. Blokkerings-løsning blir så fjernet fra ELISA platen og et sekundært anti-sklerostinantistoff (Ab-Y),

som blir testet for dets evne til å kryssblokkere det belagte antistoffet, er tilsatt i overskudd (for eksempel 50 µl av 10 mg/ml) i blokkeringsløsning til de passende brønnene i ELISA-platen. Etter dette blir en begrenset mengde (for eksempel 50 µl av 10 µg/ml) av sklerostin i blokkeringsløsning tilsatt til de passende brønnene og platen er inkubert i minst en time ved romtemperatur mens den ristes. Platen blir så vasket 2-4 ganger med vaskeløsning. En passende mengde av en sklerostindeteksjonsreagens [for eksempel biotinylert anti-sklerostinpolyklonalt antistoff som har blitt pre-kompleksert med en passende mengde av et streptavidin-pepperotperoksidase (HRP) konjugat] i blokkeringsløsning ble tilsatt til ELISA platen og inkubert i minste en time ved romtemperatur. Platen ble så vasket minst 4 ganger med vaskeløsning og fremkalt med en passende reagens [for eksempel HRP substratet slik som TMB (kolorimetrisk) eller ulike HRP luminescenssubstrater]. Bakgrunnssignalet for analysen er definert som signalet oppnådd i brønnene med det belagte antistoffet (i dette tilfellet Ab-X), andre løsningsfaseantistoff (i dette tilfellet Ab-Y), kun sklerostinbuffer (det vil si intet sklerostin) og sklerostindeteksjonsreagenser. Det positive kontrollsignalet for analysen er definert som signalet oppnådd i brønner med det belagte antistoff (i dette tilfellet Ab-X), kun den andre løsningsfaseantistoffbufferen (det vil si intet annet løsningsfase-antistoff), sklerostin og sklerostindeteksjonsreagenser. ELISA analysen trenger å bli kjørt på en slik måte at det positive kontrollsignalet skal være minst 6 ganger bakgrunnssignalet.

For å unngå noen som helst artefakter (for eksempel signifikant forskjellige affiniteter mellom Ab-X og Ab-Y for sklerostin) resulterende fra valget av hvilket antistoffet å benytte som belegningsantistoffet og hvilket som skal benyttes som det andre (konkurranse) antistoffet, trenger kryssblokkeringsanalysen å bli kjørt i to formater:

1) format 1 hvor Ab-X er antistoffet som er belagt over ELISA platen og Ab-Y er konkurranseantistoffet som er i løsning, og
2) format 2 er hvor Ab-Y er antistoffet som er belagt over ELISA platen og Ab-X er konkurranseantistoffet som er i løsning.

Ab-X og Ab-Y er definert som kryssblokkerende hvis, enten i format 1 eller i format 2, løsningsfaseanti-sklerostinantistoffet er i stand til å forårsake en reduksjon på mellom 60 % og 100 %, spesifikt mellom 70 % og 100 %, og mer spesifikt mellom 80 % og 100 %, av sklerostindeteksjonssignalet (det vil si mengden av sklerostin bundet av det belagte antistoffet) som sammenliknet med sklerostindeteksjonssignalet oppnådd i fraværet av løsningsfaseanti-sklerostinanstoffet (det vil si de positive kontrollbrønnene).

I det tilfellet at en merket versjon av sklerostin er benyttet i ELISA'et, slik som et N-terminalt His-merket sklerostin (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA; 2005 kat# 1406-ST-025) vil en passende type sklerostindeteksjonsreagens inkludere et HRP merket anti-His antistoff. I tillegg til å benytte N-terminalt His-merket sklerostin, kan man også benytte C-terminalt His-merket sklerostin. Videre kan ulike andre merkelapper og merkelappbindende proteinkombinasjoner som er kjent innen fagfeltet også bli benyttet i denne ELISA-baserte kryssblokkeringsanalysen (for eksempel HA merkelapp med anti-HA antistoffer; FLAG merkelapp med anti-FLAG antistoffer; biotinmerkelapp med streptavidin).

EKSEMPEL 8
CELLEBASERT MINERALISERINGSANALYSE FOR Å IDENTIFISERE MIDLER I STAND TIL Å ANTAGONISERE SKLEROSTINAKTIVITET

Introduksjon

Mineralisering ved osteoblastlinjeceller i kultur, enten primærceller eller cellelinjer, er benyttet som en *in vitro* modell for beindannelse. Mineralisering tar fra omtrent en til seks uker å skje og begynner med induksjonen av osteoblastlinjecelledifferensiering ved en eller flere differensieringsmidler. Det totale hendelsesforløpet involverer celle-proliferasjon, differensiering, ekstracellulær matriksproduksjon, matriksmodning og endelig deponering av mineral, som refererer til krystallisering og/eller deponering av kalsiumfosfat. Denne sekvensen av hendelser som starter med celleproliferasjon og differensiering og ender med deponering av mineral er referert til heri som mineralisering. Måling av kalsium (mineral) er utbytett av analysen.

Deponering av mineral har en sterk biofysisk karakteristikk, ved at med en gang mineral "sår" begynner å skje vil den totale mengden av mineral som vil bli avsatt i hele kulturen noen ganger bli avsatt ganske raskt, slik som innen et par dager deretter. Timingen og omfanget av mineralavsetning i kulturen er påvirket delvis ved den bestemte osteoblastlinjecellene/cellelinjen som blir benyttet, vekstbetingelsene, valget av differensieringsmidler og det bestemte serienummer av serum benyttet i cellekultur-mediumet. For osteoblastlinjecelle/cellelinjemineraliseringskulturer bør minst åtte til femten serumserier fra en eller flere leverandører bli testet for å identifisere en bestemt serumserie som tillater mineralisering å finne sted.

MC3T3-E1 celler (Sudo H *et al., In vitro differentiation and calcification in a new*

clonal osteogenic cell line derived from newborn mouse calvaria. J. Cell Biol. 96:191-198) og subkloner av den opprinnelige cellelinjen kan danne mineral i kultur ved vekst i nærværet av differensieringsmidler. Slike subkloner inkluderer MC3T3-E1-BF (Smith E, Redman R, Logg C, Coetzee G, Kasahara N, Frenkel B. 2000. *Glucocorticoids inhibit developmental stage-specific osteoblast cell cycle.* J Biol Chem 275:19992-20001).

Identifikasjon av sklerostinnøytraliserende antistoffer

MC3T3-E1-BF celler ble benyttet for mineraliseringsanalysen. Askorbinsyre og B-glycerofosfat ble benyttet for å indusere MC3T3-E1-BF celledifferensiering noe som fører til mineralavsetning. Den spesifikke screeningsprotokollen i 96-brønners format involverte å så ut celler på en onsdag, etterfulgt av syv mediumbytter (som beskrevet videre nedenfor) i løpet av en 12 dagers periode der mesteparten av mineralavsetningen fant sted i de endelige omtrentlige atten timer (for eksempel søndag natt til gjennom mandag). For en hvilken som helst gitt behandling ble 3 brønner benyttet (N=3). Den spesifikke timingen og omfanget av mineralavsetning kan variere avhengig delvis av det bestemte serumserienummeret som ble benyttet. Kontrolleksperimenter vil tillate slike variabler å bli tatt hensyn til da det er velkjent innen fagfeltet av cellekultur-eksperimentering generelt.

I dette analysesystemet inhiberte sklerostin en eller flere av hendelsessekvensene som fører opp til og inkluderer mineralavsetning (det vil si sklerostininhibert mineralisering). Anti-sklerostinantistoffer som var i stand til å nøytralisere sklerostins inhibitoriske aktivitet tillatte mineralisering av kulturen i nærværet av sklerostin slik at det var en statistisk signifikant økning i avsetningen av kalsiumfosfat (målt som kalsium) sammenliknet med mengden av kalsium målt i kun sklerostin (det vil intet antistoff) behandlingsgruppen. For statistisk analyse (ved å benytte MS Excel og JMP) ble en 1-veis-ANOVA fulgt av Dunnetts sammenlikning benyttet for å bestemme forskjeller mellom gruppene. Gruppegjennomsnitt for hvert datasett ble ansett som signifikant forskjellig når P verdien var mindre enn 0,05 ($P < 0,05$). Et representativt resultat fra gjennomkjøringen av denne analysen er vist i figur 22. I fraværet av rekombinant musesklerostin fortsetter hendelsesforløpet som fører opp til å inkludere mineral-avsetning normalt. Kalsiumnivåer i hver behandlingsgruppe er vist som gjennomsnitt ± standardavvik av gjennomsnittet (SEM). I dette eksperimentet som fungerer som eksempel var kalsiumnivåene fra kalsiumanalysen ~ 31 µg/ml. Imidlertid forårsaket tilsetning av rekombinant musesklerostin inhibering av mineralisering, og kalsium ble

redusert ved ~ 85 %. Tilsetning av anti-sklerostinmonoklonalt antistoff Ab-19 eller Ab-4 sammen med det rekombinante sklerostinet resulterte i en statistisk signifikant økning i mineralavsetning sammenliknet med sklerostin-kun gruppen, fordi den inhibitoriske aktiviteten av sklerostin ble nøytralisert av begge antistoffene. Resultatene fra dette eksperimentet indikerer at Ab-19 og Ab-4 er sklerostinnøytraliserende monoklonale antistoffer (Mabs).

Figur 23 viser et veldig likt resultat ved å benytte rekombinant humant sklerostin og to humaniserte anti-sklerostin Mabs. Figur 24 viser også et veldig likt resultat ved å benytte rekombinant humant sklerostin og muse og humanisert anti-sklerostin Mabs som indikert.

Antistoffene benyttet for eksperimentene vist i figur 22, 23 og 24 har molekylære vekter på omtrent 145 Kd og har 2 sklerostinbindingsseter per antistoffmolekyl.

En detaljert MC3T3-E1-BF cellekulturprotokoll er beskrevet nedenfor.

Reagenser og medier

Reagenser	**Firma**	**Katalog #**
α-MEM	Gibco-Invitrogen	12571-048
Askorbinsyre	Sigma	A4544
β-glycerofosfat	Sigma	G6376
100X PenStrepGlutamin	Gibco-Invitrogen	10378-016
Dimetylsulfoksid (DMSO)	Sigma	D5879 eller D2650
Føtalt bovinserum (FBS)	Cansera	CS-C08-500 (lot# SF50310)
eller føtalt bovinserum (FBS)	TerraCell Int.	CS-C08-1000A (lot # SF-20308)

α-MEM er vanligvis fremstilt med en 1 års utløpsdato. α-MEM som ikke var eldre enn 6 måneder før fremstillingsdatoen ble benyttet for cellekulturen.

Ekspansjonsmedium (α-MEM/10 % FBS/PenStrepGlu) ble fremstilt som følger:

En 500 ml flaske av FBS ble tint og sterilfiltrert gjennom et 0,22 mikronfilter. 100 ml

av denne FBS ble tilsatt til 1 liter av α-MEM etterfulgt av tilsetningen av 10 ml av 100 x PenStrepGlutamin. Benyttet FBS ble alikvotert og refryst for senere bruk.

Differensieringsmedium (α-MEM/10 % FBS/PenStrepGlu, + 50 µg/ml askorbinsyre, + 10 mM β-glycerofosfat) ble fremstilt som følger:

100 ml differensieringsmedium ble fremstilt ved å supplementere 100 ml ekspansjonsmedium med askorbinsyre og β-glycerofosfat som følger:

	Forrådskons. (se under)	Volum	Endelig konsentrasjon
Askorbinsyre	10 mg/ml	0,5 ml	100 µg/ml (50 µg/ml + 50 µg/ml)
β-glycerosfosfat	1 M	0,1,0 ml	10 mM

Differensieringsmedium ble laget ved å supplementere ekspansjonsmedium kun på dagen da differensieringsmediet var tenkt å bli benyttet for celledyrkning. Den endelige konsentrasjon av askorbinsyre i differensieringsmedium er 100 µg/ml fordi α-MEM allerede inneholder 50 µg/ml askorbinsyre. Askorbinsyreforrådsløsning (10 mg/ml) ble lagd og alikvotert for frysing ved -80 °C. Hver alikvot ble kun benyttet en gang (det vil si ikke refryst). β-glycerofosfatforrådsløsning (1 M) ble lagd og alikvotert for frysing ved -20 °C. Hver alikvot ble fryst og tint maks 5 ganger før den ble kastet.

Celledyrkning for ekspansjon av MC3T3-E1-BF celler

Celledyrkning ble utført ved 37 °C og 5 % CO_2. En cellebank ble etablert for formålet å screene for sklerostinnøytraliserende antistoffer. Cellebanken ble lagd som følger:

En flaske av frosne MC3T3-E1-BF celler ble tint ved røring i et 37 °C vannbad. De tinte cellene ble puttet over i 10 ml ekspansjonsmedium (α-MEM/10 % FBS/PenStrepGlu) i et 50 ml rør og forsiktig spunnet ned i 5 minutter. Cellene ble så resuspendert i 5 ml α-MEM/10 % FBS/PenStrepGlu. Etter at antall celler var bestemt ved å benytte trypan blå og hemacytometer, ble 1 x 10^6 celler sådd ut i 50 ml α-MEM/10 %FBS/PenStrep-Glu medium i en T175 flaske.

Når denne passasjen var konfluent (ved ca. 7 dager) ble cellene trypsinert med trypsin/EDTA (0,05 % trypsin; 0,53 mM EDTA), forsiktig spunnet ned i 5 minutter og så resuspendert i 5 ml α-MEM/10 % FBS/PenStrepGlu. Etter at antall celler var bestemt

ved å benytte trypan blå og hemacytometer ble cellene sådd ut ved 1 x 10^6 celler i 50 ml α-MEM/10 % FBS/PenStrepGlu medium per en T175 flaske. Antallet av T175 flasker benyttet for utsåing ved dette punktet var avhengig av det totale celleantall tilgjengelig og det ønskede antall av flakser som skulle bli tatt videre til neste passasje. Ekstra celler ble fryst ned ved 1-2 x 10^6 levende celler/ml i 90 % FBS/10 % DMSO.

Når denne passasjen var konfluent (omtrent 3-4 dager) ble cellene trypsinert med trypsin/EDTA (0,05 % trypsin; 0,53 mM EDTA), forsiktig spunnet ned i 5 minutter og så resuspendert i 5 ml α-MEM/10 % FBS/PenStrepGlu. Etter at antall celler var bestemt ved å benytte trypan blå og hemacytometer ble 1 x 10^6 celler sådd ut i 50 ml α-MEM/ 10 % FBS/PenStrepGlu medium per en T175 flaske. Antallet T175 flasker benyttet for utsåing ved dette punktet var avhengig av det totale celleantall tilgjengelig og det ønskede antall av flasker som skulle bli tatt videre til neste passasje. Ekstra celler ble fryst ned ved 1-2 x 10^6 levende celler/ml i 90 % FBS/10 % DMSO.

Når denne passasjen var konfluent (omtrent 3-4 dager) ble cellene trypsinert med trypsin/EDTA (0,05 % trypsin; 0,53 mM EDTA) forsiktig spunnet ned i 5 minutter og så resuspendert i 5 ml α-MEM/10 % FBS/PenStrepGlu. Etter at antallet celler var bestemt ved å benytte trypan blå og hemacytometer ble cellene fryst ned ved 1-2 x 10^6 levende celler/ml i 90 % FBS/10 % DMSO. Denne "endelige passasjen" av frosne celler var passasjen som ble benyttet for screeningsanalysen.

Celledyrkning for mineralisering av MC3T3-E1-BF celler

Celledyrkning ble utført ved 37 °C og 5 % CO_2. Det er ønskelig å minimalisere temperaturen og 5 CO_2 svingninger under mineraliseringscelledyrkningsprosedyren. Dette kan bli oppnådd ved å minimalisere tiden som platene tilbringer på utsiden av inkubatoren under matning og også ved å minimalisere antall ganger inkubatordøren åpnes og stenges under mineraliseringscelledyrkningsfremgangsmåten. I dette henseende kan det være nyttig å ha en vevsdyrkningsinkubator som er dedikert kun for mineraliseringscelledyrkningen (og således ikke åpnet og lukket mer enn nødvendig).

Et passende antall av "endelige passasje" flasker fremstilt som beskrevet over ble tint ved røring i et 37 °C vannbad. De tinte cellene ble puttet over i 10 ml ekspansjons-medium (α-MEM/10 % FBS/PenStrepGlu) i et 50 ml rør og forsiktig spunnet ned i 5 minutter. Cellene ble så resuspendert i 4 ml α-MEM/10 % FBS/PenStrepGlu. Etter at antall celler var bestemt ved å benytte trypan blå og hemacytometer ble 2 500 celler

sådd ut i 200 mikroliter ekspansjonsmedium per brønn og kollagen i belagte 96-brønners plater (Becton Dickinson Labware, kat # 354407).

For å unngå en mineraliseringsplate-kanteffekt ble cellene ikke sådd ut i den ytterste rad/kolonne hele veien rundt platen. I stedet ble 200 mikroliter PBS tilsatt til disse brønnene.

Eksempel på celledyrkningsfremgangsmåte

I den følgende fremgangsmåten er startdatoen for utsåing av cellene indikert å være en onsdag. Hvis en ulik ukedag er benyttet som startdatoen for utsåing av cellene vil den dagen utløse det daglige skjemaet for å fjerne og tilsette medium under hele prosessen som indikert under. For eksempel hvis cellene er sådd ut en tirsdag bør medium ikke bli fjernet og tilsatt på den første fredagen og lørdagen, heller ikke på den andre fredagen og lørdagen. Med en tirsdag som start vil platene bli fremstilt for kalsiumanalyse på den endelige søndagen.

Celler ble sådd ut på en onsdag ved 2 500 celler i 200 µl ekspansjonsmedium.
På torsdag ble alt ekspansjonsmedium fjernet og 200 ml differensieringsmedium ble tilsatt.
På fredag ble 100 µl medium fjernet og 100 µl frisk differensieringsmedium ble tilsatt.
På mandag ble 100 µl medium fjernet og 100 µl friskt differensieringsmedium ble tilsatt.
På tirsdag ble 100 µl medium fjernet og 100 µl friskt differensieringsmedium ble tilsatt.
På onsdag ble 100 µl medium fjernet og 100 µl friskt differensieringsmedium ble tilsatt.
På torsdag ble 100 µl medium fjernet og 100 µl friskt differensieringsmedium ble tilsatt.
På fredag ble 100 µl medium fjernet og 100 µl friskt differensieringsmedium ble tilsatt.
På den følgende mandag ble platene fremstilt for kalsiumanalyse som følger:

Platene ble vasket en gang med 10 mM Tris, HCl pH 7-8.
200 µl 0,5 N HCl ble tilsatt per brønn når man jobbet under en avtrykkshette.
Platene ble så fryst ved -80 ºC.

Rett før man skulle måle kalsium ble platene fryst-tint to ganger og så ble triturering med en multikanalpipette benyttet for å spre ut innholdene av platen. Innholdene av platen ble så tillatt å sette ved 4 ºC i 30 minutter, ved hvilket punkt en passende mengde av supernatant ble fjernet for å måle kalsium ved å benytte et kommersielt tilgjengelig

kalsiumsett. Et eksempel og ikke-begrensende sett er kalsium (CPC) Liquicolor, kat. nr. 0150-250, Stanbio Laboratory, Boerne, TX.

I denne cellebaserte analyse inhiberer sklerostin en eller flere av hendelsessekvensene som fører opp til å inkludere mineralavsetning (det vil si sklerostin inhiberer mineralisering). Derfor, i eksperimentene hvor sklerostin ble inkludert i det bestemte celledyrkningseksperimentet, ble rekombinant sklerostin tilsatt til medium på den første torsdagen og hver tilsetningsdag deretter. I tilfeller hvor et anti-sklerostin monoklonalt antistoff (Mab) ble testet for evnen til å nøytralisere sklerostin, det vil si tillate for mineralisering ved å nøytralisere sklerostins evne til å inhibere mineralisering, ble Mab tilsatt til mediet på den første torsdagen og hver foringsdag deretter. Ifølge protokollen ble dette utført som følger: Mab ble preinkubert med det rekombinante sklerostin i differensieringsmedium i 45-60 minutter ved 37 °C og så ble dette mediet benyttet for foring av cellene.

Beskrevet over er en 12 dagers mineraliseringsprotokoll for MC3T3-E1-BF celler. Ved å benytte de samme reagensene og foringsprotokoll brukte de opprinnelige MC3T3-E1 celler (Sudo H, Kodama H-A, Amagai Y, Yamamoto S, Kasai S. 1983. *In vitro differentiation and calcification in a new clonal osteogenic cell line derived from newborn mouse calvaria.* J Cell Biol 96:191-198) som ble skaffet fra RIKEN Cell Bank (RCB 1126, RIKEN BioResource Center 3-1-1 Koyadai, Tsukuba-shi, Ibaraki 305-0074 Japan) lenger tid å mineralisere (20 dager totalt for mineralisering) enn MC3T3-E1-BF cellene. Mineralisering av de opprinnelige MC3T3-E1 cellene var inhibert med rekombinant sklerostin og denne inhiberingen ble blokkert ved å benytte et sklerostin-nøytraliserende antistoff.

EKSEMPEL 9
ANTI-SKLEROSTINANTISTOFF BESKYTTER FRA BETENNELSESINDUSERT BEINTAP I CD4 CD45RB^{HI} OVERFØRINGSMODELL AV KOLITT I SCID MUS

Sammendrag av modell

Injeksjon av CD45RB^{høy} delmengden av CD4+ T celler over i C.B-17 scid mus resulterer i kronisk trambetennelse med karakteristika lik til de av human betennelses-tarmsykdom (IBD). Diaré og "wasting" sykdom er bemerket 3-5 uker etter celle-overføring med alvorlig leukocyttinfiltrering inn i tykktarmen fulgt av epitelialcelle-hyperplasi og granulomadannelse. C.B-17 scid mus som mottok den motsvarende delmengden av CD4+ cellene, de som uttrykker CD45RB^{lav}, som ikke fremviser kolitt og har en vektgevinst uskillbar fra uinjiserte scid mus. I tillegg til kolittsymptomer er CD4+ CD45RB^{høy} T-celle overføringsmodellen av kolitt forbundet med en reduksjon i beinmineraltetthet (BMD), antatt å være primær gjennom betennelsesmekanismer i stedet for diettfeilernæring (Byrne, F.R. *et al., Gut* 54:78-86, 2005).

Induksjon av kolitt og betennelsesindusert beintap

Milter ble tatt fra hunn balb/c mus og ødelagt gjennom en 70 µm cellefil. CD4+ populasjonen ble så beriket ved negativ seleksjon med Dynabeads ved å benytte antistoffer mot B220, MAC-1, CD8 og I-A^{d}. Den berikede populasjon ble så farget med FITC konjugert anti-CD4 og PE konjugert anti-CD45RB og fraksjonert over i CD4+CD45RB^{høy} og CD4+CD45RB^{lav} populasjoner ved to-fargesortering på en Moflo (Dakocytomation). CD45RB^{høy} og CD45RB^{lav} populasjoner ble definert som den klarest fargede 40 % og den dårligst fargede 20 % av CD4+ cellene henholdsvis. 5 x 10^5 celler ble så injisert i.p. inn i C.B-17 scid mus på dag 0 og uviklingen av kolitt ble monitorert gjennom tilsynekomsten av bløt avføring eller diaré og vekttap. Beinmineraltetthets-målinger ble tatt ved slutten av studien (dag 88).

Effekt av anti-sklerostinbehandling på kolittsymptomer og BMD

Ab-A IgG ble dosert ved 10 mg/kg s.c. fra dagen før CD4+CD45RB^{høy} celleoverføring og sammenliknet med mus som mottok det negative kontrollantistoffet 101.4 også dosert ved 10 mg/kg s.c. Antistoffene ble dosert ukentlig deretter. En gruppe mus som mottok ikke-patogeniske CD4+CD45RB^{lav} celler og ble dosert med 10 mg/kg 101.4 ble

studert som en kontroll. Ved slutten av studien (dag 88) ble beinmineraltettheten målt og seksjoner av tarmen tatt for analyse av celleinfiltrasjon og bedømmelse av histologisk skade.

a) Ingen effekt på kolittsymptomer

Typiske kolittsymptomer slik som vekttap og infiltrasjon av betennelsesceller inn i tykktarmen var upåvirket av behandlingen med Ab-A. På liknende måte var det ingen forbedring i histologisk skade til tykktarmen etter behandling med Ab-A.

b) Inhibering av betennelsesindusert tap av beinmineraltetthet.

På dag 88 etter overføring av celler inn i C.B-17 scid mus, ble beinmineraltettheten målt (total BMD, ryggvirvel BMD og lårbein BMD). I sammenlikning med kontrollmus som mottok CD4+CD45RB^{lav} ikke-patogene celler hadde mus som mottok CD4+ CD45RB^{høy} T-celler og det negative kontrollantistoffet 101.4 redusert beinmineral-tetthet, som vist i figur 25. I motsetning ble ingen reduksjon i BMD bemerket etter behandling med Ab-A. Totalt, ryggvirvel og lårbeinsmålinger av BMD var signifikant høyere i mus som mottok CD4+CD45RB^{høy} T-celler og behandlet med Ab-A enn mus som mottok CD4+CD45RB^{høy} T-celler og behandlet med 101.4 ($P<0.001$) ved Bonferronimultippelsammenlikningstest).

EKSEMPEL 10
KINEXA-BASERT BESTEMMELSE AV AFFINITET (K_D) AV ANTI-SKLEROSTINANTISTOFFER FOR HUMANT SKLEROSTIN

Affiniteten av flere anti-sklerostinantistoffer til humant sklerostin ble bedømt ved en løsningslikevektsbindingsanalyse ved å benytte KinExA® 3000 (Sapidyne Instruments Inc., Boise, ID). For disse målingene ble Reacti-Gel 6x kuler (Pierce, Rockford, IL) prebelagt med 40 µg/ml humant sklerostin i 50 mM Na2CO3, pH 9,6 ved 4 °C over natten. Kulene ble så blokkert med 1 mg/ml BSA i 1 M Tris-HCl, pH 7,5 ved 4 °C i 2 timer. 10 pM, 30 pM eller 100 pM av antistoffet ble blandet med ulike konsentrasjoner av humant sklerostin, i konsentrasjonsområdet fra 0,1 pM til 1 pM og ekvilibrert ved romtemperatur i 8 timer i PBS med 0,1 mg/ml BSA og 0,005 % P20. Blandingene ble så sendt over de humansklerostinbelagte kulene. Mengden av kule-bundet anti-sklerostin-antistoff ble kvantifisert ved å benytte fluorescent Cy5-merket geiteanti-mus-IgG eller fluorescent Cy5-merket geiteanti-human-IgG antistoffer (Jackson Immuno Research, West Grove, for muse- eller humane antistoffprøver, henholdsvis. Mengden av fluorescent signal målt var proporsjonalt til konsentrasjonen av fritt anti-sklerostin-

antistoff i hver reaksjonsblanding ved likevekt. Dissosiasjonslikevektskonstanten (K_D) ble oppnådd fra ikke-lineær regresjon av konkurransekurvene ved å benytte en n-kurve en-sete homogen bindingsmodell gitt i KinExA Pro-softwaret. Resultater av KinExA analysene for de valgte antistoffene er oppsummert i tabellen under.

Antistoffer	Antigen	K_D (pM)	95 % konfidensintervall
Ab-13	Humant sklerostin	0,6	0,4 ~ 0,8 pM
Ab-4	Humant sklerostin	3	1,8 ~ 4 pM
Ab-19	Humant sklerostin	3	1,7 ~ 4 pM
Ab-14	Humant sklerostin	1	0,5 ~ 2 pM
Ab-5	Humant sklerostin	6	4,3 ~ 8 pM
Ab-23	Humant sklerostin	4	2,1 ~ 8 pM

EKSEMPEL 11
BIACOREFREMGANGSMÅTE FOR Å BESTEMME AFFINITETEN AV HUMANISERTE ANTI-SKLEROSTINANTISTOFFER FOR HUMANT SKLEROSTIN

Biacoreteknologien monitorerer bindingen mellom biomolekyler i sanntid og uten kravet for merking. En av interaktantene, betegnet liganden, er enten immobilisert direkte eller fanget på den immobiliserte overflaten mens den andre, betegnet analytten, strømmer i løsning over den fangede overflate. Sensoren detekterer forandring i masse på sensoroverflaten ettersom analytten binder til liganden for å danne et kompleks på overflaten. Dette korresponderer til assosiasjonsprosessen. Dissosiasjonsprosessen er monitorert når analytten er erstattet av buffer. I affinitets BIAcore analysen er liganden anti-sklerostinantistoffet og analytten er sklerostin.

Instrument

Biacore ® 3000, Biacore AB, Uppsala, Sverige.

Sensorchip

CM5 (forskningsgrad) katalognummer: BR-1001-14, Biacore AB, Uppsala, Sverige. Chipene ble lagret ved 4 °C.

BIA normaliseringsløsning

80 % (vekt/vekt) glycerol. Del av BIA vedlikeholdssettkatalognummer: BR-1002-51, Biacore AB, Uppsala, Sverige. BIA vedlikeholdssettet ble lagret ved 4 °C.

Aminkoblingssett

Katalognummer: BR-1000-50, Biacore AB, Uppsala, Sverige.

Etyl-3-(3-dimetylaminopropyl) karbodiimidhydroklorid (EDC). Lagd opp til 75 mg/ml i destillert vann og lagret i 200 µl alikvoter ved -70 °C.

N-hydroksysuksinimid (NHS). Lagd opp til 11,5 mg/ml i destillert vann og lagret i 200 µl alikvoter ved -70 °C.

1 M etanolaminhydroklorid-NaOH pH 8,5. Lagret i 200 µl alikvoter ved -70 °C.

Bufre

Kjørende buffer for immobilisert fanget antistoff: HBS-EP (som er 0,01 M HEPES pH 7,4, 0,15 M NaCl, 3 mM EDTA, 0,005 % surfaktant P20). Katalognummer: BR-1001-88, Biacore AB, Uppsala, Sverige. Buffer lagret ved 4 °C.

Immobiliseringsbuffer: acetat 5,0 (som er 10 mM natriumacetat pH 5,0). Katalognummer: BR-1003-51, Biacore AB, Uppsala, Sverige. Buffer lagret ved 4 °C.

Kjørende buffer for bindingsanalyse: HBS-EP (som er 0,01 M HEPES pH 7,4, 0,15 M NaCl, 3 mM EDTA, 0,005 % surfaktant P20, katalognummer: BR-1001-88, Biacore AB, Uppsala, Sverige) med CM-dekstran tilsatt ved 1 mg/ml (katalognummer 27560, Fluka BioChemika, Buchs, Sveits). Buffer lagret ved 4 ^{0}C.

Liganderobring

Affinipur F(ab')$_2$ fragment geiteanti-humant IgG, Fc fragmentspesifikk. Jackson ImmunoResearch Inc (Pennsylvania, USA) katalognummer:109-006-098. Reagens lagret ved 4 °C.

Ligand

Humanisert anti-humane sklerostinantistoffer Ab5, Ab14 og Ab20.

Analytt

Rekombinant humant sklerostin. Alikvoter lagret ved -70 °C og tint en gang per analyse.

Regenereringsløsning

40 mM HCl fremstilt ved fortynning med destillert vann fra en 11,6 M forrådsløsning (BDH, Poole, England. Katalognummer: 101254H).

5 mM NaOH fremstilt ved fortynning med destillert vann fra en 50 mM forrådsløsning. Katalognummer: BR-1003-58, Biacore AB, Uppsala, Sverige.

Analysefremgangsmåte

Analyseformatet ble fanget av anti-sklerostinantistoff av immobilisert anti-humant IgG-Fc og så titrerer sklerostinet over den fangede overflate. Et eksempel på fremgangsmåten er gitt under:

BIA (biamolekylær interaksjonsanalyse) ble utført ved å benytte en BIAcore 3000 (BIAcore AB). Affinipur $F(ab')_2$ fragment geiteanti-humant IgG, Fc fragmentspesifikk (Jackson Immunoresearch) ble immobilisert på en CM5 sensorchip via amin-koblingskjemi til et fangenivå på ≈ 4 000 responsenheter (RU'er). HBS-EP buffer (10 mM HEPES pH 7,4, 0,15 M NaCl, 3 mM EDTA, 0,005 % surfaktant P20, BIAcore AB) inneholdende 1 mg/ml CM-dekstran ble benyttet som kjørende buffer med en strømningshastighet på 10 µl/min. En 10 µl injeksjon av anti-sklerostinantistoffet ved ~ 5 µg/ml ble benyttet for fanging av det immbobiliserte anti-humane IgG-Fc. Antistoffangenivåer var typisk 100-200 RU. Sklerostin ble titrert over det fangede anti-sklerostinantistoffet ved ulike konsentrasjoner ved en strømningshastighet på 30 µl/min. Overflaten ble regenerert ved to 10 µl injeksjoner av 40 mM HCl, etterfulgt av en 5 µl injeksjon av 5 mM NaOH ved en strømningshastighet på 10 µl/min.

Bakgrunnssubtraksjonsbindingskurver ble analysert ved å benytte BIA evaluerings-software (versjon 3.2) og ved å følge standardfremgangsmåter. Kinetikkparametre ble

bestemt fra den tilpassende algoritmen.

Kinetikkdataene og beregnede dissosiasjonskonstanter er gitt i tabell 2.

TABELL 2: Affinitet av anti-sklerostinantistoffer for sklerostin

Antistoff	Ka (1/Ms)	Kd (1/s)	Kd (pM)
Ab-5	1,78E+06	1,74E-04	97,8
Ab-14	3,30E+06	4,87E-06	1,48
Ab-20	2,62E+06	4,16E-05	15,8

EKSEMPEL 12

IN VIVO TESTING AV ANTI-SKLEROSTINMONOKLONALE ANTISTOFFER I CYNOMOLGE APER

33, ca. 3-5 år gamle hunncynomolge aper (*Macaca fascicularis*) ble benyttet i denne 2-måneders studien. Studien inneholdt 11 grupper:

Gruppe 1: Ab-23 (N=2, dose 3 mg/kg)
Gruppe 2: Ab-23 (N=2, dose 3 mg/kg)
Gruppe 3: Ab-23 (N=3, dose 10 mg/kg)
Gruppe 4: Ab-23 (N=3, dose 30 mg/kg)
Gruppe 5: Ab-5 (N=3, dose 3 mg/kg)
Gruppe 6: Ab-5 (N=3, dose 10 mg/kg)
Gruppe 7: Ab-5 (N=3, dose 30 mg/kg)
Gruppe 8: Ab- 14 (N=3, dose 3 mg/kg)
Gruppe 9: Ab-14 (N=3, dose 10 mg/kg)
Gruppe 10: Ab-14 (N=3, dose 30 mg/kg)
Gruppe 11: Paratyroidhormon (1-34) [PTH (1-34)] (N=3, dose 10 ug/kg)

Alle dosering var subkutan. PTH (1-34) ble dosert hver dag, monoklonale antistoffer (Mab'er) ble dosert to ganger (første dose ved begynnelsen av studien og andre dose ved en måneds tidspunktet). For bedømmelse av beinparametre (for eksempel beinmineral-tetthet) ble pQCT (perifer kvantitativ beregnet tomografi) og DXA (dobbelt energi røntgenstråleabsorbtiometri) scan gjennomført før begynnelsen av studien (for å oppnå grunnlinjeverdier) og etter en måned (før den andre dosen av Mab) og endelig ved

slutten av studien (2 måneders tidspunkt) ved hvilket punkt apene ble obdusert for videre analyse (for eksempel histomorfometrisk analyse). Dyr ble fluorkrommerket (dagene 14, 24, 47 og 57) for dynamisk histomorfometri. Serum ble samlet ved ulike tidspunkter i løpet av studien [dag 1 pre-dose (dagen før den første Mab dosen), dag 1 tolv timer etter-dose, dag 2, dag 3, dag 5, dag 7, dag 14, dag 21, dag 28, dag 29 tolv timer post-dose (dag 29 var dagen for den andre og endelige Mab dosen), dag 30, dag 31, dag 33, dag 35, dag 42, dag 49 og dag 56].

Tre beinrelaterte serumbiomarkører ble målt ved å benytte kommersielt tilgjengelige sett:

Osteokalsin (OC) (DSL osteokalsinradioimmunoanalysesett; Diagnostic Systems Laboratories, Inc.,Webster, TX, USA)
N-terminalt propeptid av type I prokollagen (P1NP) (P1NP radioimmunoanalysesett; Orion Diagnostica, Espoo, Finland).

C-telopeptidfragmenter av kollagen type I a1 kjeder (sCTXD (Serum CrossLaps® ELISA; Nordic Bioscience Diagnostics A/S, Herlev, Danmark).

pQCT og DXA scan resulterte i data på ulike beinparametre (inkludert beinmineraltetthet (BMD) og beinmineralinnhold) over tallrike skjelettområder (inkludert tibial metafyse og diafyse, radial metafyse og diafyse, lårhalsbein, lumbal ryggvirvel). Analyse av disse beindata (prosent forandring fra grunnlinje for hvert dyr) og de anabole (OC, P1NP) serumbiomarkørdata (prosent forandring fra grunnlinje for hvert dyr) avslørte statistisk signifikante økninger, versus vehikkelgruppen, i noen parametere ved noen av tidspunktene og dosene for hver Mab. Disse beinparameterdata, serumbiomarkørdata, likeså som histomorfometriske data, indikerte at hver av de 3 Mab'er (Ab-23, Ab-5 og Ab-14) var i stand til å nøytralisere sklerostin i cynomolge aper. Denne aktivitet var mer robust for Ab-23 og Ab-5, spesielt ved den høyeste dose (30 mg/kg), med en klar økning i beindannelse (anabol effekt) likeså som nettogevinst i bein (for eksempel BMD). Statistisk signifikante økninger i beinparametre og anabole histomorfometriske parametre ble også funnet for den positive kontrollgruppen (PTH (1-34)).

Serumbeindannelsesmarkører (P1NP, osteokalsin) ble økt ($p<0,05$) versus vehikkel (VEH) ved forskjellige tidspunkter og doser, men spesielt i 30 mg/kg gruppene for Ab-23 og Ab-5. Histomorfometrisk analyse avdekker dramatiske økninger ($p<0,05$ versus

VEH) i beindannelseshastigheter i porøse bein ved lumbal ryggvirvel og proksimal tibia (opp til 5 gangers økning), likeså som ved endokortikaloverflaten av lårbeinmidtskaftet (opp til 10 gangers økning) ved de høyeste dosene av Ab-23 og Ab-5. Trabekulær tykkelse var økt med høy dose Ab-23 og Ab-5 i lumbal ryggvirvel (> 60 %, $p<0,05$ versus VEH). Ved studiets slutt (2 måneder) var areal BMD, som prosent forandring fra grunnlinje økt ($p<0,05$ versus VEH) ved lårbeinshalsen, ultradistal radius (Ab-23, 30 mg/kg) og lumbal ryggvirvel (Ab-5, 30 mg/kg). Økningene i areal BMD ved lumbal ryggvirvel var forbundet med økninger i vertebral styrke (97 % økning i vertebral maksimal last for Ab-23, 30 mg/kg; $p<0,05$ versus VEH); grunnlinjeverdier for lumbal areal BMD før Mab dosering var statistisk lik over alle gruppene. I sammendrag, resulterte kortidsadministrasjon av sklerostinnøytraliserende Mab'er i cynomolge aper delvis i økning i beindannelse, BMD og vertebral beinstyrke.

P a t e n t k r a v

1.
Monoklonalt antistoff som kryssblokkerer bindingen av antistoff Ab-13til sklerostin eller er kryss-blokkert fra binding til sklerostin av antistoff Ab-13, hvor antistoff Ab-13 har lette kjeder av SEQ ID NO: 205 og tunge kjeder av SEQ ID NO: 209,
hvor kryssblokkeringen bestemmes av Biacore-analyse, hvor kryssblokkerende antistoff binder seg til sklerostin i Biacore-analysen slik at under analysen og i nærvær av et andre antistoff er den registrerte bindingen mellom 80% og 0,1% av maksimum teoretisk binding av de to antistoffene i kombinasjon, eller
hvor kryssblokkeringen bestemmes av ELISA, hvor løsningsfaseantistoff forårsaker en reduksjon på mellom 60% og 100% i mengden sklerostin bundet av antistoff belagt på ELISA-platen sammenlignet med mengden sklerostin bundet av det belagte antistoff i fravær av løsningsfaseantistoffet,
og hvor antistoffet øker minst ett av bendannelse, benmineraltetthet, benmineralinnhold, benmasse, benkvalitet og beinstyrke hos et pattedyr.

2.
Antistoff ifølge krav 1, som binder seg til humant sklerostin med en affinitet som er minst 50, 100, 250, 500, 1000 eller 10 000 ganger større enn affiniteten for hønseeggehvite lysozym.

3.
Antistoff ifølge krav 1 eller 2, hvor antistoffet tilhører immoglobulinklasse IgG.

4.
Antistoff ifølge krav 1 eller 2, som er et $F(ab')_2$, Fab, Fab' eller Fv.

5.
Antistoff ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, som er et humanisert antistoff eller et humant antistoff.

6.
Antistoff ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori det kryssblokkerende antistoff binder seg til sklerostin i Biacore kryssblokkerende analyse slik at under analysen og i nærvær av det andre antistoffet er den registrerte bindingen mellom 75% og 4% av den maksimale teoretiske bindingen av de to antistoffene i kombinasjon.

7.
Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori det kryssblokkerende antistoff binder seg til sklerostin i Biacore kryssblokkerende analyse slik at under analysen og i nærvær av det andre antistoffet er den registrerte bindingen mellom 70% og 4% av den maksimale teoretiske bindingen av de to antistoffene i kombinasjon.

8.
Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori det kryssblokkerende antistoff binder seg til sklerostin i Biacore kryssblokkerende analyse slik at under analysen og i nærvær av det andre antistoffet er den registrerte bindingen mellom 80% og 4% av den maksimale teoretiske bindingen av de to antistoffene i kombinasjon.

9.
Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori antistoffet i løsningsfasen i ELISA forårsaker en reduksjon på mellom 70% og 100% i mengden sklerostin bundet av antistoff belagt på ELISA-platen sammenlignet med mengden av sklerostin bundet av det belagte antistoff i fravær av løsningsfaseantistoffet.

10.
Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori antistoffet i løsningsfasen i ELISA forårsaker en reduksjon på mellom 80% og 100% i mengden sklerostin bundet av antistoff belagt på ELISA-platen sammenlignet med mengden av sklerostin bundet av det belagte antistoff i fravær av løsningsfaseantistoffet.

11.
Antistoff ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, som blokkerer den hemmende effekten av sklerostin i en cellebasert mineraliseringsanalyse.

12.
Antistoff ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, som nøytraliserer sklerostin i en cellebasert mineraliseringsanalyse når det er mindre enn seks ganger overskudd mol av sklerostinbindingsseter per brønn sammenliknet med antall mol sklerostin per brønn.

13.
Antistoff ifølge et hvilket som helst av de foregående krav for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en benlidelse assosiert med minst én med lav

bendannelse, lav benmineraltetthet, lavt benmineralinnhold, lav benmasse, lav benkvalitet og lav benstyrke hos et pattedyr, hvilken fremgangsmåte omfatter å gi et individ som trenger slik behandling en mengde av nevnte antistoff som er tilstrekkelig til å øke minst én av bendannelse, benmineraltetthet, benmineralinnhold, benmasse, benkvalitet og benstyrke.

14.
Antistoff ifølge et hvilket som helst av de foregående krav for anvendelse ved behandling av osteoporose eller osteopeni.

15.
Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12 for anvendelse for å forbedre utfallet i ortopediske prosedyrer, tannbehandlinger, implantatkirurgi, leddbytte, bentransplantasjon, benkosmetisk kirurgi eller benreparasjon som bruddheling, ikke-organisert helbredelse, forsinket organisert helbredelse eller ansiktsrekonstruksjon.

16.
Farmasøytisk sammensetning omfattende antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12 i kombinasjon med ett eller flere av et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff, fortynningsmiddel og bærer.

SEQUENCE LISTING

<110> UCB S.A.
Amgen, Inc.

<120> Binding Agents

<130> 60117-225

<150>
<151> 2006-04-25

<150>
<151> 2006-04-17

<150> 60/782,244
<151> 2006-03-13

<150> 60/776,847
<151> 2006-02-24

<150> 60/667,583
<151> 2005-05-03

<160> 396

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1
<211> 190
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 1

```
Gln Gly Trp Gln Ala Phe Lys Asn Asp Ala Thr Glu Ile Ile Pro Glu
 1               5                  10                  15
Leu Gly Glu Tyr Pro Glu Pro Pro Pro Glu Leu Glu Asn Asn Lys Thr
            20                  25                  30
Met Asn Arg Ala Glu Asn Gly Gly Arg Pro Pro His His Pro Phe Glu
        35                  40                  45
Thr Lys Asp Val Ser Glu Tyr Ser Cys Arg Glu Leu His Phe Thr Arg
    50                  55                  60
Tyr Val Thr Asp Gly Pro Cys Arg Ser Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu
65                  70                  75                  80
Val Cys Ser Gly Gln Cys Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile
                85                  90                  95
Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro Ser Gly Pro Asp Phe Arg Cys Ile
            100                 105                 110
Pro Asp Arg Tyr Arg Ala Gln Arg Val Gln Leu Leu Cys Pro Gly Gly
        115                 120                 125
Glu Ala Pro Arg Ala Arg Lys Val Arg Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys
```

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


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

<400> 2
Asp Val Ser Glu Tyr Ser Cys Arg Glu Leu His Phe Thr Arg
 1               5                   10


<210> 3
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 3
Ser Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu Val Cys Ser Gly Gln Cys Gly Pro
 1               5                   10                  15
Ala Arg



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

<400> 4
Trp Trp Arg Pro Ser Gly Pro Asp Phe Arg Cys Ile Pro Asp Arg Tyr
 1               5                   10                  15


<210> 5
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 5
Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys Lys Arg Leu Thr Arg
 1               5                   10


<210> 6
<211> 26
<212> PRT
```

<213> Homo sapiens

<400> 6
Cys Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp
 1   5   10   15
Trp Arg Pro Ser Gly Pro Asp Phe Arg Cys
            20   25

<210> 7
<211> 214
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 7
Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1   5   10   15
Asp Ile Val Thr Met Thr Cys Gln Ala Ser Gln Gly Thr Ser Ile Asn
            20   25   30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Asp
65   70   75   80
Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln His Ser Tyr Leu Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
            100   105   110
Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
        115   120   125
Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
    130   135   140
Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145   150   155   160
Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
                165   170   175
Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
            180   185   190
Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
        195   200   205
Phe Asn Arg Asn Glu Cys
    210

<210> 8
<211> 645
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 8
gatgtccaga tgattcagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctttgggaga catagtcacc 60
atgacttgcc aggcaagtca gggcactagc attaatttaa actggtttca gcaaaaacca 120
gggaaggctc ctaagctcct gatctatggt tcaagcaact tggaagatgg ggtcccatca 180

```
aggttcagtg gcagtagata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctggaggat 240
gaagatctgg caacttattt ctgtctacaa catagttatc tcccgtacac gttcggaggg 300
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag                  645

<210> 9
<211> 236
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 9
Met Asn Thr Arg Ala Pro Ala Glu Phe Leu Gly Phe Leu Leu Leu Trp
 1               5                  10                  15
Phe Leu Gly Ala Arg Cys Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser
            20                  25                  30
Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Ile Val Thr Met Thr Cys Gln Ala Ser
        35                  40                  45
Gln Gly Thr Ser Ile Asn Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys
    50                  55                  60
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp Gly Val
65                  70                  75                  80
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
                85                  90                  95
Ile Ser Ser Leu Glu Asp Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln
            100                 105                 110
His Ser Tyr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
        115                 120                 125
Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser
    130                 135                 140
Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn
145                 150                 155                 160
Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu
                165                 170                 175
Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp
            180                 185                 190
Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr
        195                 200                 205
Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr
    210                 215                 220
Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225                 230                 235


<210> 10
<211> 711
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 10
atgaacacga gggcccctgc tgagttcctt gggttcctgt tgctctggtt tttaggtgcc 60
```

agatgtgatg tccagatgat tcagtctcca tcctccctgt ctgcatcttt gggagacata 120
gtcaccatga cttgccaggc aagtcagggc actagcatta atttaaactg gtttcagcaa 180
aaaccaggga aggctcctaa gctcctgatc tatggttcaa gcaacttgga agatggggtc 240
ccatcaaggt tcagtggcag tagatatggg acagatttca ctctcaccat cagcagcctg 300
gaggatgaag atctggcaac ttatttctgt ctacaacata gttatctccc gtacacgttc 360
ggaggggga ccaagctgga aataaaacgg gctgatgctg caccaactgt atccatcttc 420
ccaccatcca gtgagcagtt aacatctgga ggtgcctcag tcgtgtgctt cttgaacaac 480
ttctacccca aagacatcaa tgtcaagtgg aagattgatg gcagtgaacg acaaaatggc 540
gtcctgaaca gttggactga tcaggacagc aaagacagca cctacagcat gagcagcacc 600
ctcacgttga ccaaggacga gtatgaacga cataacagct atacctgtga ggccactcac 660
aagacatcaa cttcacccat tgtcaagagc ttcaacagga atgagtgtta g 711

<210> 11
<211> 443
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 11

Glu	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu	Val	Thr	Pro	Gly	Ala
1				5				10				15			
Ser	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	His
			20					25				30			
Tyr	Met	Ser	Trp	Val	Lys	Gln	Ser	His	Gly	Lys	Ser	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Asp	Ile	Asn	Pro	Tyr	Ser	Gly	Glu	Thr	Thr	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Gly	Thr	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Ile	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Ile	Arg	Gly	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Asp	Asp	Tyr	Asp	Ala	Ser	Pro	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
			100					105				110			
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ala	Ala	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Ser	Val	Tyr
		115					120					125			
Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Thr	Asn	Ser	Met	Val	Thr	Leu
	130					135					140				
Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Thr	Trp
145					150					155					160
Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu
				165					170					175	
Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser
			180					185				190			
Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser
		195					200					205			
Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Pro	Arg	Asp	Cys	Gly	Cys	Lys
	210					215					220				
Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val	Ser	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro
225					230					235					240
Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile	Thr	Leu	Thr	Pro	Lys	Val	Thr
				245					250					255	
Cys	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser	Lys	Asp	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Ser
			260					265				270			
Trp	Phe	Val	Asp	Asp	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln	Pro	Arg
		275					280					285			

```
Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile
    290                 295                 300
Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn
305                 310                 315                 320
Ser Pro Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
                325                 330                 335
Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu
            340                 345                 350
Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe
        355                 360                 365
Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala
    370                 375                 380
Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr
385                 390                 395                 400
Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly
                405                 410                 415
Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His
            420                 425                 430
Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
        435                 440
```

<210> 12
<211> 1332
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 12

```
gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctggtgacgc ctggggcttc agtgaagata 60
tcttgtaagg cttctggata cacattcact gaccactaca tgagctgggt gaagcagagt 120
catggaaaaa gccttgagtg gattggagat attaatccct attctggtga aactacctac 180
aaccagaagt tcaagggcac ggccacattg actgtagaca agtcttccag tatagcctac 240
atggagatcc gcggcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagatgat 300
tacgacgcct ctccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgcagcc 360
aaaacgacac ccccatctgt ctatccactg gcccctggat ctgctgccca aactaactcc 420
atggtgaccc tgggatgcct ggtcaagggc tatttccctg agccagtgac agtgacctgg 480
aactctggat ccctgtccag cggtgtgcac accttcccag ctgtcctgca gtctgacctc 540
tacactctga gcagctcagt gactgtcccc tccagcacct ggcccagcga gaccgtcacc 600
tgcaacgttg cccacccggc cagcagcacc aaggtggaca agaaaattgt gcccagggat 660
tgtggttgta agccttgcat atgtacagtc ccagaagtat catctgtctt catcttcccc 720
ccaaagccca aggatgtgct caccattact ctgactccta aggtcacgtg tgttgtggta 780
gacatcagca aggatgatcc cgaggtccag ttcagctggt ttgtagatga tgtggaggtg 840
cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag cagttcaaca gcactttccg ctcagtcagt 900
gaacttccca tcatgcacca ggactggctc aatggcaagg agttcaaatg cagggtcaac 960
agtccagctt tccctgcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg cagaccgaag 1020
gctccacagg tgtacaccat tccacctccc aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt 1080
ctgacctgca tgataacaga cttcttccct gaagacatta ctgtggagtg gcagtggaat 1140
gggcagccag cggagaacta caagaacact cagcccatca tggacacaga tggctcttac 1200
ttcatctaca gcaagctcaa tgtgcagaag agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc 1260
tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac caccatactg agaagagcct ctcccactct 1320
cctggtaaat ga                                                      1332
```

<210> 13
<211> 462

<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 13

```
Met Arg Cys Arg Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
 1               5                  10                  15
Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Thr
            20                  25                  30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
        35                  40                  45
Thr Asp His Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu
    50                  55                  60
Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Glu Thr Thr Tyr Asn
65                  70                  75                  80
Gln Lys Phe Lys Gly Thr Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
                85                  90                  95
Ile Ala Tyr Met Glu Ile Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
            100                 105                 110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr Trp
        115                 120                 125
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro
    130                 135                 140
Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met
145                 150                 155                 160
Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
                165                 170                 175
Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro
            180                 185                 190
Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val
        195                 200                 205
Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His
    210                 215                 220
Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys
225                 230                 235                 240
Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe
                245                 250                 255
Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro
            260                 265                 270
Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val
        275                 280                 285
Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr
    290                 295                 300
Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu
305                 310                 315                 320
Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys
                325                 330                 335
Arg Val Asn Ser Pro Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
            340                 345                 350
Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro
        355                 360                 365
Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile
    370                 375                 380
Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly
385                 390                 395                 400
```

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

<210> 14
<211> 1389
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 14

```
atgagatgca ggtggatctt tctctttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
gtccagctgc aacagtctgg acctgaactg gtgacgcctg gggcttcagt gaagatatct 120
tgtaaggctt ctggatacac attcactgac cactacatga gctgggtgaa gcagagtcat 180
ggaaaaagcc ttgagtggat tggagatatt aatccctatt ctggtgaaac tacctacaac 240
cagaagttca agggcacggc cacattgact gtagacaagt cttccagtat agcctacatg 300
gagatccgcg gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag agatgattac 360
gacgcctctc cgtttgctta ctggggccaa gggactctgg tcactgtctc tgcagccaaa 420
acgacacccc catctgtcta tccactggcc cctggatctg ctgcccaaac taactccatg 480
gtgaccctgg gatgcctggt caagggctat ttccctgagc cagtgacagt gacctggaac 540
tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc ttcccagctg tcctgcagtc tgacctctac 600
actctgagca gctcagtgac tgtcccctcc agcacctggc ccagcgagac cgtcacctgc 660
aacgttgccc acccggccag cagcaccaag gtggacaaga aaattgtgcc cagggattgt 720
ggttgtaagc cttgcatatg tacagtccca gaagtatcat ctgtcttcat cttcccccca 780
aagcccaagg atgtgctcac cattactctg actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac 840
atcagcaagg atgatcccga ggtccagttc agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac 900
acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag ttcaacagca ctttccgctc agtcagtgaa 960
cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat ggcaaggagt tcaaatgcag ggtcaacagt 1020
ccagctttcc ctgcccccat cgagaaaacc atctccaaaa ccaaaggcag accgaaggct 1080
ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag gagcagatgg ccaaggataa agtcagtctg 1140
acctgcatga taacagactt cttccctgaa gacattactg tggagtggca gtggaatggg 1200
cagccagcgg agaactacaa gaacactcag cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc 1260
atctacagca agctcaatgt gcagaagagc aactgggagg caggaaatac tttcacctgc 1320
tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac catactgaga agagcctctc ccactctcct 1380
ggtaaatga                                                        1389
```

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

<400> 15

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

```
    50                  55                  60
Arg Phe Ser Gly Asn Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65                  70                  75                  80
Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Val Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
                85                  90                  95
Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
            100                 105                 110
Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
        115                 120                 125
Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
    130                 135                 140
Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
145                 150                 155                 160
Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
                165                 170                 175
Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
            180                 185                 190
His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
        195                 200                 205
Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
    210                 215
```

<210> 16
<211> 657
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 16
gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttgactgtgt ctctaggcct gagggccacc 60
atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttatat gaactggtac 120
cagcagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa tctagaatct 180
gggatcccag ccaggtttag tggcaatggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240
cctgtggagg aggaggatgc tgtaacctat tactgtcaac aaagtaatga ggatccgtgg 300
acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 360
atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 420
aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 480
aatggcgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 540
agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 600
actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgttag   657

<210> 17
<211> 238
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 17
```
Met Glu Thr Asp Thr Ile Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1               5                  10                  15
Gly Ser Thr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Thr
            20                  25                  30
Val Ser Leu Gly Leu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser
        35                  40                  45
Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
```

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

<210> 18
<211> 717
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 18

```
atggagacag acacaatcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ctccactggt 60
gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttgactgtgt ctctaggcct gagggccacc 120
atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttatat gaactggtac 180
cagcagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa tctagaatct 240
gggatcccag ccaggtttag tggcaatggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 300
cctgtggagg aggaggatgc tgtaacctat tactgtcaac aaagtaatga ggatccgtgg 360
acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 420
atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 480
aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 540
aatggcgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 600
agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 660
actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgttag    717
```

<210> 19
<211> 449
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 19

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

```
Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
Gly Asp Ile Asn Pro Phe Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Ser His Tyr Tyr Phe Asp Gly Arg Val Pro Trp Asp Ala Met
            100                 105                 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr
        115                 120                 125
Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr
    130                 135                 140
Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu
145                 150                 155                 160
Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His
                165                 170                 175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser
            180                 185                 190
Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn
        195                 200                 205
Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro
    210                 215                 220
Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser
225                 230                 235                 240
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr
                245                 250                 255
Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp
            260                 265                 270
Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr
        275                 280                 285
Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser
    290                 295                 300
Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320
Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335
Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350
Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365
Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln
    370                 375                 380
Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met
385                 390                 395                 400
Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys
                405                 410                 415
Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu
            420                 425                 430
Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly
        435                 440                 445
Lys
```

<210> 20
<211> 1350
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 20
gaggtccagc tgcaacaatc tggacctgag ctggtgaagc ctgggacttc agtgaagatg 60
tcctgtaagg cttctggata cacattcact gactgctaca tgaactgggt gaagcagagc 120
catgggaaga gccttgaatg gattggagat attaatcctt tcaacggtgg tactacctac 180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240
atgcagctca acagcctgac atctgacgac tctgcagtct attactgtgc aagatcccat 300
tattacttcg atggtagagt cccttgggat gctatggact actggggtca aggaacctca 360
gtcaccgtct cctcagccaa aacgacaccc ccatctgtct atccactggc ccctggatct 420
gctgcccaaa ctaactccat ggtgaccctg ggatgcctgg tcaagggcta tttccctgag 480
ccagtgacag tgacctggaa ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac cttcccagct 540
gtcctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtga ctgtcccctc cagcacctgg 600
cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc cacccggcca gcagcaccaa ggtggacaag 660
aaaattgtgc ccagggattg tggttgtaag ccttgcatat gtacagtccc agaagtatca 720
tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag gatgtgctca ccattactct gactcctaag 780
gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatcccg aggtccagtt cagctggttt 840
gtagatgatg tggaggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc 900
actttccgct cagtcagtga acttcccatc atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag 960
ttcaaatgca gggtcaacag tgcagctttc cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020
accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg 1080
gccaaggata aagtcagtct gacctgcatg ataacagact tcttccctga agacattact 1140
gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaacactca gcccatcatg 1200
gacacagatg gctcttactt catctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag 1260
gcaggaaata ctttcacctg ctctgtgtta catgagggcc tgcacaacca ccatactgag 1320
aagagcctct cccactctcc tggtaaatga 1350

<210> 21
<211> 468
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 21
Met Gly Trp Asn Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
 1   5   10   15
Val Tyr Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
            20   25   30
Pro Gly Thr Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
        35   40   45
Thr Asp Cys Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu
    50   55   60
Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Phe Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn
65   70   75   80
Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
                85   90   95
Thr Ala Tyr Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val
            100   105   110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser His Tyr Tyr Phe Asp Gly Arg Val Pro Trp
        115   120   125

```
Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
    130                 135                 140
Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala
145                 150                 155                 160
Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
                165                 170                 175
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
            180                 185                 190
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
        195                 200                 205
Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val
    210                 215                 220
Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
225                 230                 235                 240
Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro
                245                 250                 255
Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
            260                 265                 270
Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser
        275                 280                 285
Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu
    290                 295                 300
Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
305                 310                 315                 320
Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
                325                 330                 335
Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
            340                 345                 350
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln
        355                 360                 365
Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val
    370                 375                 380
Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val
385                 390                 395                 400
Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln
                405                 410                 415
Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn
            420                 425                 430
Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
        435                 440                 445
Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
    450                 455                 460
Ser Pro Gly Lys
465
```

<210> 22
<211> 1407
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 22
atgggatgga actggatctt tctcttcctc ttgtcaggaa ctgcaggtgt ctactctgag 60
gtccagctgc aacaatctgg acctgagctg gtgaagcctg ggacttcagt gaagatgtcc 120

tgtaaggctt ctggatacac attcactgac tgctacatga actgggtgaa gcagagccat 180
gggaagagcc ttgaatggat tggagatatt aatcctttca acggtggtac tacctacaac 240
cagaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaaat cctccagcac agcctacatg 300
cagctcaaca gcctgacatc tgacgactct gcagtctatt actgtgcaag atcccattat 360
tacttcgatg gtagagtccc ttgggatgct atggactact ggggtcaagg aacctcagtc 420
accgtctcct cagccaaaac gacaccccca tctgtctatc cactggcccc tggatctgct 480
gcccaaacta actccatggt gaccctggga tgcctggtca agggctattt ccctgagcca 540
gtgacagtga cctggaactc tggatccctg tccagcggtg tgcacacctt cccagctgtc 600
ctgcagtctg acctctacac tctgagcagc tcagtgactg tcccctccag cacctggccc 660
agcgagaccg tcacctgcaa cgttgcccac ccggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa 720
attgtgccca gggattgtgg ttgtaagcct tgcatatgta cagtcccaga agtatcatct 780
gtcttcatct tccccccaaa gcccaaggat gtgctcacca ttactctgac tcctaaggtc 840
acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat gatcccgagg tccagttcag ctggtttgta 900
gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg caaccccggg aggagcagtt caacagcact 960
ttccgctcag tcagtgaact tcccatcatg caccaggact ggctcaatgg caaggagttc 1020
aaatgcaggg tcaacagtgc agctttccct gcccccatcg agaaaaccat ctccaaaacc 1080
aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac accattccac ctcccaagga gcagatggcc 1140
aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata acagacttct tccctgaaga cattactgtg 1200
gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag aactacaaga acactcagcc catcatggac 1260
acagatggct cttacttcat ctacagcaag ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggca 1320
ggaaatactt tcacctgctc tgtgttacat gagggcctgc acaaccacca tactgagaag 1380
agcctctccc actctcctgg taaatga 1407

<210> 23
<211> 217
<212> PRT
<213> Rabbit-Mouse Chimera

<400> 23

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

```
        195                 200                 205
Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
    210                 215


<210> 24
<211> 654
<212> DNA
<213> Rabbit-Mouse Chimera

<400> 24
gcgcaagtgc tgacccagac tccagcctcc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc 60
atcaattgcc agtccagtca gagtgtttat gataacaact ggttagcctg gtttcagcag 120
aaaccagggc agcctcccaa gctcctgatt tatgatgcat ccgatctggc atctggggtc 180
ccatcgcggt tcagtggcag tggatctggg acacagttca ctctcaccat cagcggcgtg 240
cagtgtgccg atgctgccac ttactactgt caaggcgctt ataatgatgt tatttatgct 300
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgtacggatg ctgcaccaac tgtatccatc 360
ttcccaccat ccagtgagca gttaacatct ggaggtgcct cagtcgtgtg cttcttgaac 420
aacttctacc ccaaagacat caatgtcaag tggaagattg atggcagtga acgacaaaat 480
ggcgtcctga acagttggac tgatcaggac agcaaagaca gcacctacag catgagcagc 540
accctcacgt tgaccaagga cgagtatgaa cgacataaca gctatacctg tgaggccact 600
cacaagacat caacttcacc cattgtcaag agcttcaaca ggaatgagtg ttag       654

<210> 25
<211> 239
<212> PRT
<213> Rabbit-Mouse Chimera

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

```
        195                 200                 205
Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys
    210                 215                 220
Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225                 230                 235
```

<210> 26
<211> 720
<212> DNA
<213> Rabbit-Mouse Chimera

<400> 26
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60
acatttgcgc aagtgctgac ccagactcca gcctccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120
gtcaccatca attgccagtc cagtcagagt gtttatgata acaactggtt agcctggttt 180
cagcagaaac cagggcagcc tcccaagctc ctgatttatg atgcatccga tctggcatct 240
ggggtcccat cgcggttcag tggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 300
ggcgtgcagt gtgccgatgc tgccacttac tactgtcaag gcgcttataa tgatgttatt 360
tatgctttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggatgctgc accaactgta 420
tccatcttcc caccatccag tgagcagtta acatctggag gtgcctcagt cgtgtgcttc 480
ttgaacaact tctaccccaa agacatcaat gtcaagtgga agattgatgg cagtgaacga 540
caaaatggcg tcctgaacag ttggactgat caggacagca aagacagcac ctacagcatg 600
agcagcaccc tcacgttgac caaggacgag tatgaacgac ataacagcta tacctgtgag 660
gccactcaca agacatcaac ttcacccatt gtcaagagct tcaacaggaa tgagtgttag 720

<210> 27
<211> 433
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody

<400> 27
```
Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
 1               5                  10                  15
Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Trp
            20                  25                  30
Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile Gly
        35                  40                  45
Thr Ile Asp Ser Gly Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
    50                  55                  60
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Met Asp Leu Lys Met Thr
65                  70                  75                  80
Ser Leu Thr Thr Gly Asp Thr Ala Arg Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Trp
                85                  90                  95
Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
            100                 105                 110
Lys Gly Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr
        115                 120                 125
Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu
    130                 135                 140
```

```
Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His
145                 150                 155                 160
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser
                165                 170                 175
Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn
            180                 185                 190
Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro
        195                 200                 205
Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser
    210                 215                 220
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr
225                 230                 235                 240
Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp
                245                 250                 255
Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr
            260                 265                 270
Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser
        275                 280                 285
Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
    290                 295                 300
Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys
305                 310                 315                 320
Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr
                325                 330                 335
Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr
            340                 345                 350
Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln
        355                 360                 365
Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met
    370                 375                 380
Asn Thr Asn Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys
385                 390                 395                 400
Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu
                405                 410                 415
Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly
            420                 425                 430
Lys
```

<210> 28
<211> 1302
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody

<400> 28
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60
tgcacagcct ctggattctc cctcagtagt tattggatga actgggtccg ccaggctcca 120
ggggaggggc tggaatggat cggaaccatt gattctggtg gtaggacgga ctacgcgagc 180
tgggcaaaag gccgattcac catctccaga acctcgacta cgatggatct gaaaatgacc 240
agtctgacga ccggggacac ggcccgttat ttctgtgcca gaaattggaa cttgtggggc 300

caaggcaccc tcgtcaccgt ctcgagcgct tctacaaagg gcccatctgt ctatccactg 360
gcccctggat ctgctgccca aactaactcc atggtgaccc tgggatgcct ggtcaagggc 420
tatttccctg agccagtgac agtgacctgg aactctggat ccctgtccag cggtgtgcac 480
accttcccag ctgtcctgca gtctgacctc tacactctga gcagctcagt gactgtcccc 540
tccagcacct ggcccagcga gaccgtcacc tgcaacgttg cccacccggc cagcagcacc 600
aaggtggaca agaaaattgt gcccagggat tgtggttgta agccttgcat atgtacagtc 660
ccagaagtat catctgtctt catcttcccc ccaaagccca aggatgtgct caccattact 720
ctgactccta aggtcacgtg tgttgtggta gacatcagca aggatgatcc cgaggtccag 780
ttcagctggt ttgtagatga tgtggaggtg cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag 840
cagttcaaca gcactttccg ctcagtcagt gaacttccca tcatgcacca ggactggctc 900
aatggcaagg agttcaaatg cagggtcaac agtgcagctt tccctgcccc catcgagaaa 960
accatctcca aaaccaaagg cagaccgaag gctccacagg tgtacaccat tccacctccc 1020
aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt ctgacctgca tgataacaga cttcttccct 1080
gaagacatta ctgtggagtg gcagtggaat gggcagccag cggagaacta caagaacact 1140
cagcccatca tggacacaga tggctcttac ttcgtctaca gcaagctcaa tgtgcagaag 1200
agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac 1260
caccatactg agaagagcct ctcccactct cctggtaaat ga 1302

<210> 29
<211> 452
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody

<400> 29
Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
 1   5   10   15
Val His Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
            20   25   30
Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser
        35   40   45
Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu
    50   55   60
Trp Ile Gly Thr Ile Asp Ser Gly Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Ser Trp
65   70   75   80
Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Met Asp Leu
                85   90   95
Lys Met Thr Ser Leu Thr Thr Gly Asp Thr Ala Arg Tyr Phe Cys Ala
            100   105   110
Arg Asn Trp Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120   125
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala
    130   135   140
Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
145   150   155   160
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
                165   170   175
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
            180   185   190
Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val
        195   200   205
Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys

```
    210                 215                 220
Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro
225                 230                 235                 240
Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
                245                 250                 255
Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser
            260                 265                 270
Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu
        275                 280                 285
Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
    290                 295                 300
Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
305                 310                 315                 320
Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
                325                 330                 335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln
            340                 345                 350
Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val
        355                 360                 365
Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val
    370                 375                 380
Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln
385                 390                 395                 400
Pro Ile Met Asn Thr Asn Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn
                405                 410                 415
Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
            420                 425                 430
Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
        435                 440                 445
Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 30
<211> 1359
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody

<400> 30
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccactgtcag 60
tcgctggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga cacccctgac actcacctgc 120
acagcctctg gattctccct cagtagttat tggatgaact gggtccgcca ggctccaggg 180
gaggggctgg aatggatcgg aaccattgat tctggtggta ggacggacta cgcgagctgg 240
gcaaaaggcc gattcaccat ctccagaacc tcgactacga tggatctgaa aatgaccagt 300
ctgacgaccg gggacacggc ccgttatttc tgtgccagaa attggaactt gtggggccaa 360
ggcaccctcg tcaccgtctc gagcgcttct acaaagggcc catctgtcta tccactggcc 420
cctggatctg ctgcccaaac taactccatg gtgaccctgg gatgcctggt caagggctat 480
ttccctgagc cagtgacagt gacctggaac tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc 540
ttcccagctg tcctgcagtc tgacctctac actctgagca gctcagtgac tgtcccctcc 600
agcacctggc ccagcgagac cgtcacctgc aacgttgccc acccggccag cagcaccaag 660
gtggacaaga aaattgtgcc cagggattgt ggttgtaagc cttgcatatg tacagtccca 720
```
```

gaagtatcat ctgtcttcat cttcccccca aagcccaagg atgtgctcac cattactctg 780
actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac atcagcaagg atgatcccga ggtccagttc 840
agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag 900
ttcaacagca ctttccgctc agtcagtgaa cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat 960
ggcaaggagt tcaaatgcag ggtcaacagt gcagctttcc ctgcccccat cgagaaaacc 1020
atctccaaaa ccaaaggcag accgaaggct ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag 1080
gagcagatgg ccaaggataa agtcagtctg acctgcatga taacagactt cttccctgaa 1140
gacattactg tggagtggca gtggaatggg cagccagcgg agaactacaa gaacactcag 1200
cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc gtctacagca agctcaatgt gcagaagagc 1260
aactgggagg caggaaatac tttcacctgc tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac 1320
catactgaga agagcctctc ccactctcct ggtaaatga 1359

<210> 31
<211> 213
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 31
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Ile Val Ser Ala Ser Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Lys Val Thr Leu Ile Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Phe Val
            20   25   30
Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
        35   40   45
Arg Thr Ser Asn Leu Gly Phe Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Gly
    50   55   60
Gly Ser Gly Thr Ser His Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu
65   70   75   80
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Thr Tyr Pro Pro Thr
                85   90   95
Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro
            100   105   110
Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly
        115   120   125
Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn
    130   135   140
Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn
145   150   155   160
Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
                165   170   175
Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
            180   185   190
Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe
        195   200   205
Asn Arg Asn Glu Cys
    210

<210> 32
<211> 642
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 32

caaattgttc tcacccagtc tccaacaatc gtgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60
ctaatctgca gtgccagttc aagtgtaagt ttcgtggact ggttccagca gaagccaggc 120
acttctccca aacgctggat ttacagaaca tccaacctgg gttttggagt ccctgctcgc 180
ttcagtggcg gtggatctgg gacctctcac tctctcacaa tcagccgaat ggaggctgaa 240
gatgctgcca cttattactg ccagcaaagg agtacttacc cacccacgtt cggtgctggg 300
accaagctgg aactgaaacg ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc 360
agtgagcagt taacatctgg aggtgcctca gtcgtgtgct tcttgaacaa cttctacccc 420
aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggcagtgaac gacaaaatgg cgtcctgaac 480
agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg 540
accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg aggccactca caagacatca 600
acttcaccca ttgtcaagag cttcaacagg aatgagtgtt ag 642

<210> 33
<211> 235
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 33

Met	His	Phe	Gln	Val	Gln	Ile	Phe	Ser	Phe	Leu	Leu	Ile	Ser	Ala	Ser
1				5				10					15		
Val	Ile	Val	Ser	Arg	Gly	Gln	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Thr	Ile
		20					25					30			
Val	Ser	Ala	Ser	Pro	Gly	Glu	Lys	Val	Thr	Leu	Ile	Cys	Ser	Ala	Ser
	35					40					45				
Ser	Ser	Val	Ser	Phe	Val	Asp	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Thr	Ser
50					55					60					
Pro	Lys	Arg	Trp	Ile	Tyr	Arg	Thr	Ser	Asn	Leu	Gly	Phe	Gly	Val	Pro
65				70					75					80	
Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	His	Ser	Leu	Thr	Ile
			85					90					95		
Ser	Arg	Met	Glu	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Arg
		100					105					110			
Ser	Thr	Tyr	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys
	115					120					125				
Arg	Ala	Asp	Ala	Ala	Pro	Thr	Val	Ser	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser	Glu
130					135					140					
Gln	Leu	Thr	Ser	Gly	Gly	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Phe	Leu	Asn	Asn	Phe
145				150					155					160	
Tyr	Pro	Lys	Asp	Ile	Asn	Val	Lys	Trp	Lys	Ile	Asp	Gly	Ser	Glu	Arg
			165					170					175		
Gln	Asn	Gly	Val	Leu	Asn	Ser	Trp	Thr	Asp	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser
		180					185					190			
Thr	Tyr	Ser	Met	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Lys	Asp	Glu	Tyr	Glu
	195					200					205				
Arg	His	Asn	Ser	Tyr	Thr	Cys	Glu	Ala	Thr	His	Lys	Thr	Ser	Thr	Ser
210					215					220					
Pro	Ile	Val	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Asn	Glu	Cys					
225					230					235					

<210> 34
<211> 708
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 34
atgcattttc aagtgcagat tttcagcttc ctgctaatca gtgcctcagt catagtgtcc 60
agagggcaaa ttgttctcac ccagtctcca acaatcgtgt ctgcatctcc aggggagaag 120
gtcaccctaa tctgcagtgc cagttcaagt gtaagtttcg tggactggtt ccagcagaag 180
ccaggcactt ctcccaaacg ctggatttac agaacatcca acctgggttt tggagtccct 240
gctcgcttca gtggcggtgg atctgggacc tctcactctc tcacaatcag ccgaatggag 300
gctgaagatg ctgccactta ttactgccag caaaggagta cttacccacc cacgttcggt 360
gctgggacca agctggaact gaaacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca 420
ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 480
taccccaaag acatcaatgt caagtggaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc 540
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccctc 600
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 660
acatcaactt cacccattgt caagagcttc aacaggaatg agtgttag 708

<210> 35
<211> 449
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 35
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
 1   5   10   15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
            20   25   30
Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg His Pro Ser Gly Lys Asn Leu Glu
        35   40   45
Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Val
    50   55   60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Asn Ser Gln Val
65   70   75   80
Phe Leu Lys Ile Ala Asn Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85   90   95
Cys Ala Arg Ile Glu Asp Phe Asp Tyr Asp Glu Glu Tyr Tyr Ala Met
            100   105   110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Ile Val Ser Ser Ala Lys Thr
        115   120   125
Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr
    130   135   140
Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu
145   150   155   160
Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His
                165   170   175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser
            180   185   190
Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn
        195   200   205
Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro
    210   215   220
Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser
225   230   235   240
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr
                245   250   255
Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp

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

<210> 36
<211> 1350
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 36

```
caggttactc tgaaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtctg 60
acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttctggta tgggtgtagg ctggattcgt 120
cacccatcag ggaagaatct ggagtggctg gcacacattt ggtgggatga tgtcaagcgc 180
tataacccag tcctgaagag ccgactgact atctccaagg atacctccaa cagccaggta 240
ttcctcaaga tcgccaatgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcgaata 300
gaggactttg attacgacga ggagtattat gctatggact actggggtca aggaacctca 360
gtcatcgtct cctcagccaa aacgacaccc ccatctgtct atccactggc ccctggatct 420
gctgcccaaa ctaactccat ggtgaccctg ggatgcctgg tcaagggcta tttccctgag 480
ccagtgacag tgacctggaa ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac cttcccagct 540
gtcctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtga ctgtcccctc cagcacctgg 600
cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc cacccggcca gcagcaccaa ggtggacaag 660
aaaattgtgc ccagggattg tggttgtaag ccttgcatat gtacagtccc agaagtatca 720
tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag gatgtgctca ccattactct gactcctaag 780
gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatcccg aggtccagtt cagctggttt 840
gtagatgatg tggaggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc 900
actttccgct cagtcagtga acttcccatc atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag 960
ttcaaatgca gggtcaacag tgcagctttc cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020
accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg 1080
gccaaggata aagtcagtct gacctgcatg ataacagact tcttccctga agacattact 1140
gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaacactca gcccatcatg 1200
gacacagatg gctcttactt cgtctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag 1260
```

gcaggaaata ctttcacctg ctctgtgtta catgagggcc tgcacaacca ccatactgag 1320
aagagcctct cccactctcc tggtaaatga 1350

<210> 37
<211> 468
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 37

```
Met Gly Arg Leu Thr Ser Ser Phe Leu Leu Leu Ile Val Pro Ala Tyr
 1               5                  10                  15
Val Leu Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln
            20                  25                  30
Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu
        35                  40                  45
Ser Thr Ser Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg His Pro Ser Gly Lys
    50                  55                  60
Asn Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr
65                  70                  75                  80
Asn Pro Val Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Asn
                85                  90                  95
Ser Gln Val Phe Leu Lys Ile Ala Asn Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala
            100                 105                 110
Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Glu Asp Phe Asp Tyr Asp Glu Glu Tyr
        115                 120                 125
Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Ile Val Ser Ser
    130                 135                 140
Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala
145                 150                 155                 160
Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
                165                 170                 175
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
            180                 185                 190
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
        195                 200                 205
Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val
    210                 215                 220
Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
225                 230                 235                 240
Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro
                245                 250                 255
Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
            260                 265                 270
Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser
        275                 280                 285
Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu
    290                 295                 300
Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
305                 310                 315                 320
Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
                325                 330                 335
Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
            340                 345                 350
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln
```

```
        355                 360                 365
Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val
    370                 375                 380
Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val
385                 390                 395                 400
Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln
                405                 410                 415
Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn
            420                 425                 430
Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
        435                 440                 445
Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
    450                 455                 460
Ser Pro Gly Lys
465
```

<210> 38
<211> 1407
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 38

```
atgggcaggc ttacttcttc attcctgcta ctgattgtcc ctgcatatgt cctgtcccag 60
gttactctga aagagtctgg ccctgggata ttgcagccct cccagaccct cagtctgact 120
tgttctttct ctgggttttc actgagcact tctggtatgg gtgtaggctg gattcgtcac 180
ccatcaggga agaatctgga gtggctggca cacatttggt gggatgatgt caagcgctat 240
aacccagtcc tgaagagccg actgactatc tccaaggata cctccaacag ccaggtattc 300
ctcaagatcg ccaatgtgga cactgcagat actgccacat actactgtgc tcgaatagag 360
gactttgatt acgacgagga gtattatgct atggactact ggggtcaagg aacctcagtc 420
atcgtctcct cagccaaaac gacaccccca tctgtctatc cactggcccc tggatctgct 480
gcccaaacta actccatggt gaccctggga tgcctggtca agggctattt ccctgagcca 540
gtgacagtga cctggaactc tggatccctg tccagcggtg tgcacacctt cccagctgtc 600
ctgcagtctg acctctacac tctgagcagc tcagtgactg tcccctccag cacctggccc 660
agcgagaccg tcacctgcaa cgttgcccac ccggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa 720
attgtgccca gggattgtgg ttgtaagcct tgcatatgta cagtcccaga agtatcatct 780
gtcttcatct tccccccaaa gcccaaggat gtgctcacca ttactctgac tcctaaggtc 840
acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat gatcccgagg tccagttcag ctggtttgta 900
gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg caaccccggg aggagcagtt caacagcact 960
ttccgctcag tcagtgaact tcccatcatg caccaggact ggctcaatgg caaggagttc 1020
aaatgcaggg tcaacagtgc agctttccct gcccccatcg agaaaaccat ctccaaaacc 1080
aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac accattccac ctcccaagga gcagatggcc 1140
aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata acagacttct tccctgaaga cattactgtg 1200
gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag aactacaaga acactcagcc catcatggac 1260
acagatggct cttacttcgt ctacagcaag ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggca 1320
ggaaatactt tcacctgctc tgtgttacat gagggcctgc acaaccacca tactgagaag 1380
agcctctccc actctcctgg taaatga                                     1407
```

<210> 39
<211> 5
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 39

Asp His Tyr Met Ser
1 5

<210> 40
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 40
Asp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Glu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 41
<211> 10
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 41
Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 42
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 42
Gln Ala Ser Gln Gly Thr Ser Ile Asn Leu Asn
1 5 10

<210> 43
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 43
Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp
1 5

<210> 44
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 44
Leu Gln His Ser Tyr Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 45
<211> 5
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 45
Asp Cys Tyr Met Asn
1 5

<210> 46
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 46
Asp Ile Asn Pro Phe Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 47
<211> 16
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 47
Ser His Tyr Tyr Phe Asp Gly Arg Val Pro Trp Asp Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

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

<400> 48
Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn
1 5 10 15

<210> 49
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 49
Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

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

<400> 50
Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr
 1   5

<210> 51
<211> 5
<212> PRT
<213> Rabbit-Mouse Chimera

<400> 51
Ser Tyr Trp Met Asn
 1   5

<210> 52
<211> 16
<212> PRT
<213> Rabbit-Mouse Chimera

<400> 52
Thr Ile Asp Ser Gly Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
 1   5   10   15

<210> 53
<211> 4
<212> PRT
<213> Rabbit-Mouse Chimera

<400> 53
Asn Trp Asn Leu
 1

<210> 54
<211> 13
<212> PRT
<213> Rabbit-Mouse Chimera

<400> 54
Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Trp Leu Ala
 1   5   10

<210> 55
<211> 7
<212> PRT
<213> Rabbit-Mouse Chimera

<400> 55
Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser
1 5

<210> 56
<211> 10
<212> PRT
<213> Rabbit-Mouse Chimera

<400> 56
Gln Gly Ala Tyr Asn Asp Val Ile Tyr Ala
1 5 10

<210> 57
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 57
Thr Ser Gly Met Gly Val Gly
1 5

<210> 58
<211> 16
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 58
His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Val Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 59
<211> 14
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 59
Glu Asp Phe Asp Tyr Asp Glu Glu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 60
<211> 10
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 60
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Phe Val Asp
1 5 10

<210> 61
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 61
Arg Thr Ser Asn Leu Gly Phe
1 5

<210> 62
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 62
Gln Gln Arg Ser Thr Tyr Pro Pro Thr
1 5

<210> 63
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 63
Cys Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp
1 5 10 15
Trp Arg Pro Ser
20

<210> 64
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 64
Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp
1 5 10 15
Arg Pro Ser Gly
20

<210> 65
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 65
Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg
1 5 10 15

Pro Ser Gly Pro
20

<210> 66
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 66
Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro
1 5 10 15
Ser Gly Pro Asp
20

<210> 67
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 67
Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro Ser
1 5 10 15
Gly Pro Asp Phe
20

<210> 68
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 68
Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro Ser Gly
1 5 10 15
Pro Asp Phe Arg
20

<210> 69
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 69
Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro Ser Gly Pro
1 5 10 15
Asp Phe Arg Cys
20

<210> 70
<211> 14

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 70
Ser Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu Val Cys Ser Gly Gln Cys
 1   5   10

<210> 71
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 71
Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys
 1   5

<210> 72
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 72
Cys Arg Glu Leu His Phe Thr Arg
 1   5

<210> 73
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 73
Cys Ile Pro Asp Arg Tyr Arg
 1   5

<210> 74
<211> 399
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 74
atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60
acatttgctc aagttctgac ccagagtcca agcagtctct ccgccagcgt aggcgatcgt 120
gtgactatta cctgtcaatc tagtcagagc gtgtatgata acaattggct ggcgtggtac 180
cagcaaaaac cgggcaaagc cccgaagctg ctcatctatg acgcgtccga tctggctagc 240
ggtgtgccaa gccgtttcag tggcagtggc agcggtactg actttaccct cacaatttcg 300
tctctccagc cggaagattt cgccacttac tattgtcaag gtgcttacaa cgatgtgatt 360
tatgccttcg gtcagggcac taaagtagaa atcaaacgt   399

<210> 75
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 75
Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1   5   10   15
Leu Pro Gly Ala Thr Phe Ala Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser
            20   25   30
Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ser Ser
        35   40   45
Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
    50   55   60
Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser
65   70   75   80
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
                85   90   95
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
            100   105   110
Gln Gly Ala Tyr Asn Asp Val Ile Tyr Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys
        115   120   125
Val Glu Ile Lys Arg
    130

<210> 76
<211> 393
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 76
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccactgtgag 60
gtgcagctgt tggagtctgg aggcgggctt gtccagcctg gagggagcct gcgtctctct 120
tgtgcagcaa gcggcttcag cttatcctct tactggatga attgggtgcg gcaggcacct 180
gggaagggcc tggagtgggt gggcaccatt gattccggag gccgtacaga ctacgcgtct 240
tgggcaaagg gccgtttcac catttcccgc gacaactcca aaaataccat gtacctccag 300
atgaactctc tccgcgcaga ggacacagca cgttattact gtgcacgcaa ctggaatctg 360
tggggtcaag gtactcttgt aacagtctcg agc   393

<210> 77
<211> 131
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 77
Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
 1   5   10   15
Val His Cys Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
            20   25   30
Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu
        35   40   45
Ser Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
    50   55   60
Glu Trp Val Gly Thr Ile Asp Ser Gly Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Ser
65   70   75   80
Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
                85   90   95
Met Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Arg Tyr
            100   105   110
Tyr Cys Ala Arg Asn Trp Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
        115   120   125
Val Ser Ser
    130

<210> 78
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 78
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
 1   5   10

<210> 79
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 79
Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser
 1   5

<210> 80
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 80
Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
 1   5

<210> 81
<211> 11

<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 81
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
 1   5   10

<210> 82
<211> 24
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<400> 82
Gln Gly Trp Gln Ala Phe Lys Asn Asp Ala Thr Glu Ile Ile Pro Gly
 1   5   10   15
Leu Arg Glu Tyr Pro Glu Pro Pro
            20

<210> 83
<211> 20
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<400> 83
Thr Glu Ile Ile Pro Gly Leu Arg Glu Tyr Pro Glu Pro Pro Gln Glu
 1   5   10   15
Leu Glu Asn Asn
            20

<210> 84
<211> 20
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<400> 84
Pro Glu Pro Pro Gln Glu Leu Glu Asn Asn Gln Thr Met Asn Arg Ala
 1   5   10   15
Glu Asn Gly Gly
            20

<210> 85
<211> 20
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<400> 85
Glu Asn Gly Gly Arg Pro Pro His His Pro Tyr Asp Thr Lys Asp Val
 1   5   10   15
Ser Glu Tyr Ser
            20

<210> 86
<211> 14
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<400> 86
Cys Arg Glu Leu His Tyr Thr Arg Phe Val Thr Asp Gly Pro
 1   5   10

<210> 87
<211> 25
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<400> 87
Cys Arg Glu Leu His Tyr Thr Arg Phe Val Thr Asp Gly Pro Ser Arg
 1   5   10   15
Ser Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu Val
            20   25

<210> 88
<211> 23
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<400> 88
Cys Arg Ser Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu Val Ser Ser Gly Gln Ser
 1   5   10   15
Gly Pro Arg Ala Arg Leu Leu
            20

<210> 89
<211> 25
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<400> 89
Cys Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Val Lys Trp
 1   5   10   15
Trp Arg Pro Asn Gly Pro Asp Phe Arg
            20   25

<210> 90
<211> 20
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<400> 90

```
Arg Ala Gln Arg Val Gln Leu Leu Cys Pro Gly Gly Ala Ala Pro Arg
 1               5                  10                  15
Ser Arg Lys Val
            20
```

<210> 91
<211> 16
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<400> 91

```
Pro Gly Gly Ala Ala Pro Arg Ser Arg Lys Val Arg Leu Val Ala Ser
 1               5                  10                  15
```

<210> 92
<211> 23
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<400> 92

```
Lys Arg Leu Thr Arg Phe His Asn Gln Ser Glu Leu Lys Asp Phe Gly
 1               5                  10                  15
Pro Glu Thr Ala Arg Pro Gln
            20
```

<210> 93
<211> 16
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<400> 93

```
Ile Pro Asp Arg Tyr Ala Gln Arg Val Gln Leu Leu Ser Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15
```

<210> 94
<211> 24
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<400> 94

```
Ser Glu Leu Lys Asp Phe Gly Pro Glu Thr Ala Arg Pro Gln Lys Gly
 1               5                  10                  15
Arg Lys Pro Arg Pro Arg Ala Arg
            20
```

<210> 95
<211> 23
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<400> 95
Lys Gly Arg Lys Pro Arg Pro Arg Ala Arg Gly Ala Lys Ala Asn Gln
 1   5   10   15
Ala Glu Leu Glu Asn Ala Tyr
            20

<210> 96
<211> 18
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<400> 96
Pro Asn Ala Ile Gly Arg Val Lys Trp Trp Arg Pro Asn Gly Pro Asp
 1   5   10   15
Phe Arg

<210> 97
<211> 22
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<400> 97
Lys Trp Trp Arg Pro Asn Gly Pro Asp Phe Arg Cys Ile Pro Asp Arg
 1   5   10   15
Tyr Arg Ala Gln Arg Val
            20

<210> 98
<211> 213
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<400> 98
Met Gln Leu Ser Leu Ala Pro Cys Leu Ala Cys Leu Leu Val His Ala
 1   5   10   15
Ala Phe Val Ala Val Glu Ser Gln Gly Trp Gln Ala Phe Lys Asn Asp
            20   25   30
Ala Thr Glu Ile Ile Pro Gly Leu Arg Glu Tyr Pro Glu Pro Pro Gln
        35   40   45
Glu Leu Glu Asn Asn Gln Thr Met Asn Arg Ala Glu Asn Gly Gly Arg
    50   55   60
Pro Pro His His Pro Tyr Asp Thr Lys Asp Val Ser Glu Tyr Ser Cys
65   70   75   80
Arg Glu Leu His Tyr Thr Arg Phe Val Thr Asp Gly Pro Cys Arg Ser
                85   90   95
Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu Val Cys Ser Gly Gln Cys Gly Pro Ala
            100   105   110
Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Val Lys Trp Trp Arg Pro Asn
        115   120   125

```
Gly Pro Asp Phe Arg Cys Ile Pro Asp Arg Tyr Arg Ala Gln Arg Val
    130                 135                 140
Gln Leu Leu Cys Pro Gly Gly Ala Ala Pro Arg Ser Arg Lys Val Arg
145                 150                 155                 160
Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys Lys Arg Leu Thr Arg Phe His Asn Gln
                165                 170                 175
Ser Glu Leu Lys Asp Phe Gly Pro Glu Thr Ala Arg Pro Gln Lys Gly
            180                 185                 190
Arg Lys Pro Arg Pro Arg Ala Arg Gly Ala Lys Ala Asn Gln Ala Glu
        195                 200                 205
Leu Glu Asn Ala Tyr
    210
```

<210> 99
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 99
Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
 1   5

<210> 100
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 100
Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
 1   5

<210> 101
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 101
Arg Ala Ser Gln Val Ile Thr Asn Tyr Leu Tyr
 1   5   10

<210> 102
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 102
Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
 1   5

<210> 103
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 103
Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
 1   5

<210> 104
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 104
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
 1   5   10

<210> 105
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 105
Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser
 1   5

<210> 106
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 106
Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
 1   5

<210> 107
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 107
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
 1   5   10

<210> 108
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 108
Tyr Thr Ser Arg Leu Phe Ser
1 5

<210> 109
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 109
Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 110
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 110
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 111
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 111
Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser
1 5

<210> 112
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 112
Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 113
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 113
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 114
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 114
Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser
 1   5

<210> 115
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 115
Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
 1   5

<210> 116
<211> 12
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 116
Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asn Leu His
 1   5   10

<210> 117
<211> 213
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 117
Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Thr Ser Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met
            20   25   30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
        35   40   45
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
    50   55   60
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Thr Arg Val Glu Ala Glu
65   70   75   80
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
                85   90   95
Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro
            100   105   110
Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly
        115   120   125

```
Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn
    130                 135                 140
Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn
145                 150                 155                 160
Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
            180                 185                 190
Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Asn Glu Cys
    210
```

<210> 118
<211> 642
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 118
caaattgttc tctcccagtc tccagcaatc ctgtctacat ctccagggga gaaggtcaca 60
atgacttgca gggccagctc aagtgtatat tacatgcact ggtaccagca gaagccagga 120
tcctccccca aaccctggat ttatgccaca tccaacctgg cttctggagt ccctgttcgc 180
ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacaa tcaccagagt ggaggctgaa 240
gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtgacc cactcacgtt cggtgctggg 300
accaagctgg agctgaaacg ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc 360
agtgagcagt taacatctgg aggtgcctca gtcgtgtgct tcttgaacaa cttctacccc 420
aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggcagtgaac gacaaaatgg cgtcctgaac 480
agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg 540
accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg aggccactca caagacatca 600
acttcaccca ttgtcaagag cttcaacagg aatgagtgtt ag 642

<210> 119
<211> 235
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 119
```
Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
 1               5                  10                  15
Val Ile Met Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile
            20                  25                  30
Leu Ser Thr Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser
        35                  40                  45
Ser Ser Val Tyr Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser
    50                  55                  60
Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
65                  70                  75                  80
Val Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile
                85                  90                  95
Thr Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp
            100                 105                 110
Ser Ser Asp Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
        115                 120                 125
```

```
Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu
    130                 135                 140
Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
145                 150                 155                 160
Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
                165                 170                 175
Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser
            180                 185                 190
Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu
        195                 200                 205
Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser
    210                 215                 220
Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225                 230                 235
```

<210> 120
<211> 708
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 120
atggattttc aagtgcagat tttcagcttc ctgctaatca gtgcttcagt cattatgtcc 60
aggggacaaa ttgttctctc ccagtctcca gcaatcctgt ctacatctcc aggggagaag 120
gtcacaatga cttgcagggc cagctcaagt gtatattaca tgcactggta ccagcagaag 180
ccaggatcct cccccaaacc ctggatttat gccacatcca acctggcttc tggagtccct 240
gttcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcac cagagtggag 300
gctgaagatg ctgccactta ttactgccag cagtggagta gtgacccact cacgttcggt 360
gctgggacca agctggagct gaaacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca 420
ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 480
taccccaaag acatcaatgt caagtggaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc 540
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccctc 600
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 660
acatcaactt cacccattgt caagagcttc aacaggaatg agtgttag 708

<210> 121
<211> 445
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 121
```
Glu Val Gln Val Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr
            20                  25                  30
Phe Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
Gly Arg Leu Asp Pro Glu Asp Gly Glu Ser Asp Tyr Ala Pro Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Asp Lys Ala Ile Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Glu Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Phe Phe Pro Tyr Trp Gly
```

```
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
        115                 120                 125
Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
    130                 135                 140
Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160
Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175
Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro
        195                 200                 205
Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly
    210                 215                 220
Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile
225                 230                 235                 240
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys
                245                 250                 255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270
Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
        275                 280                 285
Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu
    290                 295                 300
Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg
305                 310                 315                 320
Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335
Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
            340                 345                 350
Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
        355                 360                 365
Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
    370                 375                 380
Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
385                 390                 395                 400
Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
                405                 410                 415
Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
            420                 425                 430
His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 122
<211> 1338
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 122
gaggttcagg tgcagcagtc tgggccagaa cttgtgaagc caggggcctc agtcaagttg 60
tcctgcacag cttctggctt caacattaaa gactacttta tacactgggt gaagcagagg 120
cctgaacagg gcctggagtg gattggaagg cttgatcctg aggatggtga aagtgattat 180

```
gccccgaagt tccaggacaa ggccattatg acagcagaca catcatccaa cacagcctat 240
cttcagctca gaagcctgac atctgaggac actgccatct attattgtga gagagaggac 300
tacgatggta cctacacctt ttttccttac tggggccaag ggactctggt cactgtctct 360
gcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaaact 420
aactccatgg tgaccctggg atgcctggtc aagggctatt tccctgagcc agtgacagtg 480
acctggaact ctggatccct gtccagcggt gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct 540
gacctctaca ctctgagcag ctcagtgact gtcccctcca gcacctggcc cagcgagacc 600
gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc 660
agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcatc 720
ttcccccaa agcccaagga tgtgctcacc attactctga ctcctaaggt cacgtgtgtt 780
gtggtagaca tcagcaagga tgatcccgag gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg 840
gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccgg gaggagcagt tcaacagcac tttccgctca 900
gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg 960
gtcaacagtg cagctttccc tgcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga 1020
ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa 1080
gtcagtctga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag 1140
tggaatgggc agccagcgga gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc 1200
tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact 1260
ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc 1320
cactctcctg gtaaatga                                              1338

<210> 123
<211> 464
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 123
Met Lys Cys Ser Trp Val Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly
 1               5                  10                  15
Val Asn Ser Glu Val Gln Val Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
            20                  25                  30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile
        35                  40                  45
Lys Asp Tyr Phe Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu
    50                  55                  60
Glu Trp Ile Gly Arg Leu Asp Pro Glu Asp Gly Glu Ser Asp Tyr Ala
65                  70                  75                  80
Pro Lys Phe Gln Asp Lys Ala Ile Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn
                85                  90                  95
Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile
            100                 105                 110
Tyr Tyr Cys Glu Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Phe Phe Pro
        115                 120                 125
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr
    130                 135                 140
Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn
145                 150                 155                 160
Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro
                165                 170                 175
Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr
            180                 185                 190
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val
        195                 200                 205
Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val
```

```
    210                 215                 220
Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg
225                 230                 235                 240
Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser
                245                 250                 255
Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu
            260                 265                 270
Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro
        275                 280                 285
Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala
    290                 295                 300
Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val
305                 310                 315                 320
Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe
                325                 330                 335
Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
            340                 345                 350
Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile
        355                 360                 365
Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys
    370                 375                 380
Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp
385                 390                 395                 400
Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp
                405                 410                 415
Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser
            420                 425                 430
Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly
        435                 440                 445
Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
    450                 455                 460
```

<210> 124
<211> 1395
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 124

```
atgaaatgca gctgggtcat cttcttcctg atggcagtgg ttacaggggt caattcagag 60
gttcaggtgc agcagtctgg gccagaactt gtgaagccag gggcctcagt caagttgtcc 120
tgcacagctt ctggcttcaa cattaaagac tactttatac actgggtgaa gcagaggcct 180
gaacagggcc tggagtggat tggaaggctt gatcctgagg atggtgaaag tgattatgcc 240
ccgaagttcc aggacaaggc cattatgaca gcagacacat catccaacac agcctatctt 300
cagctcagaa gcctgacatc tgaggacact gccatctatt attgtgagag agaggactac 360
gatggtacct acacctttt tccttactgg ggccaaggga ctctggtcac tgtctctgca 420
gccaaaacga cacccccatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac 480
tccatggtga ccctgggatg cctggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc 540
tggaactctg gatccctgtc cagcggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac 600
ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag cgagaccgtc 660
acctgcaacg ttgcccaccc ggccagcagc accaaggtgg acaagaaaat tgtgcccagg 720
gattgtggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc 780
cccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgttgtg 840
gtagacatca gcaaggatga tcccgaggtc agttcagct ggtttgtaga tgatgtggag 900
```

```
gtgcacacag ctcagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc 960
agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc 1020
aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg 1080
aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc 1140
agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtgg 1200
aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct 1260
tacttcatct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc 1320
acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctcccac 1380
tctcctggta aatga                                                   1395

<210> 125
<211> 215
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 125
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Met Ala Ala Ser Pro Gly
 1               5                  10                  15
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Thr Ile Ser Ser Asn
            20                  25                  30
His Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Ser Asp Thr Ser Pro Lys Pro Trp
        35                  40                  45
Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
65                  70                  75                  80
Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
                85                  90                  95
Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Arg Arg Ala Asp Ala
            100                 105                 110
Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser
        115                 120                 125
Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp
    130                 135                 140
Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val
145                 150                 155                 160
Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met
                165                 170                 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser
            180                 185                 190
Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys
        195                 200                 205
Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
    210                 215


<210> 126
<211> 648
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 126
gaaattgtgc tcacccagtc tccagcactc atggctgcat ctccgggggа gaaggtcacc 60
atcacctgca gtgtcagttc aactataagt tccaaccact tgcactggtt ccagcagaag 120
```

tcagacacct cccccaaacc ctggatttat ggcacatcca acctggcttc tggagtccct 180
gttcgcttca gtggcagtgg atctgggacc tcttattctc tcacaatcag cagcatggag 240
gctgaggatg ctgccactta ttactgtcaa cagtggagta gttacccact cacgttcggc 300
gctgggacca agctggagct gagacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca 360
ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 420
taccccaaag acatcaatgt caagtggaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc 480
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccctc 540
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 600
acatcaactt cacccattgt caagagcttc aacaggaatg agtgttag 648

<210> 127
<211> 237
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 127
Met Asp Phe His Val Gln Ile Phe Ser Phe Met Leu Ile Ser Val Thr
 1   5   10   15
Val Ile Leu Ser Ser Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu
            20   25   30
Met Ala Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser
        35   40   45
Ser Thr Ile Ser Ser Asn His Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Ser Asp
    50   55   60
Thr Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
65   70   75   80
Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu
                85   90   95
Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
            100   105   110
Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu
        115   120   125
Leu Arg Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser
    130   135   140
Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn
145   150   155   160
Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser
                165   170   175
Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys
            180   185   190
Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu
        195   200   205
Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser
    210   215   220
Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225   230   235

<210> 128
<211> 714
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 128

```
atggattttc atgtgcagat tttcagcttc atgctaatca gtgtcacagt cattttgtcc 60
agtggagaaa ttgtgctcac ccagtctcca gcactcatgg ctgcatctcc gggggagaag 120
gtcaccatca cctgcagtgt cagttcaact ataagttcca accacttgca ctggttccag 180
cagaagtcag acacctcccc caaaccctgg atttatggca catccaacct ggcttctgga 240
gtccctgttc gcttcagtgg cagtggatct gggacctctt attctctcac aatcagcagc 300
atggaggctg aggatgctgc cacttattac tgtcaacagt ggagtagtta cccactcacg 360
ttcggcgctg ggaccaagct ggagctgaga cgggctgatg ctgcaccaac tgtatccatc 420
ttcccaccat ccagtgagca gttaacatct ggaggtgcct cagtcgtgtg cttcttgaac 480
aacttctacc ccaaagacat caatgtcaag tggaagattg atggcagtga acgacaaaat 540
ggcgtcctga acagttggac tgatcaggac agcaaagaca gcacctacag catgagcagc 600
accctcacgt tgaccaagga cgagtatgaa cgacataaca gctatacctg tgaggccact 660
cacaagacat caacttcacc cattgtcaag agcttcaaca ggaatgagtg ttag       714

<210> 129
<211> 449
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 129
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Leu Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Asp Phe Asn Ile Lys Asp Phe
            20                  25                  30
Tyr Leu His Trp Met Arg Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Asp Trp Ile
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Thr Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ser Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe
            100                 105                 110
Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Ile Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr
        115                 120                 125
Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr
    130                 135                 140
Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu
145                 150                 155                 160
Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His
                165                 170                 175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser
            180                 185                 190
Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn
        195                 200                 205
Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro
    210                 215                 220
Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser
225                 230                 235                 240
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr
                245                 250                 255
Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp
            260                 265                 270
Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr
```

```
        275                 280                 285
Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser
    290                 295                 300
Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320
Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335
Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350
Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365
Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln
    370                 375                 380
Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met
385                 390                 395                 400
Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys
                405                 410                 415
Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu
            420                 425                 430
Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly
        435                 440                 445
Lys
```

<210> 130
<211> 1350
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 130

```
gaggttcagc tgcagcagtc tggggctgaa cttgtgaggc caggggcctt agtcaagttg 60
tcctgcacag cttctgactt caacattaaa gacttctatc tacactggat gaggcagcgg 120
cctgaacagg gcctggactg gattggaagg attgatcctg agaatggtga tactttatat 180
gacccgaagt tccaggacaa ggccactctt acaacagaca catcctccaa cacagcctac 240
ctgcagctca gcggcctgac atctgagacc actgccgtct attactgttc tagagaggcg 300
gattatttcc acgatggtac ctcctactgg tacttcgatg tctggggcgc agggaccaca 360
atcaccgtct cctcagccaa aacgacaccc ccatctgtct atccactggc ccctggatct 420
gctgcccaaa ctaactccat ggtgaccctg ggatgcctgg tcaagggcta tttccctgag 480
ccagtgacag tgacctggaa ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac cttcccagct 540
gtcctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtga ctgtcccctc cagcacctgg 600
cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc cacccggcca gcagcaccaa ggtggacaag 660
aaaattgtgc ccagggattg tggttgtaag ccttgcatat gtacagtccc agaagtatca 720
tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag gatgtgctca ccattactct gactcctaag 780
gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatcccg aggtccagtt cagctggttt 840
gtagatgatg tggaggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc 900
actttccgct cagtcagtga acttcccatc atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag 960
ttcaaatgca gggtcaacag tgcagctttc cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020
accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg 1080
gccaaggata aagtcagtct gacctgcatg ataacagact tcttccctga agacattact 1140
gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaacactca gcccatcatg 1200
gacacagatg gctcttactt catctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag 1260
gcaggaaata ctttcacctg ctctgtgtta catgagggcc tgcacaacca ccatactgag 1320
aagagcctct cccactctcc tggtaaatga                                  1350
```

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

<400> 131

```
Met Lys Cys Ser Trp Val Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly
 1               5                  10                  15
Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg
            20                  25                  30
Pro Gly Ala Leu Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Asp Phe Asn Ile
        35                  40                  45
Lys Asp Phe Tyr Leu His Trp Met Arg Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu
    50                  55                  60
Asp Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp
65                  70                  75                  80
Pro Lys Phe Gln Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn
                85                  90                  95
Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Thr Thr Ala Val
            100                 105                 110
Tyr Tyr Cys Ser Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr
        115                 120                 125
Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Ile Thr Val Ser Ser
    130                 135                 140
Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala
145                 150                 155                 160
Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
                165                 170                 175
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
            180                 185                 190
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
        195                 200                 205
Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val
    210                 215                 220
Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
225                 230                 235                 240
Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro
                245                 250                 255
Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
            260                 265                 270
Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser
        275                 280                 285
Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu
    290                 295                 300
Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
305                 310                 315                 320
Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
                325                 330                 335
Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
            340                 345                 350
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln
        355                 360                 365
Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val
```

```
    370                 375                 380
Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val
385                 390                 395                 400
Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln
                405                 410                 415
Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn
            420                 425                 430
Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
        435                 440                 445
Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
    450                 455                 460
Ser Pro Gly Lys
465
```

<210> 132
<211> 1407
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 132
atgaaatgca gctgggtcat cttcttcctg atggcagtgg ttacaggggt caattcagag 60
gttcagctgc agcagtctgg ggctgaactt gtgaggccag gggccttagt caagttgtcc 120
tgcacagctt ctgacttcaa cattaaagac ttctatctac actggatgag gcagcggcct 180
gaacagggcc tggactggat tggaaggatt gatcctgaga atggtgatac tttatatgac 240
ccgaagttcc aggacaaggc cactcttaca acagacacat cctccaacac agcctacctg 300
cagctcagcg gcctgacatc tgagaccact gccgtctatt actgttctag agaggcggat 360
tatttccacg atggtacctc ctactggtac ttcgatgtct ggggcgcagg gaccacaatc 420
accgtctcct cagccaaaac gacaccccca tctgtctatc cactggcccc tggatctgct 480
gcccaaacta actccatggt gaccctggga tgcctggtca agggctattt ccctgagcca 540
gtgacagtga cctggaactc tggatccctg tccagcggtg tgcacacctt cccagctgtc 600
ctgcagtctg acctctacac tctgagcagc tcagtgactg tcccctccag cacctggccc 660
agcgagaccg tcacctgcaa cgttgcccac ccggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa 720
attgtgccca gggattgtgg ttgtaagcct tgcatatgta cagtcccaga agtatcatct 780
gtcttcatct tccccccaaa gcccaaggat gtgctcacca ttactctgac tcctaaggtc 840
acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat gatcccgagg tccagttcag ctggtttgta 900
gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg caaccccggg aggagcagtt caacagcact 960
ttccgctcag tcagtgaact tcccatcatg caccaggact ggctcaatgg caaggagttc 1020
aaatgcaggg tcaacagtgc agctttccct gcccccatcg agaaaaccat ctccaaaacc 1080
aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac accattccac ctcccaagga gcagatggcc 1140
aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata acagacttct tccctgaaga cattactgtg 1200
gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag aactacaaga acactcagcc catcatggac 1260
acagatggct cttacttcat ctacagcaag ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggca 1320
ggaaatactt tcacctgctc tgtgttacat gagggcctgc acaaccacca tactgagaag 1380
agcctctccc actctcctgg taaatga 1407

<210> 133
<211> 214
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 133
```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ile Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1               5                  10                  15
```

```
Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
            20                  25                  30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr Asn Leu Glu Gln
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
            100                 105                 110
Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
        115                 120                 125
Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
    130                 135                 140
Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145                 150                 155                 160
Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
                165                 170                 175
Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
            180                 185                 190
Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
        195                 200                 205
Phe Asn Arg Asn Glu Cys
    210
```

<210> 134
<211> 645
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 134
gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc 60
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttacaa cctggagcaa 240
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 300
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645

<210> 135
<211> 234
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 135
Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1   5   10   15

```
Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ile Thr Ser Ser Leu Ser
            20                  25                  30
Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
        35                  40                  45
Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe
    50                  55                  60
Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser
65                  70                  75                  80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr
                85                  90                  95
Asn Leu Glu Gln Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
            100                 105                 110
Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
        115                 120                 125
Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
    130                 135                 140
Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
145                 150                 155                 160
Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
                165                 170                 175
Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
            180                 185                 190
Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
        195                 200                 205
His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
    210                 215                 220
Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225                 230
```

<210> 136
<211> 705
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 136
atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60
gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc 120
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 180
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 240
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttacaa cctggagcaa 300
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 360
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 705

<210> 137
<211> 447
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 137

```
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30
Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
            100                 105                 110
Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro
        115                 120                 125
Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
    130                 135                 140
Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
            180                 185                 190
Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala
        195                 200                 205
His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
    210                 215                 220
Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
225                 230                 235                 240
Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr
                245                 250                 255
Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
            260                 265                 270
Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
        275                 280                 285
Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
    290                 295                 300
Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
305                 310                 315                 320
Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335
Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro
            340                 345                 350
Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
        355                 360                 365
Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
    370                 375                 380
Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
385                 390                 395                 400
Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
                405                 410                 415
Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
```

```
            420                 425                 430
His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 138
<211> 1344
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 138
gaggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
tcctgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac 120
caaggaaaga ccctagagtg gataggagaa attaatccta acagtggtgg tgctggctac 180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300
tacgatgata tctacgacga ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420
caaactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcggtgtgc acaccttccc agctgtcctg 540
cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660
gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
tgtgttgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gtttgtagat 840
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgggagg agcagttcaa cagcactttc 900
cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
tgcagggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaaa 1020
ggcagaccga aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca 1200
gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
ctctcccact ctcctggtaa atga 1344

<210> 139
<211> 466
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 139
```
Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
 1               5                  10                  15
Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys
            20                  25                  30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
        35                  40                  45
Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu
    50                  55                  60
Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn
65                  70                  75                  80
Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr
                85                  90                  95
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
```

```
            100                 105                 110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr
        115                 120                 125
Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys
    130                 135                 140
Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln
145                 150                 155                 160
Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro
                165                 170                 175
Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val
            180                 185                 190
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
        195                 200                 205
Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys
    210                 215                 220
Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val
225                 230                 235                 240
Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val
                245                 250                 255
Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile
            260                 265                 270
Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp
        275                 280                 285
Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His
    290                 295                 300
Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
305                 310                 315                 320
Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
                325                 330                 335
Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu
            340                 345                 350
Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr
        355                 360                 365
Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu
    370                 375                 380
Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp
385                 390                 395                 400
Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile
                405                 410                 415
Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln
            420                 425                 430
Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His
        435                 440                 445
Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
    450                 455                 460
Gly Lys
465
```

<210> 140
<211> 1401
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 140
atgggatgga gctggacctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggctt ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagaaccaa 180
ggaaagaccc tagagtggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac 240
cagaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg 300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggctac 360
gatgatatct acgacgactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccaa 480
actaactcca tggtgaccct gggatgcctg gtcaagggct atttccctga gccagtgaca 540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag 600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtccct ccagcacctg gcccagcgag 660
accgtcacct gcaacgttgc ccacccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780
atcttccccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat 900
gtggaggtgc acacagctca gacgcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc 1020
agggtcaaca gtgcagcttt ccctgccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc 1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat 1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg 1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
tcccactctc ctggtaaatg a 1401

<210> 141
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 141
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
            20   25   30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100   105   110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115   120   125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130   135   140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

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

<210> 142
<211> 642
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 142
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctctccgcat ccgtaggcga ccgcgtaacc 60
ataacatgta gagcatctca agatatttcc aactatttga attggtacca acaaaaaccc 120
ggcaaagcac ctaaactcct catttactat acatcaagac tcctctccgg cgttccatca 180
cgattctcag gctccggctc cggcacagat ttcacactca ctatttcctc cctccaacca 240
gaagattttg caacctatta ctgtcaacaa ggcgatacac tcccatacac attcggcggc 300
ggcacaaaag ttgaaattaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt   642

<210> 143
<211> 236
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 143
```
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1               5                  10                  15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
            20                  25                  30
Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
        35                  40                  45
Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
    50                  55                  60
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val
65                  70                  75                  80
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
                85                  90                  95
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
```

```
            100                 105                 110
Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
        115                 120                 125
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
    130                 135                 140
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
145                 150                 155                 160
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
                165                 170                 175
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
            180                 185                 190
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
        195                 200                 205
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
    210                 215                 220
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225                 230                 235
```

<210> 144
<211> 708
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 144

```
atggacatga gggtccccgc tcagctcctg gggctcctgc tactctggct ccgaggtgcc 60
agatgtgaca tccagatgac ccagtctcca tcctccctct ccgcatccgt aggcgaccgc 120
gtaaccataa catgtagagc atctcaagat atttccaact atttgaattg gtaccaacaa 180
aaacccggca aagcacctaa actcctcatt tactatacat caagactcct ctccggcgtt 240
ccatcacgat tctcaggctc cggctccggc acagatttca cactcactat ttcctccctc 300
caaccagaag attttgcaac ctattactgt caacaaggcg atacactccc atacacattc 360
ggcggcggca caaaagttga aattaaacgt acggtggctg caccatctgt cttcatcttc 420
ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 480
ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac 540
tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600
ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 660
cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt              708
```

<210> 145
<211> 449
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 145

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30
```

```
Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
    210                 215                 220
Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
225                 230                 235                 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
    290                 295                 300
Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335
Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
385                 390                 395                 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445
Lys
```

<210> 146
<211> 1347
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 146
gaggtgcagc tggtgcagag cggcgccgag gtaaaaaaac caggagcaag cgttaaagtt 60
tcttgtaaag caagcggata tacatttaca gattacaaca tgcattgggt aagacaagcg 120
ccaggacaag gattggaatg gatgggcgaa attaacccta atagtggagg agcaggctac 180
aatcaaaaat tcaaagggag agttacaatg acaacagaca caagcacttc aacagcatat 240
atggaactgc gatcacttag aagcgacgat acagctgtat actattgcgc acgacttggg 300
tatgatgata tatatgatga ctggtatttc gatgtttggg gccagggaac aacagttacc 360
gtctctagtg cctccaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcgccctg ctccaggagc 420
acctccgaga gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgctctgacc agcggcgtgc acaccttccc agctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag caacttcggc 600
acccagacct acacctgcaa cgtagatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaca 660
gttgagcgca aatgttgtgt cgagtgccca ccgtgcccag caccacctgt ggcaggaccg 720
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 780
gtcacgtgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccccg aggtccagtt caactggtac 840
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccac gggaggagca gttcaacagc 900
acgttccgtg tggtcagcgt cctcaccgtt gtgcaccagg actggctgaa cggcaaggag 960
tacaagtgca aggtctccaa caaaggcctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020
accaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 1080
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctaccccag cgacatcgcc 1140
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacacc tcccatgctg 1200
gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1260
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1320
aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1347

<210> 147
<211> 468
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 147
Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
 1   5   10   15
Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
            20   25   30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
        35   40   45
Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
    50   55   60
Glu Trp Met Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn
65   70   75   80

```
Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser
                85                  90                  95
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
            100                 105                 110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr
        115                 120                 125
Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
    130                 135                 140
Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
145                 150                 155                 160
Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
                165                 170                 175
Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
            180                 185                 190
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
        195                 200                 205
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr
    210                 215                 220
Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val
225                 230                 235                 240
Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
                245                 250                 255
Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
            260                 265                 270
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
        275                 280                 285
His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
    290                 295                 300
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
305                 310                 315                 320
Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
                325                 330                 335
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
            340                 345                 350
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
        355                 360                 365
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
    370                 375                 380
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
385                 390                 395                 400
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
                405                 410                 415
Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
            420                 425                 430
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
        435                 440                 445
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
    450                 455                 460
Ser Pro Gly Lys
465
```

<210> 148
<211> 1404

<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 148
atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag 60
gtgcagctgg tgcagagcgg cgccgaggta aaaaaaccag gagcaagcgt taaagtttct 120
tgtaaagcaa gcggatatac atttacagat tacaacatgc attgggtaag acaagcgcca 180
ggacaaggat tggaatggat gggcgaaatt aaccctaata gtggaggagc aggctacaat 240
caaaaattca aagggagagt tacaatgaca acagacacaa gcacttcaac agcatatatg 300
gaactgcgat cacttagaag cgacgataca gctgtatact attgcgcacg acttgggtat 360
gatgatatat atgatgactg gtatttcgat gtttggggcc agggaacaac agttaccgtc 420
tctagtgcct ccaccaaggg cccatcggtc ttcccctgg cgccctgctc caggagcacc 480
tccgagagca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 540
gtgtcgtgga actcaggcgc tctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccagc tgtcctacag 600
tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcaa cttcggcacc 660
cagacctaca cctgcaacgt agatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagacagtt 720
gagcgcaaat gttgtgtcga gtgcccaccg tgcccagcac cacctgtggc aggaccgtca 780
gtcttcctct tccccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccggac ccctgaggtc 840
acgtgcgtgg tggtggacgt gagccacgaa gaccccgagg tccagttcaa ctggtacgtg 900
gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccacggg aggagcagtt caacagcacg 960
ttccgtgtgg tcagcgtcct caccgttgtg caccaggact ggctgaacgg caaggagtac 1020
aagtgcaagg tctccaacaa aggcctccca gcccccatcg agaaaaccat ctccaaaacc 1080
aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga ggagatgacc 1140
aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct accccagcga catcgccgtg 1200
gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacacctcc catgctggac 1260
tccgacggct ccttcttcct ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag 1320
gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag 1380
agcctctccc tgtctccggg taaa 1404

<210> 149
<211> 214
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 149
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
            20   25   30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Leu Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Phe Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65   70   75   80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg Arg Ala Asp Ala Ala
            100   105   110
Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
        115   120   125
Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
    130   135   140
Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu

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

<210> 150
<211> 645
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 150
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60
atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtttca gcagaaacca 120
gatggaactc ttaaactcct gatcttctac acatcaagat tacactcagg agttccatca 180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 240
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcgggggg 300
gggaccaagc tggaaataag acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag   645

<210> 151
<211> 234
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 151
```
Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1               5                  10                  15
Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
            20                  25                  30
Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
        35                  40                  45
Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Leu
    50                  55                  60
Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser
65                  70                  75                  80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
                85                  90                  95
Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
            100                 105                 110
Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg Arg
        115                 120                 125
Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
    130                 135                 140
Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
```

```
145                 150                 155                 160
Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
                165                 170                 175
Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
            180                 185                 190
Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
        195                 200                 205
His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
    210                 215                 220
Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225                 230
```

<210> 152
<211> 705
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 152

```
atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 120
atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtttca gcagaaacca 180
gatggaactc ttaaactcct gatcttctac acatcaagat tacactcagg agttccatca 240
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 300
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcgggggg 360
gggaccaagc tggaaataag acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag                  705
```

<210> 153
<211> 447
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 153

```
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30
Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Val Tyr Asp Gly Ser Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
            100                 105                 110
Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro
        115                 120                 125
```

```
Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
    130                 135                 140
Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
            180                 185                 190
Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala
        195                 200                 205
His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
    210                 215                 220
Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
225                 230                 235                 240
Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr
                245                 250                 255
Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
            260                 265                 270
Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
        275                 280                 285
Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
    290                 295                 300
Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
305                 310                 315                 320
Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335
Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro
            340                 345                 350
Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
        355                 360                 365
Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
    370                 375                 380
Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
385                 390                 395                 400
Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
                405                 410                 415
Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
            420                 425                 430
His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 154
<211> 1344
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 154
gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactgggt gaaacagaac 120
caaggaaaga gcctagagtg gataggagaa attaatccta acagtggtgg tagtggctac 180
aaccaaaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcttccag cacagcctac 240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattggtc 300
tacgatggca gctacgagga ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360

```
gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420
caaactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcggtgtgc acaccttccc agctgtcctg 540
cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660
gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
tgtgttgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gtttgtagat 840
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgggagg agcagttcaa cagcactttc 900
cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
tgcagggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaaa 1020
ggcagaccga aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca 1200
gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
ctctcccact ctcctggtaa atga                                       1344

<210> 155
<211> 466
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 155
Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
 1               5                  10                  15
Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys
            20                  25                  30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
        35                  40                  45
Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu
    50                  55                  60
Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn
65                  70                  75                  80
Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
                85                  90                  95
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
            100                 105                 110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Val Tyr Asp Gly Ser Tyr Glu Asp Trp Tyr
        115                 120                 125
Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys
    130                 135                 140
Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln
145                 150                 155                 160
Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro
                165                 170                 175
Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val
            180                 185                 190
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
        195                 200                 205
Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys
    210                 215                 220
Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val
225                 230                 235                 240
```

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

<210> 156
<211> 1401
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 156

```
atgggatgga gctggacctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
gtccagctgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggctt ctggatacac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa acagaaccaa 180
ggaaagagcc tagagtggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtag tggctacaac 240
caaaagttca aaggcaaggc cacattgact gtagacaagt cttccagcac agcctacatg 300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attggtctac 360
gatggcagct acgaggactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccaa 480
actaactcca tggtgaccct gggatgcctg gtcaagggct atttccctga gccagtgaca 540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag 600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtccctt ccagcacctg gcccagcgag 660
accgtcacct gcaacgttgc ccacccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780
atcttccccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat 900
gtggaggtgc acacagctca gacgcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
```

tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc 1020
agggtcaaca gtgcagcttt ccctgccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc 1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat 1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg 1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
tcccactctc ctggtaaatg a 1401

<210> 157
<211> 214
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 157
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Cys Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Thr Asn Tyr
            20   25   30
Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65   70   75   80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
            100   105   110
Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
        115   120   125
Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
    130   135   140
Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145   150   155   160
Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
                165   170   175
Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
            180   185   190
Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
        195   200   205
Phe Asn Arg Asn Glu Cys
    210

<210> 158
<211> 642
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 158
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60
atctgttgca gggcaagtca ggtcattacc aattatttat actggtatca gcagaaacca 120
gatggaactt ttaaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca 180

```
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggaacag 240
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg 300
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt                     642

<210> 159
<211> 234
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 159
Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1               5                  10                  15
Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
            20                  25                  30
Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Cys Cys Arg Ala Ser Gln Val
        35                  40                  45
Ile Thr Asn Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe
    50                  55                  60
Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser
65                  70                  75                  80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
                85                  90                  95
Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
            100                 105                 110
Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
        115                 120                 125
Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
    130                 135                 140
Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
145                 150                 155                 160
Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
                165                 170                 175
Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
            180                 185                 190
Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
        195                 200                 205
His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
    210                 215                 220
Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225                 230


<210> 160
<211> 702
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 160
atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60
```

```
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 120
atctgttgca gggcaagtca ggtcattacc aattatttat actggtatca gcagaaacca 180
gatggaactt ttaaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca 240
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggaacag 300
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg 360
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt                    702

<210> 161
<211> 447
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 161
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30
Asn Met His Trp Met Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Gln Phe
    50                  55                  60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Arg Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Gly Tyr Val Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
            100                 105                 110
Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro
        115                 120                 125
Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
    130                 135                 140
Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
            180                 185                 190
Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala
        195                 200                 205
His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
    210                 215                 220
Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
225                 230                 235                 240
Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr
                245                 250                 255
Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
            260                 265                 270
Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
        275                 280                 285
```

```
Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
    290                 295                 300
Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
305                 310                 315                 320
Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335
Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro
            340                 345                 350
Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
        355                 360                 365
Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
    370                 375                 380
Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
385                 390                 395                 400
Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
                405                 410                 415
Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
            420                 425                 430
His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 162
<211> 1341
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 162

```
gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactggat gaagcagaac 120
caaggaaaga gcctagaatg gataggagaa attaatccta acagtggtgg tgctggctac 180
aaccagcagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag gacagcctac 240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300
tacgttggta attacgagga ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420
caaactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcggtgtgc acaccttccc agctgtcctg 540
cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660
gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
tgtgttgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gtttgtagat 840
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgggagg agcagttcaa cagcactttc 900
cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
tgcagggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaaa 1020
ggcagaccga aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca 1200
gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
ctctcccact ctcctggtaa a                                          1341
```

<210> 163
<211> 466

<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 163

```
Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
 1               5                  10                  15
Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys
            20                  25                  30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
        35                  40                  45
Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Met Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu
    50                  55                  60
Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn
65                  70                  75                  80
Gln Gln Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Arg
                85                  90                  95
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
            100                 105                 110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Val Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr
        115                 120                 125
Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys
    130                 135                 140
Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln
145                 150                 155                 160
Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro
                165                 170                 175
Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val
            180                 185                 190
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
        195                 200                 205
Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys
    210                 215                 220
Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val
225                 230                 235                 240
Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val
                245                 250                 255
Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile
            260                 265                 270
Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp
        275                 280                 285
Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His
    290                 295                 300
Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
305                 310                 315                 320
Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
                325                 330                 335
Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu
            340                 345                 350
Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr
        355                 360                 365
Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu
    370                 375                 380
Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp
385                 390                 395                 400
```

```
Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile
                405                 410                 415
Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln
            420                 425                 430
Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His
        435                 440                 445
Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
    450                 455                 460
Gly Lys
465
```

<210> 164
<211> 1398
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 164

```
atgggatgga gctggacctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
gtccagctgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggctt ctggatacac attcactgac tacaacatgc actggatgaa gcagaaccaa 180
ggaaagagcc tagaatggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac 240
cagcagttca aaggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaggac agcctacatg 300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggctac 360
gttggtaatt acgaggactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccaa 480
actaactcca tggtgaccct gggatgcctg gtcaagggct atttccctga gccagtgaca 540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag 600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtccct ccagcacctg gcccagcgag 660
accgtcacct gcaacgttgc ccacccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780
atcttccccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat 900
gtggaggtgc acacagctca gacgcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc 1020
agggtcaaca gtgcagcttt ccctgccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc 1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat 1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg 1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
tcccactctc ctggtaaa                                              1398
```

<210> 165
<211> 214
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 165

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

```
        35                  40                  45
Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr Asn Leu Glu Gln
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
            100                 105                 110
Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
        115                 120                 125
Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
    130                 135                 140
Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145                 150                 155                 160
Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
                165                 170                 175
Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
            180                 185                 190
Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
        195                 200                 205
Phe Asn Arg Asn Glu Cys
    210
```

<210> 166
<211> 645
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 166
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc 60
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttacaa cctggagcaa 240
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 300
gggaccaaac tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645

<210> 167
<211> 234
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 167
```
Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1               5                  10                  15
Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
            20                  25                  30
Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
```

```
        35                  40                  45
Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe
    50                  55                  60
Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser
65                  70                  75                  80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr
                85                  90                  95
Asn Leu Glu Gln Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
            100                 105                 110
Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
        115                 120                 125
Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
    130                 135                 140
Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
145                 150                 155                 160
Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
                165                 170                 175
Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
            180                 185                 190
Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
        195                 200                 205
His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
    210                 215                 220
Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225                 230
```

<210> 168
<211> 705
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 168
atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc 120
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 180
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 240
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttacaa cctggagcaa 300
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 360
gggaccaaac tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 705

<210> 169
<211> 447
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 169
```
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
```

```
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30
Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu Asp Trp Ile
        35                  40                  45
Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
            100                 105                 110
Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro
        115                 120                 125
Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
    130                 135                 140
Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
            180                 185                 190
Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala
        195                 200                 205
His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
    210                 215                 220
Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
225                 230                 235                 240
Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr
                245                 250                 255
Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
            260                 265                 270
Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
        275                 280                 285
Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
    290                 295                 300
Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
305                 310                 315                 320
Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335
Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro
            340                 345                 350
Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
        355                 360                 365
Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
    370                 375                 380
Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
385                 390                 395                 400
Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
                405                 410                 415
Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
            420                 425                 430
His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 170
<211> 1344
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 170
gaggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
tcctgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac 120
caaggaaaga ccctagactg gataggagaa attaatccta acagtggtgg tgctggctac 180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300
tacgatgata tctacgacga ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420
caaactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcggtgtgc acaccttccc agctgtcctg 540
cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660
gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
tgtgttgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gtttgtagat 840
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgggagg agcagttcaa cagcactttc 900
cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
tgcagggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaaa 1020
ggcagaccga aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca 1200
gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
ctctcccact ctcctggtaa atga 1344

<210> 171
<211> 466
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 171
Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
 1   5   10   15
Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys
            20   25   30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
        35   40   45
Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu
    50   55   60
Asp Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn
65   70   75   80
Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr
                85   90   95
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
            100   105   110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr
        115   120   125

```
Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys
    130                 135                 140
Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln
145                 150                 155                 160
Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro
                165                 170                 175
Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val
            180                 185                 190
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
        195                 200                 205
Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys
    210                 215                 220
Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val
225                 230                 235                 240
Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val
                245                 250                 255
Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile
            260                 265                 270
Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp
        275                 280                 285
Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His
    290                 295                 300
Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
305                 310                 315                 320
Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
                325                 330                 335
Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu
            340                 345                 350
Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr
        355                 360                 365
Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu
    370                 375                 380
Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp
385                 390                 395                 400
Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile
                405                 410                 415
Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln
            420                 425                 430
Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His
        435                 440                 445
Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
    450                 455                 460
Gly Lys
465
```

<210> 172
<211> 1401
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 172
atgggatgga gctggacctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120

```
tgcaaggctt ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagaaccaa 180
ggaaagaccc tagactggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac 240
cagaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg 300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggctac 360
gatgatatct acgacgactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccaa 480
actaactcca tggtgaccct gggatgcctg gtcaagggct atttccctga gccagtgaca 540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag 600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gcccagcgag 660
accgtcacct gcaacgttgc ccacccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780
atcttccccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat 900
gtggaggtgc acacagctca gacgcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc 1020
agggtcaaca gtgcagcttt ccctgccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc 1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat 1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg 1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
tcccactctc ctggtaaatg a                                          1401

<210> 173
<211> 214
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 173
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ile Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
            20                  25                  30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr Asn Leu Glu Gln
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
            100                 105                 110
Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
        115                 120                 125
Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
    130                 135                 140
Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145                 150                 155                 160
Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
                165                 170                 175
Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
            180                 185                 190
Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
```

```
        195                 200                 205
Phe Asn Arg Asn Glu Cys
    210
```

<210> 174
<211> 642
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 174
gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc 60
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tattttcagg agtcccatca 180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttacaa cctggagcaa 240
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 300
gggaccaagg tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt   642

<210> 175
<211> 234
<212> PRT
<213> Mus musculus

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

```
        195                 200                 205
His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
    210                 215                 220
Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225                 230
```

<210> 176
<211> 702
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 176
atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60
gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc 120
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa attggtatca gcagaaacca 180
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tattttcagg agtcccatca 240
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttacaa cctggagcaa 300
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 360
gggaccaagg tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt   702

<210> 177
<211> 450
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 177
```
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Thr
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30
Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Gln Gly Lys Thr Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Lys Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
            100                 105                 110
Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala
        115                 120                 125
Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser
    130                 135                 140
Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Asp Val His Thr Phe
                165                 170                 175
```

```
Pro Ala Leu Leu Gln Ser Gly Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
            180                 185                 190
Val Thr Thr Trp Pro Ser Gln Thr Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro
        195                 200                 205
Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Ser Pro
    210                 215                 220
Thr His Lys Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp
            260                 265                 270
Asp Pro Asp Val His Val Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His
        275                 280                 285
Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Ile Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Pro Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp
    370                 375                 380
Thr Asn Asn Gly Gln Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu
                405                 410                 415
Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His
            420                 425                 430
Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 178
<211> 1350
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 178
gaggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctgggacttc agtgaagatg 60
tcctgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagacc 120
caaggaaaga ccctagagtg gataggagaa attaatccta acagtggtgg tgctggctac 180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aaaattgggc 300
tacgatgata tctacgacga ctggtatttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag ccaaaacaac agccccatcg gtctatccac tggcccctgt gtgtggagat 420
acaactggct cctcggtgac tctaggatgc ctggtcaagg gttatttccc tgagccagtg 480
accttgacct ggaactctgg atccctgtcc agtgatgtgc acaccttccc agctctcctg 540
cagtctggcc tctacaccct cagcagctca gtgactgtaa ccacctggcc cagccagacc 600

```
atcacctgca atgtggccca cccggcaagc agcaccaaag tggacaagaa aattgagccc 660
agagggtccc caacacataa accctgtcct ccatgcccag ctcctaacct cttgggtgga 720
ccatccgtct tcatcttccc tccaaagatc aaggatgtac tcatgatctc cctgagcccc 780
atggtcacgt gtgtggtggt ggatgtgagc gaggatgacc cagatgtcca tgtcagctgg 840
ttcgtgaaca acgtggaagt acacacagct cagacacaaa cccatagaga ggattacaac 900
agtactatcc gggtggtcag tgccctcccc atccagcacc aggactggat gagtggcaag 960
gagttcaaat gcaaggtcaa caacaaagcc ctcccagcgc ccatcgagag aaccatctca 1020
aaacccaaag ggccagtaag agctccacag gtatatgtct tgcctccacc agaagaagag 1080
atgactaaga aacaggtcac tctgacctgc atgatcacag acttcatgcc tgaagacatt 1140
tacgtggagt ggaccaacaa cgggcaaaca gagctaaact acaagaacac tgaaccagtc 1200
ctggactctg atggttctta cttcatgtac agcaagctga gagtggaaaa gaagaactgg 1260
gtggaaagaa atagctactc ctgttcagtg gtccacgagg gtctgcacaa tcaccacacg 1320
actaagagct tctcccggac tccgggtaaa                                  1350

<210> 179
<211> 469
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 179
Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
 1               5                  10                  15
Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys
            20                  25                  30
Pro Gly Thr Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
        35                  40                  45
Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Gln Gly Lys Thr Leu
    50                  55                  60
Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn
65                  70                  75                  80
Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr
                85                  90                  95
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
            100                 105                 110
Tyr Tyr Cys Ala Lys Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr
        115                 120                 125
Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys
    130                 135                 140
Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr
145                 150                 155                 160
Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro
                165                 170                 175
Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Asp Val
            180                 185                 190
His Thr Phe Pro Ala Leu Leu Gln Ser Gly Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
        195                 200                 205
Ser Val Thr Val Thr Thr Trp Pro Ser Gln Thr Ile Thr Cys Asn Val
    210                 215                 220
Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg
225                 230                 235                 240
Gly Ser Pro Thr His Lys Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Asn Leu
                245                 250                 255
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val
            260                 265                 270
```

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

<210> 180
<211> 1407
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 180

```
atgggatgga gctggacctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg ggacttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggctt ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagacccaa 180
ggaaagaccc tagagtggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac 240
cagaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg 300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaaa attgggctac 360
gatgatatct acgacgactg gtatttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
tcctcagcca aaacaacagc cccatcggtc tatccactgg cccctgtgtg tggagataca 480
actggctcct cggtgactct aggatgcctg gtcaagggtt atttccctga gccagtgacc 540
ttgacctgga actctggatc cctgtccagt gatgtgcaca ccttcccagc tctcctgcag 600
tctggcctct acaccctcag cagctcagtg actgtaacca cctggcccag ccagaccatc 660
acctgcaatg tggcccaccc ggcaagcagc accaaagtgg acaagaaaat tgagcccaga 720
gggtccccaa cacataaacc ctgtcctcca tgcccagctc ctaacctctt gggtggacca 780
tccgtcttca tcttccctcc aaagatcaag gatgtactca tgatctccct gagccccatg 840
gtcacgtgtg tggtggtgga tgtgagcgag gatgacccag atgtccatgt cagctggttc 900
gtgaacaacg tggaagtaca cacagctcag acacaaaccc atagagagga ttacaacagt 960
actatccggg tggtcagtgc cctccccatc cagcaccagg actggatgag tggcaaggag 1020
ttcaaatgca aggtcaacaa caaagccctc ccagcgccca tcgagagaac catctcaaaa 1080
cccaaagggc cagtaagagc tccacaggta tatgtcttgc ctccaccaga agaagagatg 1140
actaagaaac aggtcactct gacctgcatg atcacagact tcatgcctga agacatttac 1200
```

gtggagtgga ccaacaacgg gcaaacagag ctaaactaca agaacactga accagtcctg 1260
gactctgatg gttcttactt catgtacagc aagctgagag tggaaaagaa gaactgggtg 1320
gaaagaaata gctactcctg ttcagtggtc cacgagggtc tgcacaatca ccacacgact 1380
aagagcttct cccggactcc gggtaaa 1407

<210> 181
<211> 214
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 181
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
            20   25   30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr Asn Leu Glu Gln
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
            100   105   110
Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Leu Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
        115   120   125
Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
    130   135   140
Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145   150   155   160
Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
                165   170   175
Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
            180   185   190
Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
        195   200   205
Phe Asn Arg Asn Glu Cys
    210

<210> 182
<211> 645
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 182
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc 60
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttacaa cctggagcaa 240
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 300
gggaccaaac tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacta 360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420

cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645

<210> 183
<211> 234
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 183
Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1   5   10   15
Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
            20   25   30
Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
        35   40   45
Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe
    50   55   60
Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser
65   70   75   80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr
                85   90   95
Asn Leu Glu Gln Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
            100   105   110
Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
        115   120   125
Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Leu Ser Ser Glu Gln
    130   135   140
Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
145   150   155   160
Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
                165   170   175
Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
            180   185   190
Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
        195   200   205
His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
    210   215   220
Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225   230

<210> 184
<211> 705
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 184
atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc 120
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 180
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 240
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttacaa cctggagcaa 300

gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 360
gggaccaaac tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacta 420
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 705

<210> 185
<211> 447
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 185
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
 1   5   10   15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
            20   25   30
Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu Glu Trp Ile
        35   40   45
Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
    50   55   60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
            100   105   110
Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro
        115   120   125
Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
    130   135   140
Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145   150   155   160
Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
                165   170   175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
            180   185   190
Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala
        195   200   205
His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
    210   215   220
Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
225   230   235   240
Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr
                245   250   255
Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
            260   265   270
Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
        275   280   285
Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
    290   295   300
Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
305   310   315   320

```
Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335
Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro
            340                 345                 350
Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
        355                 360                 365
Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
    370                 375                 380
Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
385                 390                 395                 400
Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
                405                 410                 415
Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
            420                 425                 430
His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 186
<211> 1344
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 186

```
gaggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
tcctgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac 120
caaggaaaga ccctagaatg gataggagaa attaatccta acagtggtgg tgctggctac 180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300
tacgatgata tctacgacga ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420
caaactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcggtgtgc acaccttccc agctgtcctg 540
cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660
gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
tgtgttgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gtttgtagat 840
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgggagg agcagttcaa cagcactttc 900
cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
tgcagggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaaa 1020
ggcagaccga aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca 1200
gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
ctctcccact ctcctggtaa atga                                       1344
```

<210> 187
<211> 466
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 187

```
Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
 1               5                  10                  15
Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys
            20                  25                  30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
        35                  40                  45
Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu
    50                  55                  60
Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn
65                  70                  75                  80
Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr
                85                  90                  95
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
            100                 105                 110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr
        115                 120                 125
Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys
    130                 135                 140
Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln
145                 150                 155                 160
Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro
                165                 170                 175
Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val
            180                 185                 190
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
        195                 200                 205
Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys
    210                 215                 220
Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val
225                 230                 235                 240
Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val
                245                 250                 255
Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile
            260                 265                 270
Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp
        275                 280                 285
Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His
    290                 295                 300
Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
305                 310                 315                 320
Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
                325                 330                 335
Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu
            340                 345                 350
Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr
        355                 360                 365
Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu
    370                 375                 380
Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp
385                 390                 395                 400
Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile
                405                 410                 415
Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln
            420                 425                 430
```

```
Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His
        435                 440                 445
Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
    450                 455                 460
Gly Lys
465
```

<210> 188
<211> 1401
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 188

```
atgggatgga gctggacctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggctt ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagaaccaa 180
ggaaagaccc tagaatggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac 240
cagaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg 300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggctac 360
gatgatatct acgacgactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccaa 480
actaactcca tggtgaccct gggatgcctg gtcaagggct atttccctga gccagtgaca 540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag 600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gcccagcgag 660
accgtcacct gcaacgttgc ccacccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780
atcttccccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat 900
gtggaggtgc acacagctca gacgcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc 1020
agggtcaaca gtgcagcttt ccctgccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc 1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat 1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg 1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
tcccactctc ctggtaaatg a                                          1401
```

<210> 189
<211> 213
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 189

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

```
65                  70                  75                  80
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro
            100                 105                 110
Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly
        115                 120                 125
Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn
    130                 135                 140
Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn
145                 150                 155                 160
Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
            180                 185                 190
Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Asn Glu Cys
    210
```

<210> 190
<211> 642
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 190
caaattgttc tctcccagtc tccagcattc ctgtctgtat ctccagggga taaggtcaca 60
atgacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtttcagca gaagccagga 120
tcctccccca gatcctggat ttatgccaca tccaacctgg cttctggagt ccctggtcgc 180
ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacaa tcagcagagt ggaggctgag 240
gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtgacc cactcacgtt cggtgctggg 300
accaagctgg agctgaaacg ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc 360
agtgagcagt taacatctgg aggtgcctca gtcgtgtgct tcttgaacaa cttctacccc 420
aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggcagtgaac gacaaaatgg cgtcctgaac 480
agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg 540
accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg aggccactca caagacatca 600
acttcaccca ttgtcaagag cttcaacagg aatgagtgtt ag   642

<210> 191
<211> 235
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 191
```
Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
 1               5                  10                  15
Val Ile Met Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Phe
            20                  25                  30
Leu Ser Val Ser Pro Gly Asp Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser
        35                  40                  45
Ser Ser Ile Ser Tyr Ile His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser
    50                  55                  60
Pro Arg Ser Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
```

```
65                  70                  75                  80
Gly Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile
                85                  90                  95
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp
            100                 105                 110
Ser Ser Asp Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
        115                 120                 125
Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu
    130                 135                 140
Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
145                 150                 155                 160
Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
                165                 170                 175
Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser
            180                 185                 190
Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu
        195                 200                 205
Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser
    210                 215                 220
Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225                 230                 235
```

<210> 192
<211> 708
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 192
atggattttc aagtgcagat tttcagcttc ctgctaatca gtgcttcagt cataatgtcc 60
agaggacaaa ttgttctctc ccagtctcca gcattcctgt ctgtatctcc aggggataag 120
gtcacaatga cttgcagggc cagctcaagt ataagttaca tacactggtt tcagcagaag 180
ccaggatcct cccccagatc ctggatttat gccacatcca acctggcttc tggagtccct 240
ggtcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagagtggag 300
gctgaggatg ctgccactta ttactgccag cagtggagta gtgacccact cacgttcggt 360
gctgggacca agctggagct gaaacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca 420
ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 480
taccccaaag acatcaatgt caagtggaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc 540
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccctc 600
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 660
acatcaactt cacccattgt caagagcttc aacaggaatg agtgttag 708

<210> 193
<211> 445
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 193
```
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Asp Leu Val Gln Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Ile Lys Asp Tyr
            20                  25                  30
Tyr Ile His Trp Met Lys Gln Arg Pro Asp Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
```

```
Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe
    50                  55                  60
Pro Gly Lys Ala Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Leu Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Gly Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
        115                 120                 125
Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
    130                 135                 140
Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160
Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175
Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro
        195                 200                 205
Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly
    210                 215                 220
Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile
225                 230                 235                 240
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys
                245                 250                 255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270
Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
        275                 280                 285
Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu
    290                 295                 300
Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg
305                 310                 315                 320
Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335
Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
            340                 345                 350
Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
        355                 360                 365
Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
    370                 375                 380
Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
385                 390                 395                 400
Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
                405                 410                 415
Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
            420                 425                 430
His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 194
<211> 1338

<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 194
gaagttcagc tgcaacagtc tggggcagac cttgtgcagc caggggcctc agtcaaggtg 60
tcctgcacag cttctggctt cgacattaag gactactata tacactggat gaaacagagg 120
cctgaccagg gcctggagtg gattggaagg gttgatcctg acaatggtga gactgaattt 180
gccccgaagt tcccgggcaa ggccactttt acaacagaca catcctccaa cacagcctac 240
ctacaactca gaggcctgac atctgaggac actgccatct attactgtgg gagagaagac 300
tacgatggta cctacacctg gtttccttat tggggccaag ggactctggt cactgtctct 360
gcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaaact 420
aactccatgg tgaccctggg atgcctggtc aagggctatt tccctgagcc agtgacagtg 480
acctggaact ctggatccct gtccagcggt gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct 540
gacctctaca ctctgagcag ctcagtgact gtcccctcca gcacctggcc cagcgagacc 600
gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc 660
agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcatc 720
ttcccccaa agcccaagga tgtgctcacc attactctga ctcctaaggt cacgtgtgtt 780
gtggtagaca tcagcaagga tgatcccgag gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg 840
gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccgg gaggagcagt tcaacagcac tttccgctca 900
gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg 960
gtcaacagtg cagctttccc tgcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga 1020
ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa 1080
gtcagtctga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag 1140
tggaatgggc agccagcgga gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc 1200
tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact 1260
ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc 1320
cactctcctg gtaaatga 1338

<210> 195
<211> 464
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 195
Met Lys Cys Ser Trp Val Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly
 1   5   10   15
Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Asp Leu Val Gln
            20   25   30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Ile
        35   40   45
Lys Asp Tyr Tyr Ile His Trp Met Lys Gln Arg Pro Asp Gln Gly Leu
    50   55   60
Glu Trp Ile Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala
65   70   75   80
Pro Lys Phe Pro Gly Lys Ala Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn
                85   90   95
Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile
            100   105   110
Tyr Tyr Cys Gly Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro
        115   120   125
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr
    130   135   140
Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn
145   150   155   160

```
Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro
                165                 170                 175
Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr
            180                 185                 190
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val
        195                 200                 205
Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val
    210                 215                 220
Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg
225                 230                 235                 240
Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser
                245                 250                 255
Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu
            260                 265                 270
Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro
        275                 280                 285
Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala
    290                 295                 300
Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val
305                 310                 315                 320
Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe
                325                 330                 335
Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
            340                 345                 350
Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile
        355                 360                 365
Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys
    370                 375                 380
Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp
385                 390                 395                 400
Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp
                405                 410                 415
Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser
            420                 425                 430
Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly
        435                 440                 445
Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
    450                 455                 460


<210> 196
<211> 1395
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 196
atgaaatgca gctgggtcat cttcttcctg atggcagtgg ttacaggggt caattcagaa 60
gttcagctgc aacagtctgg ggcagacctt gtgcagccag gggcctcagt caaggtgtcc 120
tgcacagctt ctggcttcga cattaaggac tactatatac actggatgaa acagaggcct 180
gaccagggcc tggagtggat tggaagggtt gatcctgaca atggtgagac tgaatttgcc 240
ccgaagttcc cgggcaaggc cacttttaca acagacacat cctccaacac agcctaccta 300
caactcagag gcctgacatc tgaggacact gccatctatt actgtgggag agaagactac 360
gatggtacct acacctggtt tccttattgg ggccaaggga ctctggtcac tgtctctgca 420
gccaaaacga cacccccatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac 480
```

```
tccatggtga ccctgggatg cctggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc 540
tggaactctg gatccctgtc cagcggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac 600
ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag cgagaccgtc 660
acctgcaacg ttgcccaccc ggccagcagc accaaggtgg acaagaaaat tgtgcccagg 720
gattgtggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc 780
cccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgttgtg 840
gtagacatca gcaaggatga tcccgaggtc cagttcagct ggtttgtaga tgatgtggag 900
gtgcacacag ctcagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc 960
agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc 1020
aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg 1080
aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc 1140
agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtgg 1200
aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct 1260
tacttcatct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc 1320
acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctcccac 1380
tctcctggta aatga                                                  1395
```

<210> 197
<211> 214
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 197

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

<210> 198

<211> 645
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 198
gatctccaga tgacacagac tacttcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60
atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120
gatggaactg ttaagctcct gatcttctac acatcaacat tacagtcagg agtcccatcg 180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacaaat tattctctca ccattaccaa cctggagcaa 240
gatgatgctg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg 300
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645

<210> 199
<211> 234
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 199
Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1   5   10   15
Gly Ser Arg Cys Asp Leu Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
            20   25   30
Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
        35   40   45
Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val
    50   55   60
Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
65   70   75   80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asn Tyr Ser Leu Thr Ile Thr
                85   90   95
Asn Leu Glu Gln Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
            100   105   110
Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
        115   120   125
Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
    130   135   140
Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
145   150   155   160
Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
                165   170   175
Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
            180   185   190
Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
        195   200   205
His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
    210   215   220
Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225   230

<210> 200
<211> 705
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 200
atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgctct gttttcaagg ttccagatgt 60
gatctccaga tgacacagac tacttcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 120
atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 180
gatggaactg ttaagctcct gatcttctac acatcaacat tacagtcagg agtcccatcg 240
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacaaat tattctctca ccattaccaa cctggagcaa 300
gatgatgctg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg 360
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 705

<210> 201
<211> 447
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 201
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
 1   5   10   15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
            20   25   30
Asn Met His Trp Met Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
        35   40   45
Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
    50   55   60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Leu Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
            100   105   110
Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro
        115   120   125
Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
    130   135   140
Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145   150   155   160
Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
                165   170   175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
            180   185   190
Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala
        195   200   205
His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
    210   215   220

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

<210> 202
<211> 1344
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 202

```
gaggtccagt tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactggat gaagcagaac 120
caaggaaaga gcctagagtg gataggagag attaatccta acagtggtgg ttctggttac 180
aaccagaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300
tactatggta actacgagga ctggtatttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360
gtctcctctg ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420
caaactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcggtgtgc acaccttccc agctgtcctg 540
cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660
gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
tgtgttgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gtttgtagat 840
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgggagg agcagttcaa cagcactttc 900
cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
tgcagggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaaa 1020
ggcagaccga aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
```

gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca 1200
gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
ctctcccact ctcctggtaa atga 1344

<210> 203
<211> 466
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 203
Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ser Gly
 1   5   10   15
Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys
            20   25   30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
        35   40   45
Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Met Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu
    50   55   60
Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn
65   70   75   80
Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
                85   90   95
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
            100   105   110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr
        115   120   125
Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys
    130   135   140
Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln
145   150   155   160
Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro
                165   170   175
Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val
            180   185   190
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
        195   200   205
Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys
    210   215   220
Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val
225   230   235   240
Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val
                245   250   255
Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile
            260   265   270
Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp
        275   280   285
Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His
    290   295   300
Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
305   310   315   320
Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
                325   330   335

```
Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu
            340                 345                 350
Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr
        355                 360                 365
Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu
    370                 375                 380
Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp
385                 390                 395                 400
Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile
                405                 410                 415
Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln
            420                 425                 430
Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His
        435                 440                 445
Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
    450                 455                 460
Gly Lys
465
```

<210> 204
<211> 1401
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 204

```
atgggatgga gctggacctt tctcttcctc ctgtcaggaa cttcgggtgt cctctctgag 60
gtccagttgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggctt ctggatacac attcactgac tacaacatgc actggatgaa gcagaaccaa 180
ggaaagagcc tagagtggat aggagagatt aatcctaaca gtggtggttc tggttacaac 240
cagaagttca aaggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccagcac agcctacatg 300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggctac 360
tatggtaact acgaggactg gtatttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
tcctctgcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccaa 480
actaactcca tggtgaccct gggatgcctg gtcaagggct atttccctga gccagtgaca 540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag 600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtccct ccagcacctg gcccagcgag 660
accgtcacct gcaacgttgc ccacccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780
atcttccccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat 900
gtggaggtgc acacagctca gacgcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc 1020
agggtcaaca gtgcagcttt ccctgccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc 1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat 1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg 1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
tcccactctc ctggtaaatg a                                          1401
```

<210> 205
<211> 215
<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 205

```
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
 1               5                  10                  15
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser
            20                  25                  30
Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
        35                  40                  45
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu
65                  70                  75                  80
Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Phe Phe Pro
                85                  90                  95
Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala
            100                 105                 110
Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser
        115                 120                 125
Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp
    130                 135                 140
Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val
145                 150                 155                 160
Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met
                165                 170                 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser
            180                 185                 190
Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys
        195                 200                 205
Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
    210                 215
```

<210> 206
<211> 645
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 206

```
cagattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60
atgacctgca gggccagctc aagtgtaact tccagttact tgaactggta ccagcagaag 120
ccaggatctt cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc aggagtccca 180
gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagtgtggag 240
gctgaggatg ctgccactta ttactgccag cagtatgatt ttttcccatc gacgttcggt 300
ggaggcacca agctggaaat caagcgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca 360
ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 420
taccccaaag acatcaatgt caagtggaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc 480
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccctc 540
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 600
acatcaactt cacccatcgt caagagcttc aacaggaatg agtgt                  645
```

<210> 207
<211> 237
<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 207

```
Met Asp Ser Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Leu
 1               5                  10                  15
Val Lys Met Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile
            20                  25                  30
Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser
        35                  40                  45
Ser Ser Val Thr Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
    50                  55                  60
Ser Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
65                  70                  75                  80
Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu
                85                  90                  95
Thr Ile Ser Ser Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
            100                 105                 110
Gln Tyr Asp Phe Phe Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
        115                 120                 125
Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser
    130                 135                 140
Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn
145                 150                 155                 160
Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser
                165                 170                 175
Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys
            180                 185                 190
Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu
        195                 200                 205
Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser
    210                 215                 220
Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225                 230                 235
```

<210> 208
<211> 711
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 208

```
atggattctc aagtgcagat tttcagcttc cttctaatca gtgccttagt caaaatgtcc 60
agaggacaga ttgttctcac ccagtctcca gcaatcatgt ctgcatctcc aggggagaag 120
gtcaccatga cctgcagggc cagctcaagt gtaacttcca gttacttgaa ctggtaccag 180
cagaagccag gatcttcccc caaactctgg atttatagca catccaacct ggcttcagga 240
gtcccagctc gcttcagtgg cagtgggtct gggacctctt actctctcac aatcagcagt 300
gtggaggctg aggatgctgc cacttattac tgccagcagt atgatttttt cccatcgacg 360
ttcggtggag gcaccaagct ggaaatcaag cgggctgatg ctgcaccaac tgtatccatc 420
ttcccaccat ccagtgagca gttaacatct ggaggtgcct cagtcgtgtg cttcttgaac 480
aacttctacc ccaaagacat caatgtcaag tggaagattg atggcagtga acgacaaaat 540
ggcgtcctga acagttggac tgatcaggac agcaaagaca gcacctacag catgagcagc 600
accctcacgt tgaccaagga cgagtatgaa cgacataaca gctatacctg tgaggccact 660
cacaagacat caacttcacc catcgtcaag agcttcaaca ggaatgagtg t           711
```

<210> 209
<211> 445
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 209
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1   5   10   15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
            20   25   30
Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Glu Ser Leu Glu Trp Ile
        35   40   45
Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe
    50   55   60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly
            100   105   110
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
        115   120   125
Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
    130   135   140
Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145   150   155   160
Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165   170   175
Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro
            180   185   190
Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro
        195   200   205
Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly
    210   215   220
Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile
225   230   235   240
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys
                245   250   255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln
            260   265   270
Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
        275   280   285
Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu
    290   295   300
Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg
305   310   315   320
Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325   330   335
Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
            340   345   350
Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
        355   360   365
Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
    370   375   380

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

<210> 210
<211> 1335
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 210

```
gaggtccagc tgcaacaatc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
tcctgtaagg cttctggata cacattcact gactactaca tgaactgggt gaagcagagc 120
catggagaga gccttgagtg gattggagat attaatcctt acaacgatga tactacctac 180
aaccacaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccaa cacagcctac 240
atgcagctca acagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagagacg 300
gccgttatta ctacgaatgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360
tcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaaact 420
aactccatgg tgaccctggg atgcctggtc aagggctatt tccctgagcc agtgacagtg 480
acctggaact ctggatccct gtccagcggt gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct 540
gacctctaca ctctgagcag ctcagtgact gtcccctcca gcacctggcc cagcgagacc 600
gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc 660
agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcatc 720
ttcccccaa agcccaagga tgtgctcacc attactctga ctcctaaggt cacgtgtgtt 780
gtggtagaca tcagcaagga tgatcccgag gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg 840
gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccgg gaggagcagt tcaacagcac tttccgctca 900
gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg 960
gtcaacagtg cagctttccc tgcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga 1020
ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa 1080
gtcagtctga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag 1140
tggaatgggc agccagcgga gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc 1200
tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact 1260
ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc 1320
cactctcctg gtaaa                                                  1335
```

<210> 211
<211> 464
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 211

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

```
Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn
65                  70                  75                  80
His Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn
                85                  90                  95
Thr Ala Tyr Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
            100                 105                 110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp
        115                 120                 125
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr
    130                 135                 140
Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn
145                 150                 155                 160
Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro
                165                 170                 175
Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr
            180                 185                 190
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val
        195                 200                 205
Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val
    210                 215                 220
Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg
225                 230                 235                 240
Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser
                245                 250                 255
Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu
            260                 265                 270
Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro
        275                 280                 285
Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala
    290                 295                 300
Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val
305                 310                 315                 320
Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe
                325                 330                 335
Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
            340                 345                 350
Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile
        355                 360                 365
Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys
    370                 375                 380
Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp
385                 390                 395                 400
Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp
                405                 410                 415
Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser
            420                 425                 430
Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly
        435                 440                 445
Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
    450                 455                 460
```

<210> 212
<211> 1392

<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 212
atgggatgga actggatctt tctcttcctc ttgtcaggaa ctgcaggtgt ctactctgag 60
gtccagctgc aacaatctgg acctgagctg gtgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
tgtaaggctt ctggatacac attcactgac tactacatga actgggtgaa gcagagccat 180
ggagagagcc ttgagtggat tggagatatt aatccttaca acgatgatac tacctacaac 240
cacaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaaat cctccaacac agcctacatg 300
cagctcaaca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag agagacggcc 360
gttattacta cgaatgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 420
gccaaaacga cacccccatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac 480
tccatggtga ccctgggatg cctggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc 540
tggaactctg gatccctgtc cagcggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac 600
ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag cgagaccgtc 660
acctgcaacg ttgcccaccc ggccagcagc accaaggtgg acaagaaaat tgtgcccagg 720
gattgtggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc 780
cccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgttgtg 840
gtagacatca gcaaggatga tcccgaggtc cagttcagct ggtttgtaga tgatgtggag 900
gtgcacacag ctcagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc 960
agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc 1020
aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg 1080
aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc 1140
agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtgg 1200
aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct 1260
tacttcatct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc 1320
acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctcccac 1380
tctcctggta aa 1392

<210> 213
<211> 215
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 213
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser
            20   25   30
Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
        35   40   45
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
    50   55   60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65   70   75   80
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Phe Phe Pro
                85   90   95
Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
            100   105   110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
        115   120   125

```
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
    130                 135                 140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145                 150                 155                 160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
                165                 170                 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
            180                 185                 190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
        195                 200                 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 214
<211> 645
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 214
gacatccagc tgacccagag ccccagcttc ctttccgcat ccgttggtga ccgagtaaca 60
atcacatgcc gcgcctcatc ttcagttaca tcttcttatc ttaattggta tcaacaaaaa 120
ccaggaaaag cacctaaact tcttatatac tctacatcta atctcgcatc aggagttccc 180
tctcgatttt caggatctgg atcaggcaca gaatttacac ttactatatc atcactccaa 240
ccagaagact tcgccactta ttactgccaa caatacgatt tttttccaag cacattcgga 300
ggaggtacaa aagtagaaat caagcgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt   645

<210> 215
<211> 237
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 215
```
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1               5                  10                  15
Leu Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe
            20                  25                  30
Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
        35                  40                  45
Ser Ser Val Thr Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
    50                  55                  60
Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
65                  70                  75                  80
```

```
Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu
                85                  90                  95
Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
            100                 105                 110
Gln Tyr Asp Phe Phe Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
        115                 120                 125
Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
    130                 135                 140
Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
145                 150                 155                 160
Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
            180                 185                 190
Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
        195                 200                 205
Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
    210                 215                 220
Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225                 230                 235
```

<210> 216
<211> 711
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 216
atggacatga gggtccccgc tcagctcctg gggctcctgc tactctggct cccaggtgcc 60
agatgtgaca tccagctgac ccagagcccc agcttccttt ccgcatccgt tggtgaccga 120
gtaacaatca catgccgcgc ctcatcttca gttacatctt cttatcttaa ttggtatcaa 180
caaaaaccag gaaaagcacc taaacttctt atatactcta catctaatct cgcatcagga 240
gttccctctc gattttcagg atctggatca ggcacagaat ttacacttac tatatcatca 300
ctccaaccag aagacttcgc cacttattac tgccaacaat acgatttttt tccaagcaca 360
ttcggaggag gtacaaaagt agaaatcaag cgtacggtgg ctgcaccatc tgtcttcatc 420
ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 480
aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 540
aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 600
accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 660
catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t   711

<210> 217
<211> 447
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 217
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

```
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30
Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
    130                 135                 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190
Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
    210                 215                 220
Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300
Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335
Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
```

435 440 445

<210> 218
<211> 1341
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 218
gaggtgcagc tggtgcagag cggcgccgag gtcaagaaac ctggagcaag cgtaaaggtt 60
agttgcaaag catctggata cacatttacc gactactaca tgaattgggt acgacaagcc 120
cctggacaaa gacttgaatg gatgggagac attaaccctt ataacgacga cactacatac 180
aatcataaat ttaaaggaag agttacaatt acaagagata catccgcatc aaccgcctat 240
atggaacttt cctcattgag atctgaagac actgctgttt attactgtgc aagagaaact 300
gccgttatta ctactaacgc tatggattac tggggtcaag gaaccactgt taccgtctct 360
agtgcctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcgc cctgctccag gagcacctcc 420
gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480
tcgtggaact caggcgctct gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc 540
tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcaactt cggcacccag 600
acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag 660
cgcaaatgtt gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc 720
ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc 900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgttgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaaa 1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctcccat gctggactcc 1200
gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 219
<211> 466
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 219
Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
1 5 10 15
Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45
Thr Asp Tyr Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu
50 55 60
Glu Trp Met Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn

```
65                  70                  75                  80
His Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser
                85                  90                  95
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
            100                 105                 110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp
        115                 120                 125
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
    130                 135                 140
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
145                 150                 155                 160
Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
                165                 170                 175
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
            180                 185                 190
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
        195                 200                 205
Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
    210                 215                 220
Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
225                 230                 235                 240
Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
                245                 250                 255
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
            260                 265                 270
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
        275                 280                 285
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
    290                 295                 300
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
305                 310                 315                 320
Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
                325                 330                 335
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
            340                 345                 350
Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
        355                 360                 365
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
    370                 375                 380
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385                 390                 395                 400
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
                405                 410                 415
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
            420                 425                 430
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
        435                 440                 445
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
    450                 455                 460
Gly Lys
465
```

<210> 220

<211> 1398
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 220
atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag 60
gtgcagctgg tgcagagcgg cgccgaggtc aagaaacctg gagcaagcgt aaaggttagt 120
tgcaaagcat ctggatacac atttaccgac tactacatga attgggtacg acaagcccct 180
ggacaaagac ttgaatggat gggagacatt aacccttata acgacgacac tacatacaat 240
cataaattta aaggaagagt tacaattaca agagatacat ccgcatcaac cgcctatatg 300
gaactttcct cattgagatc tgaagacact gctgtttatt actgtgcaag agaaactgcc 360
gttattacta ctaacgctat ggattactgg ggtcaaggaa ccactgttac cgtctctagt 420
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 480
agcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 540
tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca 600
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg cacccagacc 660
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 720
aaatgttgtg tcgagtgccc accgtgccca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 780
ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacgtgc 840
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 900
gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 960
gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 1020
aaggtctcca acaaaggcct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg 1080
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1140
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1200
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 1260
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1320
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1380
tccctgtctc cgggtaaa 1398

<210> 221
<211> 215
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 221
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Thr Ile Ser Ser Asn
            20   25   30
His Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu
        35   40   45
Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
    50   55   60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65   70   75   80
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
                85   90   95

```
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
            100                 105                 110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
        115                 120                 125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
    130                 135                 140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145                 150                 155                 160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
                165                 170                 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
            180                 185                 190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
        195                 200                 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 222
<211> 645
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 222
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctctcagcat ccgtaggcga tagagttaca 60
ataacatgca gcgtatcatc aactatatca tcaaatcatc ttcattggtt ccaacagaaa 120
cccggcaaag cacctaaatc acttatatac ggcacatcaa atctcgcatc aggcgttcct 180
tcaagatttt caggctctgg ctcaggcacc gactttactc ttacaatatc ctccctccaa 240
cccgaagact tcgcaaccta ttactgtcaa caatggtcct catatccact cacatttggc 300
ggcggcacaa aagtagaaat taaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 223
<211> 237
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 223
```
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1               5                  10                  15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
            20                  25                  30
Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser
        35                  40                  45
```

```
Ser Thr Ile Ser Ser Asn His Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
    50                  55                  60
Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
65                  70                  75                  80
Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
                85                  90                  95
Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
            100                 105                 110
Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
        115                 120                 125
Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
    130                 135                 140
Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
145                 150                 155                 160
Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
            180                 185                 190
Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
        195                 200                 205
Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
    210                 215                 220
Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225                 230                 235
```

<210> 224
<211> 711
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 224
atggacatga gggtccccgc tcagctcctg gggctcctgc tactctggct ccgaggtgcc 60
agatgtgaca tccagatgac ccagtctcca tcctcctct cagcatccgt aggcgataga 120
gttacaataa catgcagcgt atcatcaact atatcatcaa atcatcttca ttggttccaa 180
cagaaacccg gcaaagcacc taaatcactt atatacggca catcaaatct cgcatcaggc 240
gttccttcaa gattttcagg ctctggctca ggcaccgact ttactcttac aatatcctcc 300
ctccaacccg aagacttcgc aacctattac tgtcaacaat ggtcctcata tccactcaca 360
tttggcggcg gcacaaaagt agaaattaaa cgtacggtgg ctgcaccatc tgtcttcatc 420
ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 480
aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 540
aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 600
accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 660
catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t   711

<210> 225
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Humanized antibody sequence

<400> 225

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Phe Asn Ile Lys Asp Phe
            20                  25                  30
Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Asp Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe
            100                 105                 110
Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
        115                 120                 125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
    130                 135                 140
Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145                 150                 155                 160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
                165                 170                 175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
            180                 185                 190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys
        195                 200                 205
Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu
    210                 215                 220
Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
225                 230                 235                 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe
    290                 295                 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400
Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
```

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

<210> 226
<211> 1353
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 226

```
gaggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgactt caacattaaa gacttctatc tacactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gattggaagg attgatcctg agaatggtga tactttatat 180
gacccgaagt tccaggacaa ggtcaccatg accacagaca cgtccaccag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaggcg 300
gattatttcc acgatggtac ctcctactgg tacttcgatg tctggggccg tggcaccctg 360
gtcaccgtct ctagtgcctc caccaagggc ccatcggtct tccccctggc gccctgctcc 420
aggagcacct ccgagagcac agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480
ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgct ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccagct 540
gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcaac 600
ttcggcaccc agacctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 660
aagacagttg agcgcaaatg ttgtgtcgag tgcccaccgt gcccagcacc acctgtggca 720
ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 780
cctgaggtca cgtgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accccgaggt ccagttcaac 840
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccacggga ggagcagttc 900
aacagcacgt tccgtgtggt cagcgtcctc accgttgtgc accaggactg gctgaacggc 960
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa ggcctcccag ccccccatcga gaaaaccatc 1020
tccaaaacca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag 1080
gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta ccccagcgac 1140
atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacacctccc 1200
atgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1260
tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1320
acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa                              1353
```

<210> 227
<211> 470
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 227

```
Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
 1               5                  10                  15
Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
```

```
            20                  25                  30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Phe Asn Ile
        35                  40                  45
Lys Asp Phe Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
    50                  55                  60
Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp
65                  70                  75                  80
Pro Lys Phe Gln Asp Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser
                85                  90                  95
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
            100                 105                 110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr
        115                 120                 125
Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
    130                 135                 140
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
145                 150                 155                 160
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
                165                 170                 175
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
            180                 185                 190
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
        195                 200                 205
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
    210                 215                 220
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
225                 230                 235                 240
Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
                245                 250                 255
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
            260                 265                 270
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
        275                 280                 285
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
    290                 295                 300
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
305                 310                 315                 320
Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
                325                 330                 335
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
            340                 345                 350
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
        355                 360                 365
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
    370                 375                 380
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
385                 390                 395                 400
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
                405                 410                 415
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
            420                 425                 430
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
        435                 440                 445
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
```

```
    450                 455                 460
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465                 470


<210> 228
<211> 1410
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 228
atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag 60
gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg gggcctcagt gaaggtctcc 120
tgcaaggctt ctgacttcaa cattaaagac ttctatctac actgggtgcg acaggcccct 180
ggacaagggc ttgagtggat tggaaggatt gatcctgaga atggtgatac tttatatgac 240
ccgaagttcc aggacaaggt caccatgacc acagacacgt ccaccagcac agcctacatg 300
gagctgagga gcctgagatc tgacgacacg gccgtgtatt actgtgcgag agaggcggat 360
tatttccacg atggtacctc ctactggtac ttcgatgtct ggggccgtgg caccctggtc 420
accgtctcta gtgcctccac caagggccca tcggtcttcc ccctggcgcc ctgctccagg 480
agcacctccg agagcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg 540
gtgacggtgt cgtggaactc aggcgctctg accagcggcg tgcacacctt cccagctgtc 600
ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcaacttc 660
ggcacccaga cctacacctg caacgtagat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 720
acagttgagc gcaaatgttg tgtcgagtgc ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga 780
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 840
gaggtcacgt gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaactgg 900
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cacgggagga gcagttcaac 960
agcacgttcc gtgtggtcag cgtcctcacc gttgtgcacc aggactggct gaacggcaag 1020
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1080
aaaaccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1140
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc 1200
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac acctcccatg 1260
ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1320
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1380
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa                                  1410

<210> 229
<211> 213
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 229
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
```

```
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 230
<211> 639
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 230
gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtatcagca aaaaccaggg 120
aaagccccta agctcctgat ctatgccaca tccaacctgg cttctggggt cccatcaagg 180
ttcagcggca gtggatctgg gacagaattc actctcacaa tcagcagcct gcagcctgaa 240
gattttgcaa cttattactg tcagcagtgg agtagtgacc cactcacgtt cggcggaggg 300
accaaggtgg agatcaaacg tacggtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 360
gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 420
agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag 480
agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 540
agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg 600
agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt   639

<210> 231
<211> 235
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 231
```
```

```
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1               5                  10                  15
Leu Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe
            20                  25                  30
Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
        35                  40                  45
Ser Ser Ile Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
    50                  55                  60
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
65                  70                  75                  80
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile
                85                  90                  95
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp
            100                 105                 110
Ser Ser Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
        115                 120                 125
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
    130                 135                 140
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
145                 150                 155                 160
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
                165                 170                 175
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
            180                 185                 190
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
        195                 200                 205
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
    210                 215                 220
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225                 230                 235
```

<210> 232
<211> 705
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 232

```
atggacatga gggtccccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60
agatgtgaca tccagttgac ccagtctcca tccttcctgt ctgcatctgt aggagacaga 120
gtcaccatca cttgcagggc cagctcaagt ataagttaca tacactggta tcagcaaaaa 180
ccagggaaag cccctaagct cctgatctat gccacatcca acctggcttc tggggtccca 240
tcaaggttca gcggcagtgg atctgggaca gaattcactc tcacaatcag cagcctgcag 300
cctgaagatt ttgcaactta ttactgtcag cagtggagta gtgacccact cacgttcggc 360
ggagggacca aggtggagat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 420
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 480
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 540
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 600
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 660
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt                  705
```

<210> 233
<211> 447
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 233
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Ile Lys Asp Tyr
            20   25   30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35   40   45
Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe
    50   55   60
Pro Gly Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr Trp Gly
            100   105   110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115   120   125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
    130   135   140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145   150   155   160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165   170   175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180   185   190
Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195   200   205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
    210   215   220
Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225   230   235   240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245   250   255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260   265   270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275   280   285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290   295   300
Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305   310   315   320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325   330   335
Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340   345   350
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

```
        355                 360                 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 234
<211> 1341
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 234

```
gaggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggatt cgacattaag gactactata tacactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatcggaagg gttgatcctg acaatggtga gactgaattt 180
gccccgaagt tcccgggcaa ggtcaccatg accacagaca cgtccatcag cacagcctac 240
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaagac 300
tacgatggta cctacacctg gtttccttat tggggccaag ggactctggt caccgtctct 360
agtgcctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcgc cctgctccag gagcacctcc 420
gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480
tcgtggaact caggcgctct gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc 540
tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcaactt cggcacccag 600
acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag 660
cgcaaatgtt gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc 720
ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc 900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgttgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaaa 1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctcccat gctggactcc 1200
gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
ctctccctgt ctccgggtaa a                                          1341
```

<210> 235
<211> 466
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 235

```
Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
 1               5                  10                  15
Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
            20                  25                  30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Ile
        35                  40                  45
Lys Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
    50                  55                  60
Glu Trp Ile Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala
65                  70                  75                  80
Pro Lys Phe Pro Gly Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ile Ser
                85                  90                  95
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
            100                 105                 110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro
        115                 120                 125
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
    130                 135                 140
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
145                 150                 155                 160
Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
                165                 170                 175
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
            180                 185                 190
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
        195                 200                 205
Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
    210                 215                 220
Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
225                 230                 235                 240
Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
                245                 250                 255
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
            260                 265                 270
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
        275                 280                 285
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
    290                 295                 300
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
305                 310                 315                 320
Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
                325                 330                 335
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
            340                 345                 350
Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
        355                 360                 365
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
    370                 375                 380
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385                 390                 395                 400
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
                405                 410                 415
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
```

```
            420                 425                 430
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
        435                 440                 445
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
    450                 455                 460
Gly Lys
465
```

<210> 236
<211> 1398
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 236

```
atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag 60
gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg gggcctcagt gaaggtctcc 120
tgcaaggctt ctggattcga cattaaggac tactatatac actgggtgcg acaggcccct 180
ggacaagggc ttgagtggat cggaagggtt gatcctgaca atggtgagac tgaatttgcc 240
ccgaagttcc cgggcaaggt caccatgacc acagacacgt ccatcagcac agcctacatg 300
gagctgagca ggctgagatc tgacgacacg gccgtgtatt actgtgcgag agaagactac 360
gatggtacct acacctggtt tccttattgg ggccaaggga ctctggtcac cgtctctagt 420
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 480
agcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 540
tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca 600
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg cacccagacc 660
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 720
aaatgttgtg tcgagtgccc accgtgccca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 780
ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacgtgc 840
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 900
gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 960
gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 1020
aaggtctcca acaaaggcct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg 1080
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1140
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1200
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 1260
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1320
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1380
tccctgtctc cgggtaaa                                              1398
```

<210> 237
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 237

```
Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser
 1               5
```

<210> 238

<211> 8
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 238
Gln Gln Trp Thr Thr Thr Tyr Thr
 1   5

<210> 239
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 239
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
 1   5   10

<210> 240
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 240
Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser
 1   5

<210> 241
<211> 8
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 241
Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
 1   5

<210> 242
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 242
Lys Ala Ser Gln Asp Val Phe Thr Ala Val Ala
 1   5   10

<210> 243
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 243
Trp Ala Ser Thr Arg His Thr
 1   5

<210> 244
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 244
Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
 1   5

<210> 245
<211> 5
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 245
Asp Tyr Asn Met His
 1   5

<210> 246
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 246
Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1   5   10   15
Gly

<210> 247
<211> 14
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 247
Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1   5   10

<210> 248
<211> 5
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 248
Asp Tyr Asn Met His

1 5

<210> 249
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 249
Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 250
<211> 14
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 250
Leu Val Tyr Asp Gly Ser Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 251
<211> 5
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 251
Asp Tyr Asn Met His
1 5

<210> 252
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 252
Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Gln Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 253
<211> 14
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 253
Leu Gly Tyr Val Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 254
<211> 5
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 254
Asp Tyr Asn Met His
1 5

<210> 255
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 255
Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 256
<211> 14
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 256
Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 257
<211> 5
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 257
Asp Tyr Asn Met His
1 5

<210> 258
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 258
Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 259
<211> 14
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 259
Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1   5   10

<210> 260
<211> 5
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 260
Asp Tyr Asn Met His
 1   5

<210> 261
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 261
Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1   5   10   15
Gly

<210> 262
<211> 14
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 262
Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1   5   10

<210> 263
<211> 5
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 263
Asp Tyr Asn Met His
 1   5

<210> 264
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 264
Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1   5   10   15
Gly

<210> 265
<211> 14
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 265
Leu Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1   5   10

<210> 266
<211> 5
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 266
Asp Tyr Tyr Ile His
 1   5

<210> 267
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 267
Arg Ile Asp Pro Asp Asn Gly Glu Ser Thr Tyr Val Pro Lys Phe Gln
 1   5   10   15
Gly

<210> 268
<211> 13
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 268
Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Ala Val Asp Tyr
 1   5   10

<210> 269
<211> 5
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 269
Asp Tyr Ile Met His
1 5

<210> 270
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 270
Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 271
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 271
Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 272
<211> 5
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 272
Asp Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 273
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 273
Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ile Ile Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 274
<211> 10
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 274
Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr
 1   5   10

<210> 275
<211> 10
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 275
Arg Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met His
 1   5   10

<210> 276
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 276
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
 1   5

<210> 277
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 277
Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
 1   5

<210> 278
<211> 12
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 278
Ser Val Ser Ser Thr Ile Ser Ser Asn His Leu His
 1   5   10

<210> 279
<211> 7
<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 279
Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 280
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 280
Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 281
<211> 10
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 281
Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile His
1 5 10

<210> 282
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 282
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 283
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 283
Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
1 5

<210> 284
<211> 12
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 284
Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 285
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 285
Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 286
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 286
Gln Gln Tyr Asp Phe Phe Pro Ser Thr
1 5

<210> 287
<211> 5
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 287
Asp Tyr Phe Ile His
1 5

<210> 288
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 288
Arg Leu Asp Pro Glu Asp Gly Glu Ser Asp Tyr Ala Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15
Asp

<210> 289
<211> 12
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 289
Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Phe Phe Pro Tyr
1 5 10

<210> 290
<211> 5
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 290
Asp Phe Tyr Leu His
1 5

<210> 291
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 291
Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15
Asp

<210> 292
<211> 16
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 292
Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10 15

<210> 293
<211> 5
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 293
Asp Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 294
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 294
Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe Pro
1 5 10 15
Gly

<210> 295
<211> 12
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 295
Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr
 1   5   10

<210> 296
<211> 5
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 296
Asp Tyr Tyr Met Asn
 1   5

<210> 297
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 297
Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe Lys
 1   5   10   15
Gly

<210> 298
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 298
Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp
 1   5   10

<210> 299
<211> 130
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 299
Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Met Leu Ile Ser Val Thr
 1   5   10   15
Val Ile Leu Ser Ser Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu
            20   25   30
Met Ala Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser

```
        35                  40                  45
Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asn Leu His Trp Ser Gln Gln Lys Ser Gly
    50                  55                  60
Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
65                  70                  75                  80
Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu
                85                  90                  95
Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
            100                 105                 110
Gln Trp Thr Thr Thr Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Leu
        115                 120                 125
Lys Arg
    130
```

<210> 300
<211> 390
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 300
atggattttc aggtgcagat tttcagcttc atgctaatca gtgtcacagt catattgtcc 60
agtggagaaa ttgtgctcac ccagtctcca gcactcatgg ctgcatctcc aggggagaag 120
gtcaccatca cctgcagtgt cagctcgagt ataagttcca gcaacttaca ctggtcccag 180
cagaagtcag gaacctcccc caaactctgg atttatggca catccaacct tgcttctgga 240
gtccctgttc gcttcagtgg cagtggatct gggacctctt attctctcac aatcagcagc 300
atggaggctg aagatgctgc cacttattac tgtcaacagt ggactactac gtatacgttc 360
ggatcgggga ccaagctgga gctgaaacgt   390

<210> 301
<211> 141
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 301
```
Met Gly Trp Asn Trp Ile Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly
 1               5                  10                  15
Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Arg Gln Ser Gly Ala Asp Leu Val Lys
            20                  25                  30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile
        35                  40                  45
Lys Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu
    50                  55                  60
Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Asp Asn Gly Glu Ser Thr Tyr Val
65                  70                  75                  80
Pro Lys Phe Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn
                85                  90                  95
Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile
            100                 105                 110
Tyr Tyr Cys Gly Arg Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Ala Val
        115                 120                 125
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
    130                 135                 140
```

<210> 302
<211> 423
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 302
atgggatgga actggatcat cttcttcctg atggcagtgg ttacaggggt caattcagag 60
gtgcagttgc ggcagtctgg ggcagacctt gtgaagccag gggcctcagt caagttgtcc 120
tgcacagctt ctggcttcaa cattaaagac tactatatac actgggtgaa gcagaggcct 180
gaacagggcc tggagtggat tggaaggatt gatcctgata atggtgaaag tacatatgtc 240
ccgaagttcc agggcaaggc cactataaca gcagacacat catccaacac agcctaccta 300
caactcagaa gcctgacatc tgaggacact gccatctatt attgtgggag agaggggctc 360
gactatggtg actactatgc tgtggactac tggggtcaag gaacctcggt cacagtctcg 420
agc 423

<210> 303
<211> 130
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 303
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1   5   10   15
Leu Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe
            20   25   30
Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser
        35   40   45
Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asn Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
    50   55   60
Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
65   70   75   80
Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu
                85   90   95
Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
            100   105   110
Gln Trp Thr Thr Thr Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
        115   120   125
Lys Arg
    130

<210> 304
<211> 390
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 304

atggatatgc gcgtgccggc gcagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gccgggcgcg 60
cgctgcgata ttcagctgac ccagagcccg agctttctga gcgcgagcgt gggcgatcgc 120
gtgaccatta cctgcagcgt gagcagcagc attagcagca gcaacctgca ttggtatcag 180
cagaaaccgg gcaaagcgcc gaaactgctg atttatggca ccagcaacct ggcgagcggc 240
gtgccgagcc gctttagcgg cagcggcagc ggcaccgaat ttaccctgac cattagcagc 300
ctgcagccgg aagattttgc gacctattat tgccagcagt ggaccaccac ctatacctttt 360
ggccagggca ccaaactgga aattaaacgt 390

<210> 305
<211> 141
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 305
Met Asp Trp Thr Trp Ser Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Pro Thr Gly
 1   5   10   15
Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
            20   25   30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile
        35   40   45
Lys Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
    50   55   60
Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Asp Asn Gly Glu Ser Thr Tyr Val
65   70   75   80
Pro Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser
                85   90   95
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
            100   105   110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Ala Val
        115   120   125
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
    130   135   140

<210> 306
<211> 423
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 306
atggattgga cctggagcat tctgtttctg gtggcggcgc cgaccggcgc gcatagcgaa 60
gtgcagctgg tgcagagcgg cgcggaagtg aaaaaaccgg gcgcgagcgt gaaagtgagc 120
tgcaaagcga gcggctttaa cattaaagat tattatattc attgggtgcg ccaggcgccg 180
ggccagggcc tggaatggat gggccgcatt gatccggata acggcgaaag cacctatgtg 240
ccgaaatttc agggccgcgt gaccatgacc accgatacca gcaccagcac cgcgtatatg 300
gaactgcgca gcctgcgcag cgatgatacc gcggtgtatt attgcgcgcg cgaaggcctg 360
gattatggcg attattatgc ggtggattat tggggccagg gcaccctggt gaccgtctcg 420
agc 423

<210> 307
<211> 127
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 307
Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1   5   10   15
Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
            20   25   30
Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Asn Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
        35   40   45
Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val
    50   55   60
Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser
65   70   75   80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
                85   90   95
Asn Leu Ala Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ile
            100   105   110
Lys His Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
        115   120   125

<210> 308
<211> 381
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 308
atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcaac 120
atcagctgca gggcaagtca ggacattagc agttatttaa actggtatca gcagaaacca 180
gatggaactg ttaaactcct gatctactcc acatcaagat taaactcagg agtcccatca 240
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagat tattctctca ctattagcaa cctggcacaa 300
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag gatattaagc atccgacgtt cggtggaggc 360
accaagttgg agctgaaacg t   381

<210> 309
<211> 139
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 309
Met Glu Trp Ile Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
 1   5   10   15
Val His Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
            20   25   30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe
        35   40   45
Thr Asp Tyr Ile Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu
    50   55   60
Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn

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

<210> 310
<211> 417
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 310
atggaatgga tctggatatt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt ccactctgag 60
gtccagctgc agcagtctgg acctgagctg gtaaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggctt ctgggttcac attcactgac tacattatgc actgggtgaa gcagaagcct 180
gggcagggcc ttgagtggat tggatatatt aatccttaca atgatgatac tgaatacaat 240
gagaagttca aaggcaaggc cacactgact tcagacaaat cctccagcac agcctacatg 300
gatctcagca gtctgacctc tgagggctct gcggtctatt actgtgcaag atcgatttat 360
tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcacagt ctcgagc 417

<210> 311
<211> 127
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 311
```
Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1               5                  10                  15
Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
            20                  25                  30
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp
        35                  40                  45
Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
    50                  55                  60
Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser
65                  70                  75                  80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
                85                  90                  95
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ile
            100                 105                 110
Lys His Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
        115                 120                 125
```

<210> 312
<211> 381

<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 312
atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60
gatatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggtga ccgtgtcacc 120
atcacttgcc gcgcaagtca ggatattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 180
gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccgtt tgaatagtgg ggtcccatca 240
cgcttcagtg gcagtggctc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 300
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac accctacgtt cggtcaaggc 360
accaaggtgg agatcaaacg t 381

<210> 313
<211> 139
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 313
Met Glu Trp Ile Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
 1   5   10   15
Val His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
            20   25   30
Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe
        35   40   45
Thr Asp Tyr Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
    50   55   60
Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn
65   70   75   80
Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
                85   90   95
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
            100   105   110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr
        115   120   125
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
    130   135

<210> 314
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 314
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Asn Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
            20   25   30

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

<210> 315
<211> 128
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 315

```
Met Lys Ser Gln Thr Gln Val Phe Val Tyr Met Leu Leu Trp Leu Ser
 1               5                  10                  15
Gly Val Glu Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser
            20                  25                  30
Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp
        35                  40                  45
Val Phe Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
    50                  55                  60
Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp
65                  70                  75                  80
Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
                85                  90                  95
Asn Val Gln Ser Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser
            100                 105                 110
Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
        115                 120                 125
```

<210> 316
<211> 381
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 316

```
atgaagtcac agacccaggt ctttgtatac atgttgctgt ggttgtctgg tgttgaagga 60
gacattgtga tgacccagtc tcacaaattc atgtccacgt cagtaggaga cagggtcacc 120
atcacctgca aggccagtca ggatgtcttt actgctgtag cctggtatca acagaaacca 180
ggacaatctc ctaaactact gatttactgg gcatccaccc ggcacactgg agtccctgat 240
cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattagcaa tgtgcagtct 300
gaagacttgg cagattattt ctgtcaacaa tatagcagct atcctctcac gttcggtgct 360
gggaccaagt tggagctgaa a                                          381
```

<210> 317
<211> 138
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 317
Met Gly Trp Asn Trp Ile Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly
 1   5   10   15
Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg
            20   25   30
Pro Gly Ala Leu Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile
        35   40   45
Lys Asp Tyr Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu
    50   55   60
Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ile Ile Tyr Asp
65   70   75   80
Pro Lys Phe Gln Gly Lys Ala Ser Ile Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn
                85   90   95
Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
            100   105   110
Tyr Tyr Cys Ala Tyr Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr Trp
        115   120   125
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
    130   135

<210> 318
<211> 411
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 318
atgggatgga actggatcat cttcttcctg atggcagtgg ttacaggggt caattcagag 60
gttcagctgc agcagtctgg ggctgagctt gtgaggccag gggccttagt caagttgtcc 120
tgcaaagctt ctggcttcaa tattaaagac tactatatgc actgggtgaa gcagaggcct 180
gaacagggcc tggagtggat tggaaggatt gatcctgaga atggtgatat tatatatgac 240
ccgaagttcc agggcaaggc cagtataaca acagacacat cctccaacac agcctacctg 300
cagctcagca gcctgacgtc tgaggacact gccgtctatt actgtgctta cgatgctggt 360
gaccccgcct ggtttactta ctggggccaa gggactctgg tcaccgtctc g   411

<210> 319
<211> 130
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 319
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1   5   10   15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
            20   25   30
Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser
        35   40   45
Gln Asp Val Phe Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
    50   55   60
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val

```
65                  70                  75                  80
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
                85                  90                  95
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
            100                 105                 110
Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
        115                 120                 125
Lys Arg
    130
```

<210> 320
<211> 390
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 320
atggatatgc gcgtgccggc gcagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gcgcggcgcg 60
cgctgcgata tccagatgac ccagagcccg agcagcctga gcgcgagcgt gggcgatcgc 120
gtgaccatta cctgcaaagc gagccaggat gtgtttaccg cggtggcgtg gtatcagcag 180
aaaccgggca aagcgccgaa actgctgatt tattgggcga gcacccgcca taccggcgtg 240
ccgagtcgct ttagcggcag cggcagcggc accgatttta ccctgaccat tagcagcctg 300
cagccggaag attttgcgac ctattattgc cagcagtata gcagctatcc gctgaccttt 360
ggcggcggca ccaaagtgga aattaaacgt   390

<210> 321
<211> 138
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 321
```
Met Asp Trp Thr Trp Ser Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Pro Thr Gly
 1               5                  10                  15
Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
            20                  25                  30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile
        35                  40                  45
Lys Asp Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
    50                  55                  60
Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ile Ile Tyr Asp
65                  70                  75                  80
Pro Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser
                85                  90                  95
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
            100                 105                 110
Tyr Tyr Cys Ala Tyr Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr Trp
        115                 120                 125
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
```

130 135

<210> 322
<211> 414
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 322
atggattgga cctggagcat tctgtttctg gtggcggcgc cgaccggcgc gcatagcgaa 60
gtgcagctgg tgcagagcgg cgcggaagtg aaaaaaccgg gcgcgagcgt gaaagtgagc 120
tgcaaagcga gcggctttaa cattaaagat tattatatgc attgggtgcg ccaggcgccg 180
ggccagggcc tggaatggat cggccgcatt gatccggaaa acggcgatat tatttatgat 240
ccgaaatttc agggccgcgt gaccatgacc accgatacca gcaccagcac cgcgtatatg 300
gaactgcgca gcctgcgcag cgatgatacc gcggtgtatt attgcgcgta tgatgcgggc 360
gatccggcgt ggtttaccta ttggggccag ggcaccctgg tgaccgtctc gagc 414

<210> 323
<211> 106
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 323
Thr Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
1 5 10 15
Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30
Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
35 40 45
Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60
Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
65 70 75 80
His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
85 90 95
Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
100 105

<210> 324
<211> 324
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 324
Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala
1 5 10 15
Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
35 40 45

```
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
    50                  55                  60
Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val
65                  70                  75                  80
Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
                85                  90                  95
Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro
            100                 105                 110
Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
        115                 120                 125
Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser
    130                 135                 140
Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu
145                 150                 155                 160
Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
                165                 170                 175
Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
            180                 185                 190
Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
        195                 200                 205
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val
225                 230                 235                 240
Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val
                245                 250                 255
Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln
            260                 265                 270
Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn
        275                 280                 285
Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
    290                 295                 300
Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
305                 310                 315                 320
Ser Pro Gly Lys
```

<210> 325
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 325

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

```
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
                85                  90                  95
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105


<210> 326
<211> 327
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 326
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1               5                  10                  15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65                  70                  75                  80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
        115                 120                 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
    130                 135                 140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145                 150                 155                 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
                165                 170                 175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
            180                 185                 190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
        195                 200                 205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
    210                 215                 220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225                 230                 235                 240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
                245                 250                 255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
            260                 265                 270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
        275                 280                 285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
    290                 295                 300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305                 310                 315                 320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
                325
```

<210> 327
<211> 120
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 327
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1   5   10   15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
            20   25   30
Ile Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35   40   45
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
    50   55   60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Asp Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Gly Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
            100   105   110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 328
<211> 120
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 328
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1   5   10   15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
            20   25   30
Ile Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35   40   45
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
    50   55   60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Asp Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Gly Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
            100   105   110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 329
<211> 120
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 329
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
            20   25   30
Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
    50   55   60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
            100   105   110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 330
<211> 226
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 330
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1   5   10   15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
            20   25   30
Ile Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35   40   45
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
    50   55   60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Asp Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Gly Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
            100   105   110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
        115   120   125
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
    130   135   140
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
145   150   155   160
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
                165   170   175
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
            180   185   190
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
        195   200   205
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
    210   215   220

Glu Cys
225

<210> 331
<211> 447
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 331

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30
Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
    210                 215                 220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
    290                 295                 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350
```

```
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 332
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 332

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ile Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
            20                  25                  30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr Asn Leu Glu Gln
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 333
<211> 324
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 333

```
Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala
 1               5                  10                  15
Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
            20                  25                  30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
        35                  40                  45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
    50                  55                  60
Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val
65                  70                  75                  80
Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
                85                  90                  95
```

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

<210> 334
<211> 213
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 334

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Asn Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Ala Gln
65                  70                  75                  80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Asp Ala Ala Pro
            100                 105                 110
Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly
        115                 120                 125
```

```
Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn
    130                 135                 140
Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn
145                 150                 155                 160
Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
            180                 185                 190
Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Asn Glu Cys
    210
```

<210> 335
<211> 444
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 335

```
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30
Ile Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Asp Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Gly Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val
        115                 120                 125
Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190
Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala
        195                 200                 205
Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys
    210                 215                 220
Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe
225                 230                 235                 240
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val
                245                 250                 255
Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe
            260                 265                 270
```

```
Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro
        275                 280                 285
Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro
    290                 295                 300
Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val
305                 310                 315                 320
Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr
                325                 330                 335
Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys
            340                 345                 350
Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp
        355                 360                 365
Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro
    370                 375                 380
Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser
385                 390                 395                 400
Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala
                405                 410                 415
Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His
            420                 425                 430
His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
        435                 440
```

<210> 336
<211> 108
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 336

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Phe Thr Ala
            20                  25                  30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 337
<211> 324
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 337

```
gatatccaga tgacccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcga tcgcgtgacc 60
attacctgca aagcgagcca ggatgtgttt accgcggtgg cgtggtatca gcagaaaccg 120
```

ggcaaagcgc cgaaactgct gatttattgg gcgagcaccc gccataccgg cgtgccgagt 180
cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgat tttaccctga ccattagcag cctgcagccg 240
gaagattttg cgacctatta ttgccagcag tatagcagct atccgctgac ctttggcggc 300
ggcaccaaag tggaaattaa acgt 324

<210> 338
<211> 119
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 338
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr
            20   25   30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35   40   45
Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ile Ile Tyr Asp Pro Lys Phe
    50   55   60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Tyr Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly
            100   105   110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115

<210> 339
<211> 357
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 339
gaagtgcagc tggtgcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg 60
agctgcaaag cgagcggctt taacattaaa gattattata tgcattgggt gcgccaggcg 120
ccgggccagg gcctggaatg gatcggccgc attgatccgg aaaacggcga tattatttat 180
gatccgaaat ttcagggccg cgtgaccatg accaccgata ccagcaccag caccgcgtat 240
atggaactgc gcagcctgcg cagcgatgat accgcggtgt attattgcgc gtatgatgcg 300
ggcgatccgg cgtggtttac ctattggggc cagggcaccc tggtgaccgt ctcgagc 357

<210> 340
<211> 1395
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 340
atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag 60
gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg ggtcctcggt gaaggtctcc 120
tgcaaggctt ctggttttac cttcaccgac tatattatgc actgggtgcg tcaggcccct 180
ggtcaagggc ttgagtggat gggctatatc aacccttata atgatgacac cgaatacaac 240
gagaagttca agggccgtgt cacgattacc gcggacaaat ccacgagcac agcctacatg 300
gagctgagca gcctgcgctc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgcg ttcgatttat 360

```
tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcaccgt ctctagtgcc 420
tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcgccctgct ccaggagcac ctccgagagc 480
acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 540
aactcaggcg ctctgaccag cggcgtgcac accttcccag ctgtcctaca gtcctcagga 600
ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca acttcggcac ccagacctac 660
acctgcaacg tagatcacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagacagt tgagcgcaaa 720
tgttgtgtcg agtgcccacc gtgcccagca ccacctgtgg caggaccgtc agtcttcctc 780
ttccccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacgtgcgtg 840
gtggtggacg tgagccacga agaccccgag gtccagttca actggtacgt ggacggcgtg 900
gaggtgcata atgccaagac aaagccacgg gaggagcagt tcaacagcac gttccgtgtg 960
gtcagcgtcc tcaccgttgt gcaccaggac tggctgaacg gcaaggagta caagtgcaag 1020
gtctccaaca aaggcctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaagggcag 1080
ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1140
gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc taccccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1200
agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacacctc ccatgctgga ctccgacggc 1260
tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1320
ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1380
ctgtctccgg gtaaa                                                  1395
```

<210> 341
<211> 213
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 341

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

<210> 342
<211> 639
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 342
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggtga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gcgcaagtca ggatattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccgtt tgaatagtgg ggtcccatca 180
cgcttcagtg gcagtggctc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac accctacgtt cggtcaaggc 300
accaaggtgg agatcaaacg tacggtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 360
gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 420
agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag 480
agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 540
agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg 600
agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt 639

<210> 343
<211> 235
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 343
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1   5   10   15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
            20   25   30
Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
        35   40   45
Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
    50   55   60
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val
65   70   75   80
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
                85   90   95
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
            100   105   110
Asp Ile Lys His Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
        115   120   125
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
    130   135   140
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
145   150   155   160
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
                165   170   175
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
            180   185   190
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
        195   200   205
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
    210   215   220
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

225 230 235

<210> 344
<211> 705
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 344
atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcc 60
agatgtgaca tccagatgac ccagtctcca tcctccctgt ctgcatctgt aggtgaccgt 120
gtcaccatca cttgccgcgc aagtcaggat attagcagct atttaaattg gtatcagcag 180
aaaccaggga aagcccctaa gctcctgatc tattctactt cccgtttgaa tagtggggtc 240
ccatcacgct tcagtggcag tggctctggg acagatttca ctctcaccat cagcagtctg 300
caacctgaag attttgcaac ttactactgt caacaggata ttaaacaccc tacgttcggt 360
caaggcacca aggtggagat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 420
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 480
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 540
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 600
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 660
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 705

<210> 345
<211> 446
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 345
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

```
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val
    210                 215                 220
Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300
Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335
Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350
Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
                405                 410                 415
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
            420                 425                 430
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 346
<211> 1338
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 346

```
gaggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggttt taccttcacc gactatatta tgcactgggt gcgtcaggcc 120
cctggtcaag ggcttgagtg gatgggctat atcaaccctt ataatgatga caccgaatac 180
aacgagaagt tcaagggccg tgtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgcg ctctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgttcgatt 300
tattactacg atgccccgtt tgcttactgg ggccaaggga ctctggtcac cgtctctagt 360
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 420
agcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480
tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca 540
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg cacccagacc 600
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 660
aaatgttgtg tcgagtgccc accgtgccca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 720
ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacgtgc 780
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 840
gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 900
gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 960
```

```
aaggtctcca acaaaggcct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg 1020
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1080
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 1200
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1260
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320
tccctgtctc cgggtaaa                                              1338

<210> 347
<211> 465
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 347
Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
 1               5                  10                  15
Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
            20                  25                  30
Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe
        35                  40                  45
Thr Asp Tyr Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
    50                  55                  60
Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn
65                  70                  75                  80
Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
                85                  90                  95
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
            100                 105                 110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr
        115                 120                 125
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
    130                 135                 140
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
145                 150                 155                 160
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
                165                 170                 175
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
            180                 185                 190
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
        195                 200                 205
Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
    210                 215                 220
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
225                 230                 235                 240
Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
                245                 250                 255
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
            260                 265                 270
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
        275                 280                 285
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
    290                 295                 300
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
305                 310                 315                 320
```

```
Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
                325                 330                 335
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
            340                 345                 350
Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
        355                 360                 365
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
    370                 375                 380
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
385                 390                 395                 400
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
                405                 410                 415
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
            420                 425                 430
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
        435                 440                 445
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
    450                 455                 460
Lys
465
```

<210> 348
<211> 1395
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 348

```
atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag 60
gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg ggtcctcggt gaaggtctcc 120
tgcaaggctt ctggttttac cttcaccgac tatattatgc actgggtgcg tcaggccgct 180
ggtcaagggc ttgagtggat gggctatatc aacccttata atgatgacac cgaatacaac 240
gagaagttca agggccgtgt cacgattacc gcggacaaat ccacgagcac agcctacatg 300
gagctgagca gcctgcgctc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgcg ttcgatttat 360
tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcaccgt ctctagtgcc 420
tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcgccctgct ccaggagcac ctccgagagc 480
acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 540
aactcaggcg ctctgaccag cggcgtgcac accttcccag ctgtcctaca gtcctcagga 600
ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca acttcggcac ccagacctac 660
acctgcaacg tagatcacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagacagt tgagcgcaaa 720
tgttgtgtcg agtgcccacc gtgcccagca ccacctgtgg caggaccgtc agtcttcctc 780
ttccccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacgtgcgtg 840
gtggtggacg tgagccacga agaccccgag gtccagttca actggtacgt ggacggcgtg 900
gaggtgcata atgccaagac aaagccacgg gaggagcagt tcaacagcac gttccgtgtg 960
gtcagcgtcc tcaccgttgt gcaccaggac tggctgaacg gcaaggagta caagtgcaag 1020
gtctccaaca aaggcctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaagggcag 1080
ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1140
gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc taccccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1200
agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacacctc ccatgctgga ctccgacggc 1260
tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1320
ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1380
ctgtctccgg gtaaa                                                  1395
```

<210> 349

<211> 417
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 349
atggaatgga tctggatatt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt ccactctgag 60
gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg ggtcctcggt gaaggtctcc 120
tgcaaggctt ctggttttac cttcaccgac tatattatgc actgggtgcg tcaggcccct 180
ggtcaagggc ttgagtggat gggctatatc aacccttata atgatgacac cgaatacaac 240
gagaagttca agggccgtgt cacgattacc gcggacaaat ccacgagcac agcctacatg 300
gagctgagca gcctgcgctc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgcg ttcgatttat 360
tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcacagt ctcgagc 417

<210> 350
<211> 218
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 350
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1   5   10   15
Gln Arg Ala Thr Ile Ala Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
            20   25   30
Gly Thr Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
        35   40   45
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Glu Ile Pro Ala
    50   55   60
Arg Phe Ser Gly Thr Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65   70   75   80
Pro Val Glu Glu Glu Asp Ile Thr Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
                85   90   95
Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
            100   105   110
Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
        115   120   125
Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
    130   135   140
Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
145   150   155   160
Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
                165   170   175
Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
            180   185   190
His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
        195   200   205
Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
    210   215

<210> 351
<211> 15
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 351
Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Thr Ser Tyr Met Asn
 1   5   10   15

<210> 352
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 352
Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 1   5

<210> 353
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 353
Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Phe Thr
 1   5

<210> 354
<211> 657
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 354
gacattgtgt tgacccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60
atcgcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggta ctagttatat gaattggtac 120
caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa tctagaatct 180
gagatcccag ccaggtttag tggcactggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240
cctgtggagg aggaggatat cacaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccgttc 300
acgttcggag gggggaccaa gttggaaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 360
atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 420
aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 480
aatggcgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 540
agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 600
actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgttag   657

<210> 355
<211> 238
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 355
Met Glu Thr Asp Thr Ile Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1   5   10   15
Gly Ser Thr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala
            20   25   30
Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ala Cys Lys Ala Ser Gln Ser

```
        35                  40                  45
Val Asp Tyr Asp Gly Thr Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
    50                  55                  60
Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
65                  70                  75                  80
Glu Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Thr Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
                85                  90                  95
Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ile Thr Thr Tyr Tyr Cys
            100                 105                 110
Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
        115                 120                 125
Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro
    130                 135                 140
Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu
145                 150                 155                 160
Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly
                165                 170                 175
Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser
            180                 185                 190
Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp
        195                 200                 205
Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr
    210                 215                 220
Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225                 230                 235
```

<210> 356
<211> 717
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 356
atggagacag acacaatcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ctccactggt 60
gacattgtgt tgacccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 120
atcgcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggta ctagttatat gaattggtac 180
caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa tctagaatct 240
gagatcccag ccaggtttag tggcactggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 300
cctgtggagg aggaggatat cacaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccgttc 360
acgttcggag gggggaccaa gttggaaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 420
atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 480
aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 540
aatggcgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 600
agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 660
actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgttag   717

<210> 357
<211> 442
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 357
```
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Thr Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
 1               5                  10                  15
```

```
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Thr Tyr
            20                  25                  30
Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
Gly Met Ile His Pro Ser Ala Ser Glu Ile Arg Leu Asp Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Leu Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met His Leu Ser Gly Pro Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Ser Gly Glu Trp Gly Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110
Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro
        115                 120                 125
Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly
    130                 135                 140
Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn
145                 150                 155                 160
Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175
Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr
            180                 185                 190
Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser
        195                 200                 205
Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro
    210                 215                 220
Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
225                 230                 235                 240
Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys
                245                 250                 255
Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp
            260                 265                 270
Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu
        275                 280                 285
Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met
    290                 295                 300
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser
305                 310                 315                 320
Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
                325                 330                 335
Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln
            340                 345                 350
Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe
        355                 360                 365
Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu
    370                 375                 380
Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe
385                 390                 395                 400
Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn
                405                 410                 415
Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr
            420                 425                 430
Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
        435                 440
```

<210> 358
<211> 5
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 358
Thr Tyr Trp Met Asn
 1   5

<210> 359
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 359
Met Ile His Pro Ser Ala Ser Glu Ile Arg Leu Asp Gln Lys Phe Lys
 1   5   10   15
Asp

<210> 360
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 360
Ser Gly Glu Trp Gly Ser Met Asp Tyr
 1   5

<210> 361
<211> 1329
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 361
caggtccaac tacagcagcc tgggactgag ctggtgaggc ctggaacttc agtgaagttg 60
tcctgtaagg cttctggcta catcttcacc acctactgga tgaactgggt gaaacagagg 120
cctggacaag gccttgagtg gattggcatg attcatcctt ccgcaagtga aattaggttg 180
gatcagaaat tcaaggacaa ggccacattg actcttgaca aatcctccag cacagcctat 240
atgcacctca gcggcccgac atctgtggat tctgcggtct attactgtgc aagatcaggg 300
gaatgggggt ctatggacta ctggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctcagccaaa 360
acgacacccc catctgtcta tccactggcc cctggatctg ctgcccaaac taactccatg 420
gtgaccctgg gatgcctggt caagggctat ttccctgagc cagtgacagt gacctggaac 480
tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc ttcccagctg tcctgcagtc tgacctctac 540
actctgagca gctcagtgac tgtcccctcc agcacctggc ccagcgagac cgtcacctgc 600
aacgttgccc acccggccag cagcaccaag gtggacaaga aaattgtgcc cagggattgt 660
ggttgtaagc cttgcatatg tacagtccca gaagtatcat ctgtcttcat cttcccccca 720
aagcccaagg atgtgctcac cattactctg actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac 780
atcagcaagg atgatcccga ggtccagttc agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac 840

acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag ttcaacagca ctttccgctc agtcagtgaa 900
cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat ggcaaggagt tcaaatgcag ggtcaacagt 960
gcagctttcc ctgcccccat cgagaaaacc atctccaaaa ccaaaggcag accgaaggct 1020
ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag gagcagatgg ccaaggataa agtcagtctg 1080
acctgcatga taacagactt cttccctgaa gacattactg tggagtggca gtggaatggg 1140
cagccagcgg agaactacaa gaacactcag cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc 1200
atctacagca agctcaatgt gcagaagagc aactgggagg caggaaatac tttcacctgc 1260
tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac catactgaga agagcctctc ccactctcct 1320
ggtaaatga 1329

<210> 362
<211> 461
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 362
Met Gly Trp Ser Ser Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
 1   5   10   15
Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Thr Glu Leu Val Arg
            20   25   30
Pro Gly Thr Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe
        35   40   45
Thr Thr Tyr Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
    50   55   60
Glu Trp Ile Gly Met Ile His Pro Ser Ala Ser Glu Ile Arg Leu Asp
65   70   75   80
Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Leu Asp Lys Ser Ser Ser
                85   90   95
Thr Ala Tyr Met His Leu Ser Gly Pro Thr Ser Val Asp Ser Ala Val
            100   105   110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Glu Trp Gly Ser Met Asp Tyr Trp Gly
        115   120   125
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
    130   135   140
Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
145   150   155   160
Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
                165   170   175
Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
            180   185   190
Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro
        195   200   205
Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro
    210   215   220
Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly
225   230   235   240
Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile
                245   250   255
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys
            260   265   270
Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln
        275   280   285
Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
    290   295   300

```
Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu
305                 310                 315                 320
Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg
                325                 330                 335
Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
            340                 345                 350
Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
        355                 360                 365
Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
    370                 375                 380
Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
385                 390                 395                 400
Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
                405                 410                 415
Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
            420                 425                 430
Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
        435                 440                 445
His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
    450                 455                 460
```

<210> 363
<211> 1386
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 363

```
atgggatgga gctctatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggtgt ccactcccag 60
gtccaactac agcagcctgg gactgagctg gtgaggcctg gaacttcagt gaagttgtcc 120
tgtaaggctt ctggctacat cttcaccacc tactggatga actgggtgaa acagaggcct 180
ggacaaggcc ttgagtggat tggcatgatt catccttccg caagtgaaat taggttggat 240
cagaaattca aggacaaggc cacattgact cttgacaaat cctccagcac agcctatatg 300
cacctcagcg gcccgacatc tgtggattct gcggtctatt actgtgcaag atcaggggaa 360
tgggggtcta tggactactg gggtcaagga acctcagtca ccgtctcctc agccaaaacg 420
acacccccat ctgtctatcc actggccccc ggatctgctg cccaaactaa ctccatggtg 480
accctgggat gcctggtcaa gggctatttc cctgagccag tgacagtgac ctggaactct 540
ggatccctgt ccagcggtgt gcacaccttc ccagctgtcc tgcagtctga cctctacact 600
ctgagcagct cagtgactgt cccctccagc acctggccca gcgagaccgt cacctgcaac 660
gttgcccacc cggccagcag caccaaggtg gacaagaaaa ttgtgcccag ggattgtggt 720
tgtaagcctt gcatatgtac agtcccagaa gtatcatctg tcttcatctt cccccaaag 780
cccaaggatg tgctcaccat tactctgact cctaaggtca cgtgtgttgt ggtagacatc 840
agcaaggatg atcccgaggt ccagttcagc tggtttgtag atgatgtgga ggtgcacaca 900
gctcagacgc aaccccggga ggagcagttc aacagcactt tccgctcagt cagtgaactt 960
cccatcatgc accaggactg gctcaatggc aaggagttca aatgcagggt caacagtgca 1020
gctttccctg cccccatcga gaaaaccatc tccaaaacca aaggcagacc gaaggctcca 1080
caggtgtaca ccattccacc tcccaaggag cagatggcca aggataaagt cagtctgacc 1140
tgcatgataa cagacttctt ccctgaagac attactgtgg agtggcagtg gaatgggcag 1200
ccagcggaga actacaagaa cactcagccc atcatggaca cagatggctc ttacttcatc 1260
tacagcaagc tcaatgtgca gaagagcaac tgggaggcag gaaatacttt cacctgctct 1320
gtgttacatg agggcctgca caaccaccat actgagaaga gcctctccca ctctcctggt 1380
aaatga                                                          1386
```

<210> 364

<211> 106
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 364
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
            20   25   30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
                85   90   95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 365
<211> 318
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 365
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggtga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gcgcaagtca ggatattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccgtt tgaatagtgg ggtcccatca 180
cgcttcagtg gcagtggctc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac accctacgtt cggtcaaggc 300
accaaggtgg agatcaaa   318

<210> 366
<211> 120
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 366
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
            20   25   30
Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
    50   55   60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
            100   105   110

```
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210> 367
<211> 360
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 367
gaggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggttt taccttcacc gactatatta tgcactgggt gcgtcaggcc 120
cctggtcaag ggcttgagtg gatgggctat atcaaccctt ataatgatga caccgaatac 180
aacgagaagt tcaagggccg tgtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgcg ctctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgttcgatt 300
tattactacg atgccccgtt tgcttactgg ggccaaggga ctctggtcac cgtctctagt 360


<210> 368
<211> 108
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 368
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Phe Thr Ala
            20                  25                  30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105


<210> 369
<211> 324
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 369
gatatccaga tgacccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcga tcgcgtgacc 60
attacctgca aagcgagcca ggatgtgttt accgcggtgg cgtggtatca gcagaaaccg 120
ggcaaagcgc cgaaactgct gatttattgg gcgagcaccc gccataccgg cgtgccgagt 180
cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgat tttaccctga ccattagcag cctgcagccg 240
gaagattttg cgacctatta ttgccagcag tatagcagct atccgctgac ctttggcggc 300
ggcaccaaag tggaaattaa acgt                                        324

<210> 370
```

<211> 119
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 370
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr
            20   25   30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35   40   45
Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ile Ile Tyr Asp Pro Lys Phe
    50   55   60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Tyr Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly
            100   105   110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115

<210> 371
<211> 357
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 371
gaagtgcagc tggtgcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg 60
agctgcaaag cgagcggctt taacattaaa gattattata tgcattgggt gcgccaggcg 120
ccgggccagg gcctggaatg gatcggccgc attgatccgg aaaacggcga tattatttat 180
gatccgaaat ttcagggccg cgtgaccatg accaccgata ccagcaccag caccgcgtat 240
atggaactgc gcagcctgcg cagcgatgat accgcggtgt attattgcgc gtatgatgcg 300
ggcgatccgg cgtggtttac ctattggggc cagggcaccc tggtgaccgt ctcgagc   357

<210> 372
<211> 108
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 372
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser
            20   25   30
Asn Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
        35   40   45
Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
    50   55   60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65   70   75   80
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Thr Thr Tyr
                85   90   95

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


<210> 373
<211> 324
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 373
gatattcagc tgacccagag cccgagcttt ctgagcgcga gcgtgggcga tcgcgtgacc 60
attacctgca gcgtgagcag cagcattagc agcagcaacc tgcattggta tcagcagaaa 120
ccgggcaaag cgccgaaact gctgatttat ggcaccagca acctggcgag cggcgtgccg 180
agccgcttta gcggcagcgg cagcggcacc gaatttaccc tgaccattag cagcctgcag 240
ccggaagatt ttgcgaccta ttattgccag cagtggacca ccacctatac ctttggccag 300
ggcaccaaac tggaaattaa acgt                                        324

<210> 374
<211> 122
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 374
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr
            20                  25                  30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Asp Pro Asp Asn Gly Glu Ser Thr Tyr Val Pro Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Ala Val Asp Tyr Trp
            100                 105                 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210> 375
<211> 366
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 375
gaagtgcagc tggtgcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg 60
agctgcaaag cgagcggctt taacattaaa gattattata ttcattgggt gcgccaggcg 120
ccgggccagg gcctggaatg gatgggccgc attgatccgg ataacggcga aagcacctat 180
gtgccgaaat ttcagggccg cgtgaccatg accaccgata ccagcaccag caccgcgtat 240
atggaactgc gcagcctgcg cagcgatgat accgcggtgt attattgcgc gcgcgaaggc 300
ctggattatg gcgattatta tgcggtggat tattggggcc agggcaccct ggtgaccgtc 360
tcgagc                                                           366
```

<210> 376
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 376
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
            20   25   30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 377
<211> 321
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 377
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctctccgcat ccgtaggcga ccgcgtaacc 60
ataacatgta gagcatctca agatatttcc aactatttga attggtacca acaaaaaccc 120
ggcaaagcac ctaaactcct catttactat acatcaagac tcctctccgg cgttccatca 180
cgattctcag gctccggctc cggcacagat ttcacactca ctatttcctc cctccaacca 240
gaagattttg caacctatta ctgtcaacaa ggcgatacac tcccatacac attcggcggc 300
ggcacaaaag ttgaaattaa a   321

<210> 378
<211> 123
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 378
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
            20   25   30
Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45
Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
    50   55   60
Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95

```
Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 379
<211> 369
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 379
gaggtgcagc tggtgcagag cggcgccgag gtaaaaaaac caggagcaag cgttaaagtt 60
tcttgtaaag caagcggata tacatttaca gattacaaca tgcattgggt aagacaagcg 120
ccaggacaag gattggaatg gatgggcgaa attaacccta atagtggagg agcaggctac 180
aatcaaaaat tcaaagggag agttacaatg acaacagaca caagcacttc aacagcatat 240
atggaactgc gatcacttag aagcgacgat acagctgtat actattgcgc acgacttggg 300
tatgatgata tatatgatga ctggtatttc gatgtttggg gccagggaac aacagttacc 360
gtctctagt 369

<210> 380
<211> 108
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 380
```
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser
            20                  25                  30
Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65                  70                  75                  80
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Phe Phe Pro
                85                  90                  95
Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 381
<211> 324
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 381
gacatccagc tgacccagag ccccagcttc ctttccgcat ccgttggtga ccgagtaaca 60
atcacatgcc gcgcctcatc ttcagttaca tcttcttatc ttaattggta tcaacaaaaa 120
ccaggaaaag cacctaaact tcttatatac tctacatcta atctcgcatc aggagttccc 180
tctcgatttt caggatctgg atcaggcaca gaatttacac ttactatatc atcactccaa 240
ccagaagact tcgccactta ttactgccaa caatacgatt tttttccaag cacattcgga 300
ggaggtacaa aagtagaaat caag 324

<210> 382
<211> 121
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 382
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
            20   25   30
Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
        35   40   45
Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe
    50   55   60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly
            100   105   110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 383
<211> 363
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 383
gaggtgcagc tggtgcagag cggcgccgag gtcaagaaac ctggagcaag cgtaaaggtt 60
agttgcaaag catctggata cacatttacc gactactaca tgaattgggt acgacaagcc 120
cctggacaaa gacttgaatg gatgggagac attaaccctt ataacgacga cactacatac 180
aatcataaat ttaaaggaag agttacaatt acaagagata catccgcatc aaccgcctat 240
atggaacttt cctcattgag atctgaagac actgctgttt attactgtgc aagagaaact 300
gccgttatta ctactaacgc tatggattac tggggtcaag gaaccactgt taccgtctct 360
agt   363

<210> 384
<211> 108
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 384
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Thr Ile Ser Ser Asn
            20   25   30
His Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu
        35   40   45
Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
    50   55   60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

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

<210> 385
<211> 324
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 385
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctctcagcat ccgtaggcga tagagttaca 60
ataacatgca gcgtatcatc aactatatca tcaaatcatc ttcattggtt ccaacagaaa 120
cccggcaaag cacctaaatc acttatatac ggcacatcaa atctcgcatc aggcgttcct 180
tcaagatttt caggctctgg ctcaggcacc gactttactc ttacaatatc ctccctccaa 240
cccgaagact tcgcaaccta ttactgtcaa caatggtcct catatccact cacatttggc 300
ggcggcacaa aagtagaaat taaa 324

<210> 386
<211> 125
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 386
```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Phe Asn Ile Lys Asp Phe
            20                  25                  30
Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Asp Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe
            100                 105                 110
Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 387
<211> 375
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 387
gaggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgactt caacattaaa gacttctatc tacactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gattggaagg attgatcctg agaatggtga tactttatat 180
gacccgaagt tccaggacaa ggtcaccatg accacagaca cgtccaccag cacagcctac 240

atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaggcg 300
gattatttcc acgatggtac ctcctactgg tacttcgatg tctggggccg tggcaccctg 360
gtcaccgtct ctagt 375

<210> 388
<211> 106
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 388
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile
            20   25   30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35   40   45
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50   55   60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65   70   75   80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
                85   90   95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 389
<211> 318
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 389
gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtatcagca aaaaccaggg 120
aaagccccta agctcctgat ctatgccaca tccaacctgg cttctggggt cccatcaagg 180
ttcagcggca gtggatctgg gacagaattc actctcacaa tcagcagcct gcagcctgaa 240
gattttgcaa cttattactg tcagcagtgg agtagtgacc cactcacgtt cggcggaggg 300
accaaggtgg agatcaaa 318

<210> 390
<211> 121
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 390
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Ile Lys Asp Tyr
            20   25   30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35   40   45
Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe
    50   55   60
Pro Gly Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

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

<210> 391
<211> 363
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 391
gaggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggatt cgacattaag gactactata tacactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatcggaagg gttgatcctg acaatggtga gactgaattt 180
gccccgaagt tcccgggcaa ggtcaccatg accacagaca cgtccatcag cacagcctac 240
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaagac 300
tacgatggta cctacacctg gtttccttat tggggccaag ggactctggt caccgtctct 360
agt 363

<210> 392
<211> 448
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 392
```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30
Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
```

```
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
    210                 215                 220
Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
225                 230                 235                 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
    290                 295                 300
Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335
Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
385                 390                 395                 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445


<210> 393
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence



<400> 393
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30
Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
```

```
        35                  40                  45
Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
    130                 135                 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190
Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
    210                 215                 220
Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300
Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335
Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445
```

<210> 394

<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 394

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Phe Asn Ile Lys Asp Phe
            20                  25                  30
Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Asp Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe
            100                 105                 110
Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
        115                 120                 125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
    130                 135                 140
Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145                 150                 155                 160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
                165                 170                 175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
            180                 185                 190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys
        195                 200                 205
Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu
    210                 215                 220
Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
225                 230                 235                 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe
    290                 295                 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350
```

```
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400
Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445
Pro Gly
    450
```

<210> 395
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence

<400> 395

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

```
    210                 215                 220
Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300
Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335
Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445


<210> 396
<211> 445
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Humanized antibody sequence



<400> 396
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30
Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
```

```
Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val
    210                 215                 220
Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300
Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335
Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350
Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
                405                 410                 415
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
            420                 425                 430
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445
```

```
  1 AQVLTQTPAS VSAAVGGTVT INCQSSQSVY DNNWLAWFQQ KPGQPPKLLI
 51 YDASDLASGV PSRFSGSGSG TQFTLTISGV QCADAATYYC QGAYNDVIYA
101 FGGGTEVVVK RTDAAPTVSI FPPSSEQLTS GGASVVCFLN NFYPKDINVK
151 WKIDGSERQN GVLNSWTDQD SKDSTYSMSS TLTLTKDEYE RHNSYTCEAT
201 HKTSTSPIVK SFNRNEC
```

B.

```
  1 QSLEESGGRL VTPGTPLTLT CTASGFSLSS YWMNWVRQAP GEGLEWIGTI
 51 DSGGRTDYAS WAKGRFTISR TSTTMDLKMT SLTTGDTARY FCARNWNLWG
101 QGTLVTVSSA STKGPSVYPL APGSAAQTNS MVTLGCLVKG YFPEPVTVTW
151 NSGSLSSGVH TFPAVLQSDL YTLSSSVTVP SSTWPSETVT CNVAHPASST
201 KVDKKIVPRD CGCKPCICTV PEVSSVFIFP PKPKDVLTIT LTPKVTCVVV
251 DISKDDPEVQ FSWFVDDVEV HTAQTQPREE QFNSTFRSVS ELPIMHQDWL
301 NGKEFKCRVN SAAFPAPIEK TISKTKGRPK APQVYTIPPP KEQMAKDKVS
351 LTCMITDFFP EDITVEWQWN GQPAENYKNT QPIMNTNGSY FVYSKLNVQK
401 SNWEAGNTFT CSVLHEGLHN HHTEKSLSHS PGK
```

Figur 1

```
  1 QIVLTQSPTI VSASPGEKVT LICSASSSVS FVDWFQQKPG TSPKRWIYRT
 51 SNLGFGVPAR FSGGGSGTSH SLTISRMEAE DAATYYCQQR STYPPTFGAG
101 TKLELKRADA APTVSIFPPS SEQLTSGGAS VVCFLNNFYP KDINVKWKID
151 GSERQNGVLN SWTDQDSKDS TYSMSSTLTL TKDEYERHNS YTCEATHKTS
201 TSPIVKSFNR NEC
```


B.

```
  1 QVTLKESGPG ILQPSQTLSL TCSFSGFSLS TSGMGVGWIR HPSGKNLEWL
 51 AHIWWDDVKR YNPVLKSRLT ISKDTSNSQV FLKIANVDTA DTATYYCARI
101 EDFDYDEEYY AMDYWGQGTS VIVSSAKTTP PSVYPLAPGS AAQTNSMVTL
151 GCLVKGYFPE PVTVTWNSGS LSSGVHTFPA VLQSDLYTLS SSVTVPSSTW
201 PSETVTCNVA HPASSTKVDK KIVPRDCGCK PCICTVPEVS SVFIFPPKPK
251 DVLTITLTPK VTCVVVDISK DDPEVQFSWF VDDVEVHTAQ TQPREEQFNS
301 TFRSVSELPI MHQDWLNGKE FKCRVNSAAF PAPIEKTISK TKGRPKAPQV
351 YTIPPPKEQM AKDKVSLTCM ITDFFPEDIT VEWQWNGQPA ENYKNTQPIM
401 DTDGSYFVYS KLNVQKSNWE AGNTFTCSVL HEGLHNHHTE KSLSHSPGK
```

Figur 2

```
  1 DIVLTQSPAS LTVSLGLRAT ISCKASQSVD YDGDSYMNWY QQKPGQPPKL
 51 LIYAASNLES GIPARFSGNG SGTDFTLNIH PVEEEDAVTY YCQQSNEDPW
101 TFGGGTKLEI KRADAAPTVS IFPPSSEQLT SGGASVVCFL NNFYPKDINV
151 KWKIDGSERQ NGVLNSWTDQ DSKDSTYSMS STLTLTKDEY ERHNSYTCEA
201 THKTSTSPIV KSFNRNEC
```

3/25

B.

```
  1 EVQLQQSGPE LVKPGTSVKM SCKASGYTFT DCYMNWVKQS HGKSLEWIGD
 51 INPFNGGTTY NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MQLNSLTSDD SAVYYCARSH
101 YYFDGRVPWD AMDYWGQGTS VTVSSAKTTP PSVYPLAPGS AAQTNSMVTL
151 GCLVKGYFPE PVTVTWNSGS LSSGVHTFPA VLQSDLYTLS SSVTVPSSTW
201 PSETVTCNVA HPASSTKVDK KIVPRDCGCK PCICTVPEVS SVFIFPPKPK
251 DVLTITLTPK VTCVVVDISK DDPEVQFSWF VDDVEVHTAQ TQPREEQFNS
301 TFRSVSELPI MHQDWLNGKE FKCRVNSAAF PAPIEKTISK TKGRPKAPQV
351 YTIPPPKEQM AKDKVSLTCM ITDFFPEDIT VEWQWNGQPA ENYKNTQPIM
401 DTDGSYFIYS KLNVQKSNWE AGNTFTCSVL HEGLHNHHTE KSLSHSPGK
```

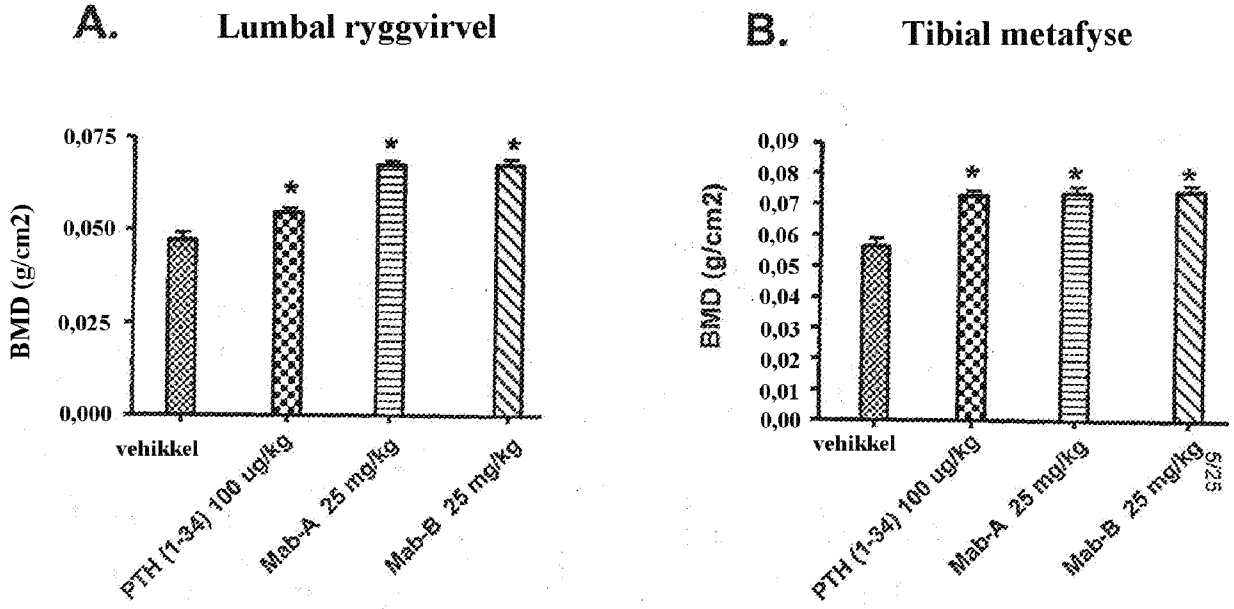
Figur 3

```
  1 DVQMIQSPSS LSASLGDIVT MTCQASQGTS INLNWFQQKP GKAPKLLIYG
 51 SSNLEDGVPS RFSGSRYGTD FTLTISSLED EDLATYFCLQ HSYLPYTFGG
101 GTKLEIKRAD AAPTVSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI
151 DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT
201 STSPIVKSFN RNEC
```

B.

```
  1 EVQLQQSGPE LVTPGASVKI SCKASGYTFT DHYMSWVKQS HGKSLEWIGD
 51 INPYSGETTY NQKFKGTATL TVDKSSSIAY MEIRGLTSED SAVYYCARDD
101 YDASPFAYWG QGTLVTVSAA KTTPPSVYPL APGSAAQTNS MVTLGCLVKG
151 YFPEPVTVTW NSGSLSSGVH TFPAVLQSDL YTLSSSVTVP SSTWPSETVT
201 CNVAHPASST KVDKKIVPRD CGCKPCICTV PEVSSVFIFP PKPKDVLTIT
251 LTPKVTCVVV DISKDDPEVQ FSWFVDDVEV HTAQTQPREE QFNSTFRSVS
301 ELPIMHQDWL NGKEFKCRVN SPAFPAPIEK TISKTKGRPK APQVYTIPPP
351 KEQMAKDKVS LTCMITDFFP EDITVEWQWN GQPAENYKNT QPIMDTDGSY
401 FIYSKLNVQK SNWEAGNTFT CSVLHEGLHN HHTEKSLSHS PGK
```

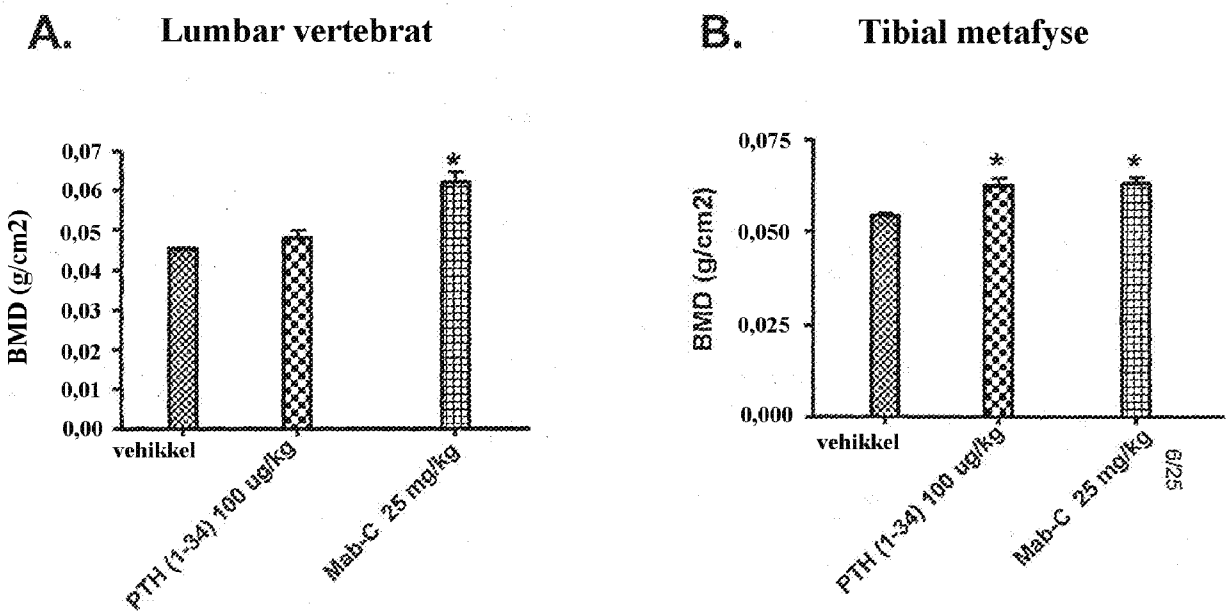
Figur 4



*** = statistisk signifikant forskjell fra vehikkel**

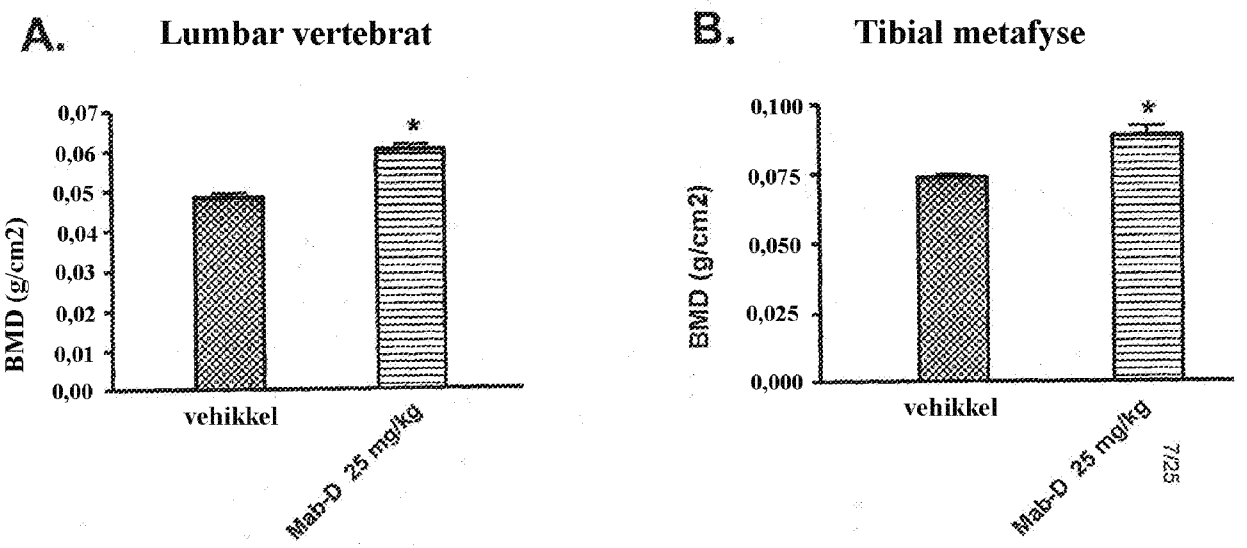
Error bars = gjennomsnitt+/- standardavvik

Figur 5



*** = statistisk signifikant forskjell fra vehikkel**
Error bars = gjennomsnitt +/- standardavvik

Figur 6



*** = statistisk signifikant forskjellig fra vehikkel**
Error bars = gjennomsnitt +/- standardavvik

Figur 7

```
1   QGWQAFKNDA TEIIPELGEY PEPPPELENN KTMNRAENGG RPPHHPFETK

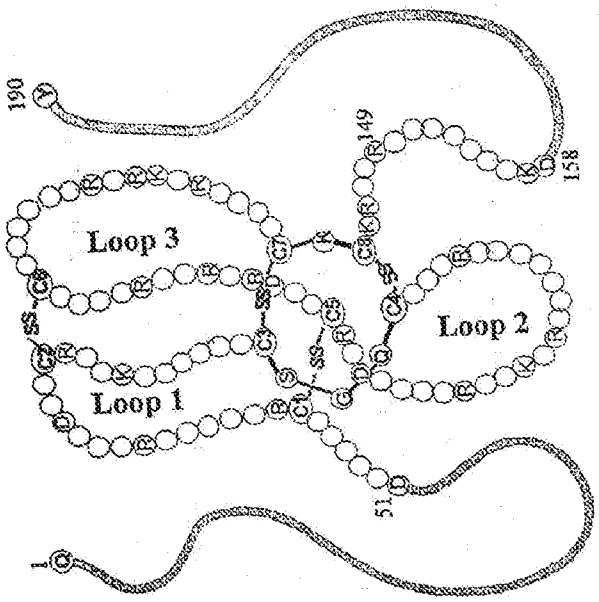
51  DVSEYSCREL HFTRYVTDGP CRSAKPVTEL VCSGQCGPAR LLPNAIGRGK
          C1              C2              C3  C4

101 WWRPSGPDFR CIPDRYRAQR VQLLCPGGEA PRARKVRLVA SCKCKRLTRF
                C5              C6                  C7 C8

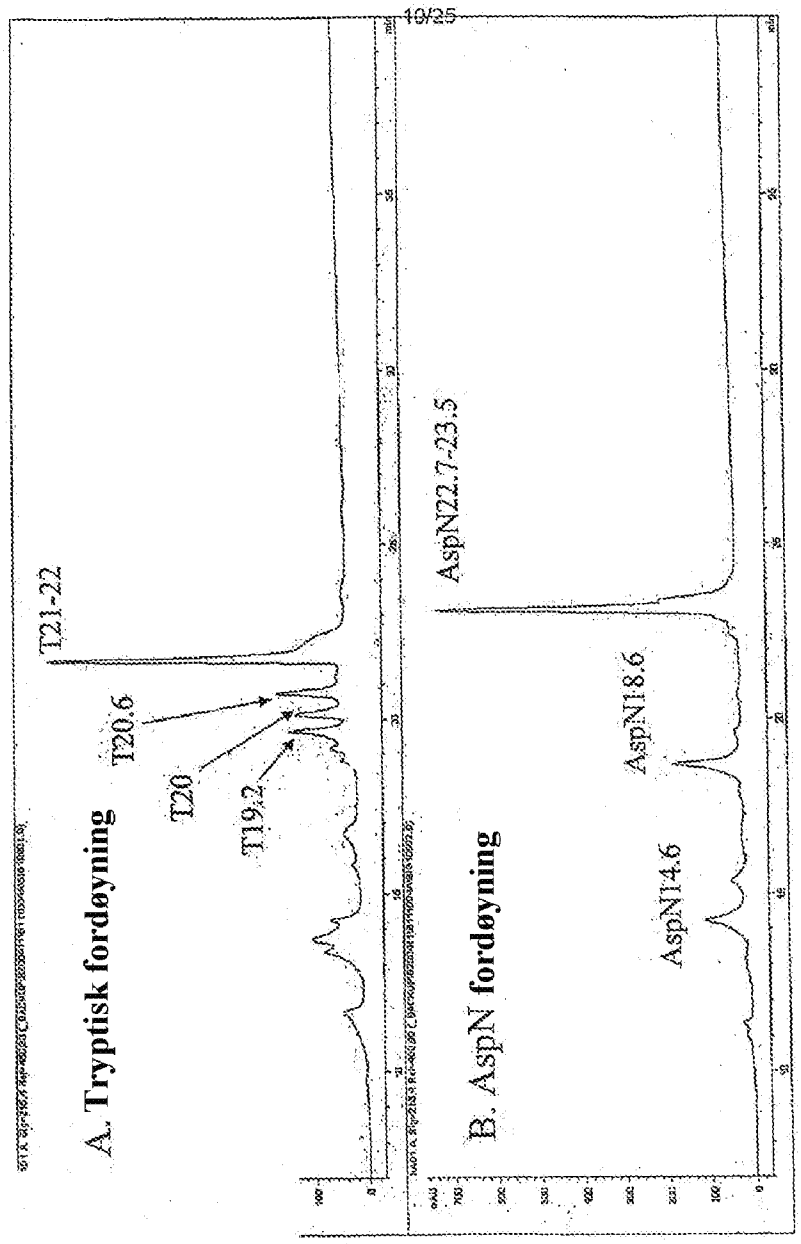
151 HNQSELKDFG TEAARPQKGR KPRPRARSAK ANQAELENAY
```

```
1   CAGGGGTGGC AGGCGTTCAA GAATGATGCC ACGGAAATCA TCCCCGAGCT
51  CGGAGAGTAC CCCGAGCCTC CACCGGAGCT GGAGAACAAC AAGACCATGA
101 ACCGGGCGGA GAACGGAGGG CGGCCTCCCC ACCACCCCTT TGAGACCAAA
151 GACGTGTCCG AGTACAGCTG CCGCGAGCTG CACTTCACCC GCTACGTGAC
201 CGATGGGCCG TGCCGCAGCG CCAAGCCGGT CACCGAGCTG GTGTGCTCCG
251 GCCAGTGCGG CCCGGCGCGC CTGCTGCCCA ACGCCATCGG CCGCGGCAAG
301 TGGTGGCGAC CTAGTGGGCC CGACTTCCGC TGCATCCCCG ACCGCTACCG
351 CGCGCAGCGC GTGCAGCTGC TGTGTCCCGG TGGTGAGGCG CCGCGCGCGC
401 GCAAGGTGCG CCTGGTGGCC TCGTGCAAGT GCAAGCGCCT CACCCGCTTC
451 CACAACCAGT CGGAGCTCAA GGACTTCGGG ACCGAGGCCG CTCGGCCGCA
501 GAAGGGCCGG AAGCCGCGGC CCCGCGCCCG GAGCGCCAAA GCCAACCAGG
551 CCGAGCTGGA GAACGCCTAC
```

Figur 8



Figur 9


A. Tryptisk fordøyning
T21-22
T20.6
T20
T19.2
B. AspN fordøyning
AspN22.7-23.5
AspN18.6
AspN14.6

Figur 10

Peptider	Sekv. pos	Obs. masse	Sekvens
	65-72	2146.34	1. YVTDGP CR (910) C2
	121-132	(2145.8)	2. VQLLCPGGEA PR (1239) C6
		9620.8 (MALDI); 9638.41 (ESI-MS)	
	51-90	(4419.1)	1. DVSEYSCREL HFTRYVTDGP CRSAKPVTEL VCSGQCGPAR
	104-149	(5226.2)	2. PSGPDFR CIPDRYRAQR VQLLCPGGEA PRARKVRLVA SCKCKRLT R
T20.6		7105.7 (MALDI); 7122.0 (ESI-MS)	
	51-64	3944.5	1. DVSEYSCREL HFTR (1740.9) C1
	101-117		2. WWRPSGPPFR CIPDRYR (2206.6) C5
	73-90	3177.0	3. SAKPVTELVC SGQCGPAR (1802.2) C3,C4
	138-149		4. LVASCKCKRL TR (1378.5) C7,C8
T21-22		10,147 (MALDI); 10170.3 (ESI-MS)	
	51-90	(4419.1)	1. DVSEYSCREL HFTRYVTDGP CRSAKPVTEL VCSGQCGPAR
	101-149	(5754.8)	2. WWRPSGPDFR CIPDRYRAQR VQLLCPGGEA PRARKVRLVA SCKCKRLTR

11/25

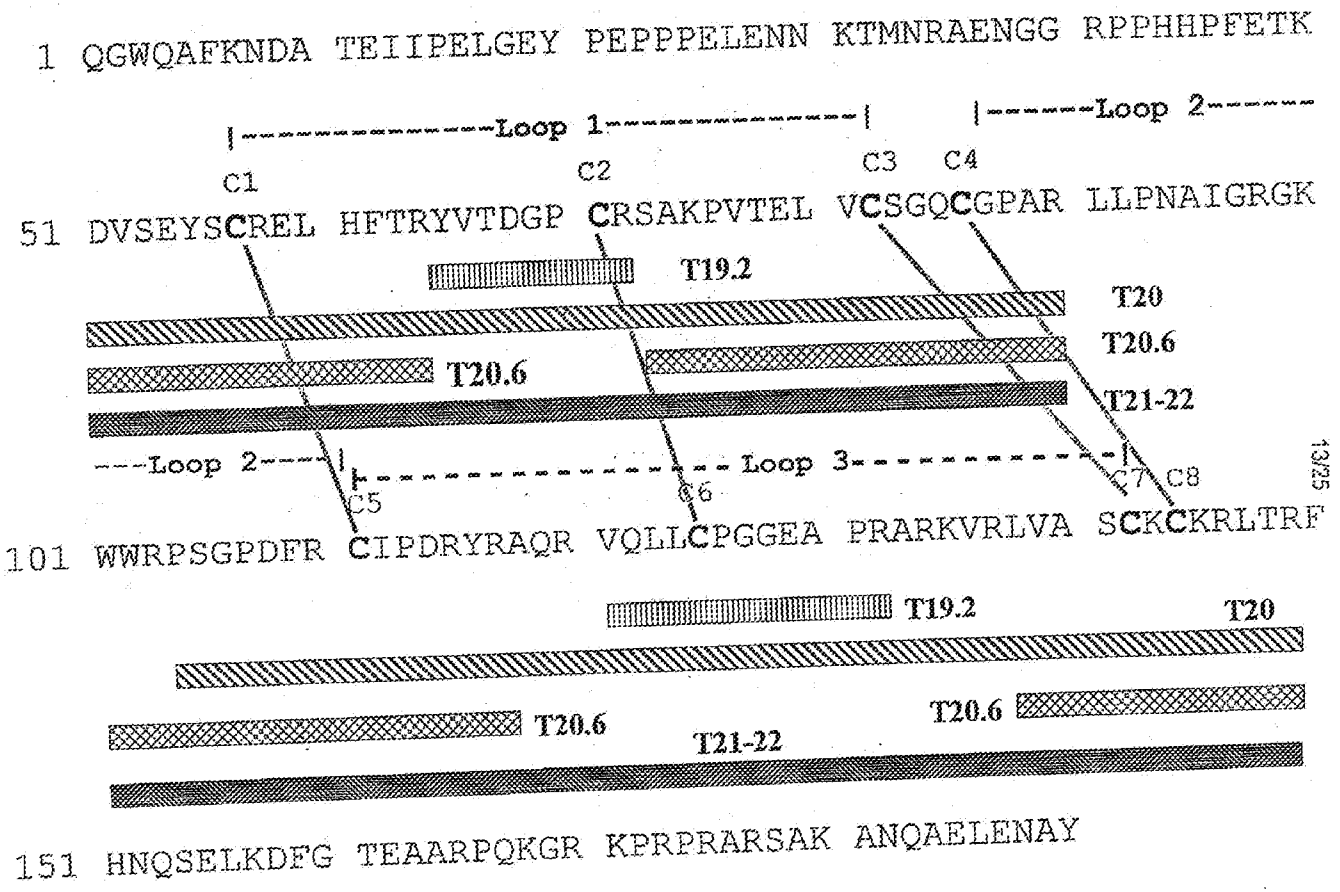
Figur 11

Peptider	Sekv. pos	Obs. masse	Sekvens
14.6	34-47	1245.5	ENGGRPPHHPF
	12-25	1585.4	EIIPELGFYP EPPP
	158-184	2964.5	DFGTEAARPQ KGRKPRPRAR SAKANQA
AspN18.6	9-50		DATEIIPELG EYPEPPPELE NNKTMNRAEN GGRPPHHPFE TK (Glycopeptide)
AspN22.7-23.5	51-154	11,740	DVSEYSCREL HFTRYVTDGP CRSAKPVTEL VCSGQCGPAR LLPNAIGRGK WWRPSGPDFR CIPDRYRAQR VQLLCPGGEA PRARKVRLVA SCKCKRLTRF HNQS

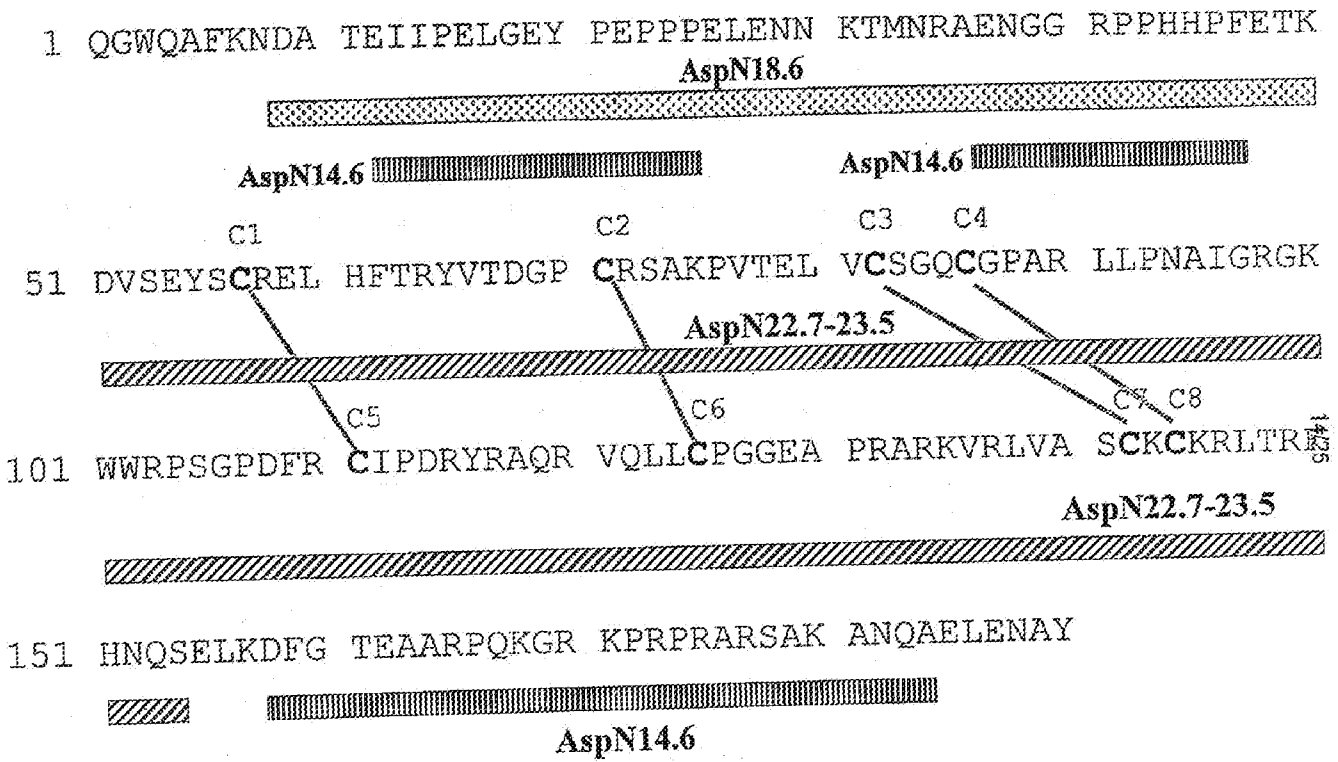
12/25

Figur 12

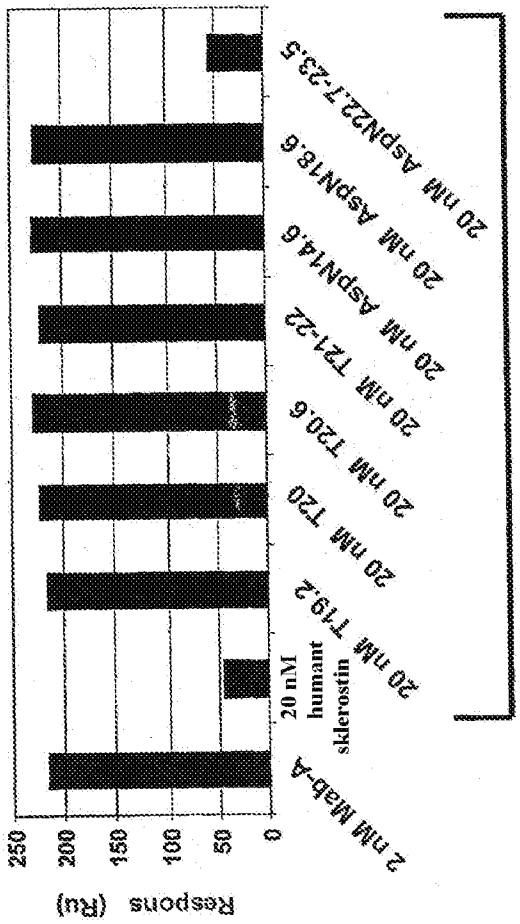
348331


1 QGWQAFKNDA TEIIPELGEY PEPPPELENN KTMNRAENGG RPPHHPFETK
Loop 1
Loop 2
C1
C2
C3
C4
51 DVSEYSCREL HFTRYVTDGP CRSAKPVTEL VCSGQCGPAR LLPNAIGRGK
T19.2
T20
T20.6
T20.6
T21-22
Loop 2
Loop 3
C5
C6
C7
C8
101 WWRPSGPDFR CIPDRYRAQR VQLLCPGGEA PRARKVRLVA SCKCKRLTRF
T19.2
T20
T20.6
T20.6
T21-22
151 HNQSELKDFG TEAARPQKGR KPRPRARSAK ANQAELENAY

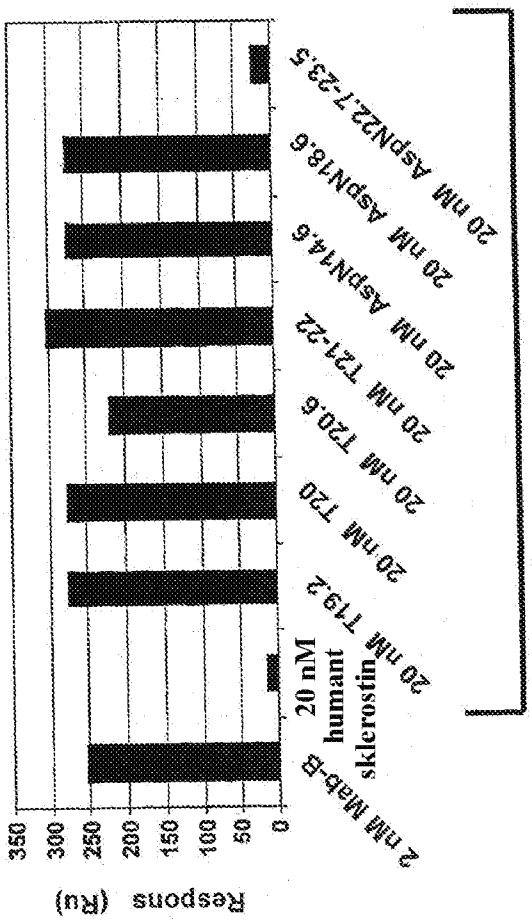
Figur 13


1 QGWQAFKNDA TEIIPELGEY PEPPPELENN KTMNRAENGG RPPHHPFETK
AspN18.6
AspN14.6
AspN14.6
C1
C2
C3
C4
51 DVSEYSCREL HFTRYVTDGP CRSAKPVTEL VCSGQCGPAR LLPNAIGRGK
AspN22.7-23.5
C5
C6
C7
C8
101 WWRPSGPDFR CIPDRYRAQR VQLLCPGGEA PRARKVRLVA SCKCKRLTRF
AspN22.7-23.5
151 HNQSELKDFG TEAARPQKGR KPRPRARSAK ANQAELENAY
AspN14.6

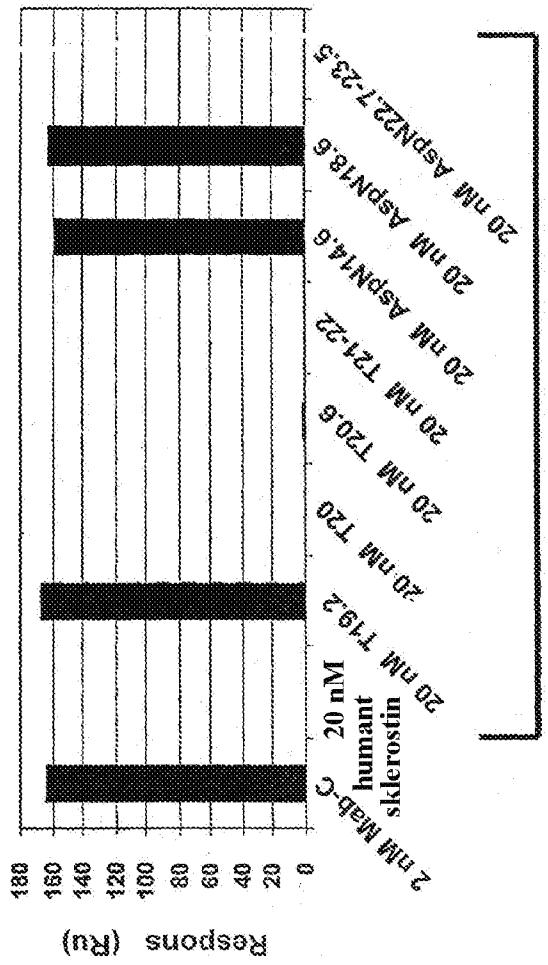
Figur 14


Respons (Ru)
250
200
150
100
50
0
2 nM Mab-A
20 nM humant sklerostin
20 nM T19.2
20 nM T20
20 nM T20.6
20 nM T21-22
20 nM AspN14.6
20 nM AspN18.6
20 nM AspN22.7-23.5
2 nM Mab-A +

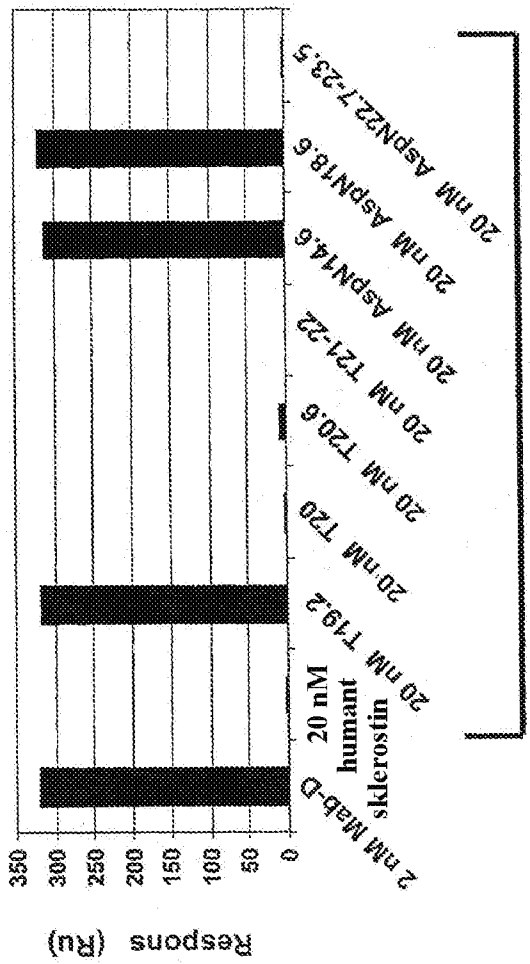
Figur 15


Respons (Ru)
350
300
250
200
150
100
50
0
2 nM Mab-B
20 nM humant sklerostin
20 nM T19.2
20 nM T20
20 nM T20.6
20 nM T21-22
20 nM AspN14.6
20 nM AspN18.6
20 nM AspN22.7-23.5
2 nM Mab-B +

Figur 16


Respons (Ru)
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
2 nM Mab-C
20 nM humant sklerostin
20 nM T19.2
20 nM T20
20 nM T20.6
20 nM T21-22
20 nM AspN14.6
20 nM AspN18.6
20 nM AspN22.7-23.5
2 nM Mab-C +

Figur 17


Respons (Ru)
350
300
250
200
150
100
50
0
2 nM Mab-D
20 nM humant sklerostin
20 nM T19.2
20 nM T20
20 nM T20.6
20 nM T21-22
20 nM AspN14.6
20 nM AspN18.6
20 nM AspN22.7-23.5
2 nM Mab-D +

Figur 18

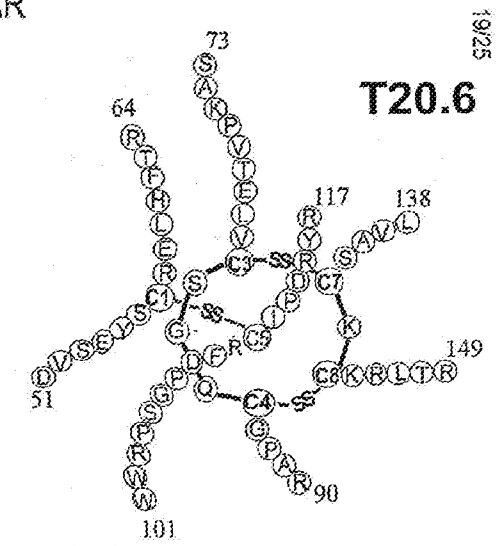
A. ***Loop 2 epitop for Mab-A og Mab-B***

:4GPARLLPNAIGRGKWWRPSGPDFRC5

B. *T20.6 epitop for Mab-C og Mab-D*

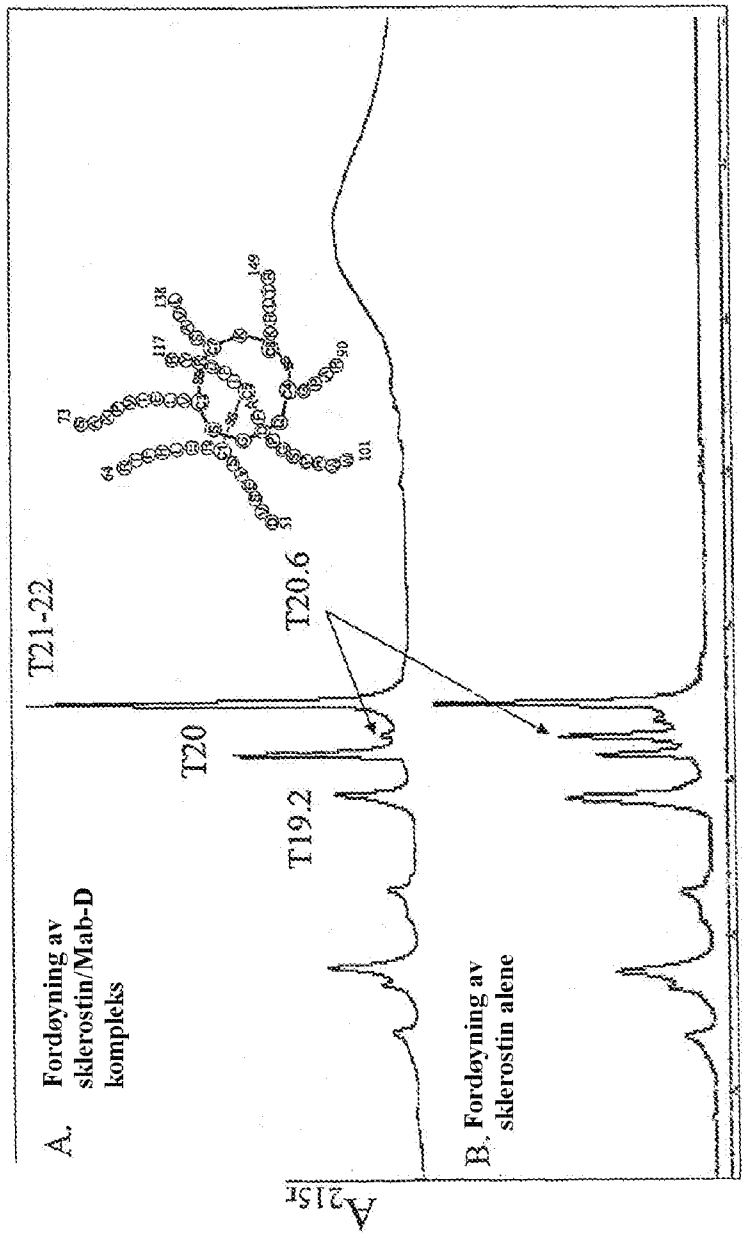
DVSEYSC1RELHFTR SAKPVTELVC3SGQC4GPAR

WWRPSGPDFRC5IPDRYR LVASC7KC8KRLTR



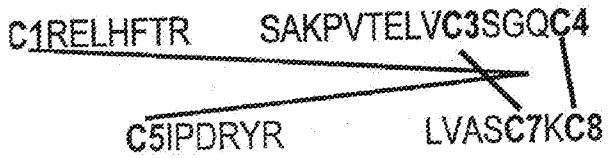
Figur 19

348331

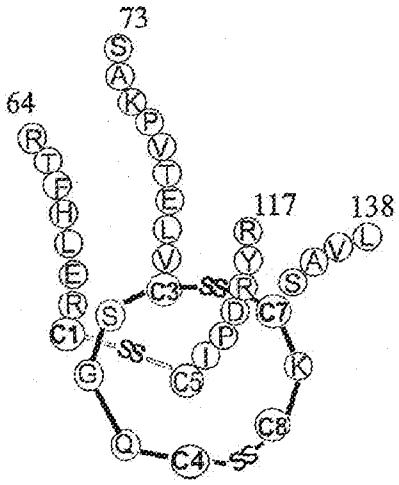

A. Fordøyning av sklerostin/Mab-D kompleks
B. Fordøyning av sklerostin alene
T21-22
T20.6
T20
T19.2
A215r
73
64
117
138
149
90
101
51

Figur 20

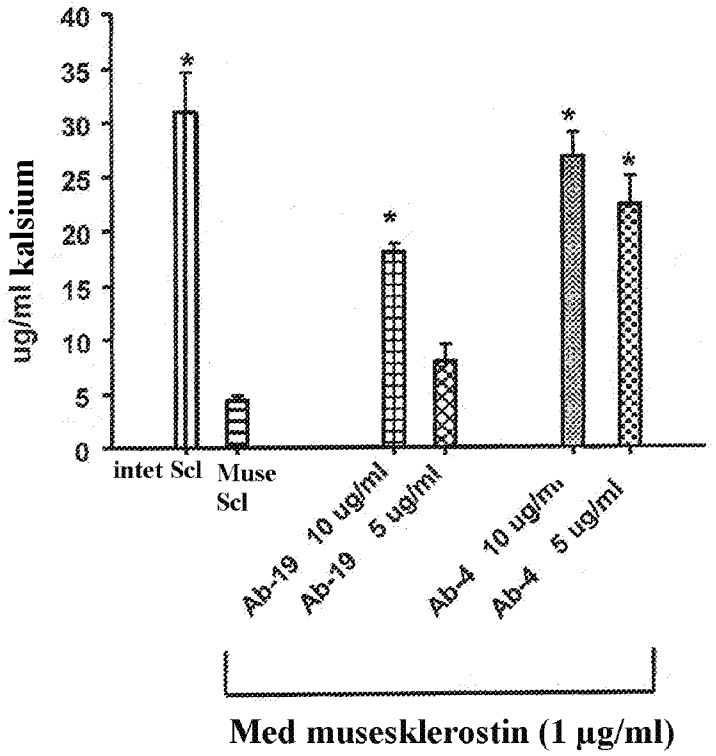
"T20.6 derivat 1 (cystein-knute + armer)" epitop for Mab-D



"T20.6 derivat 1 (cystein-knute + armer)"



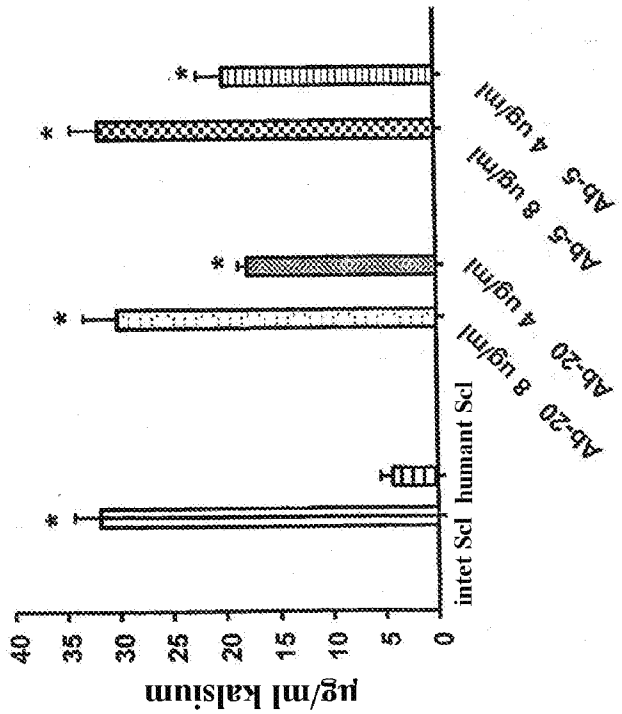
Figur 21



Figur 22

* = statistisk signifikant forskjell fra muse Scl gruppe.

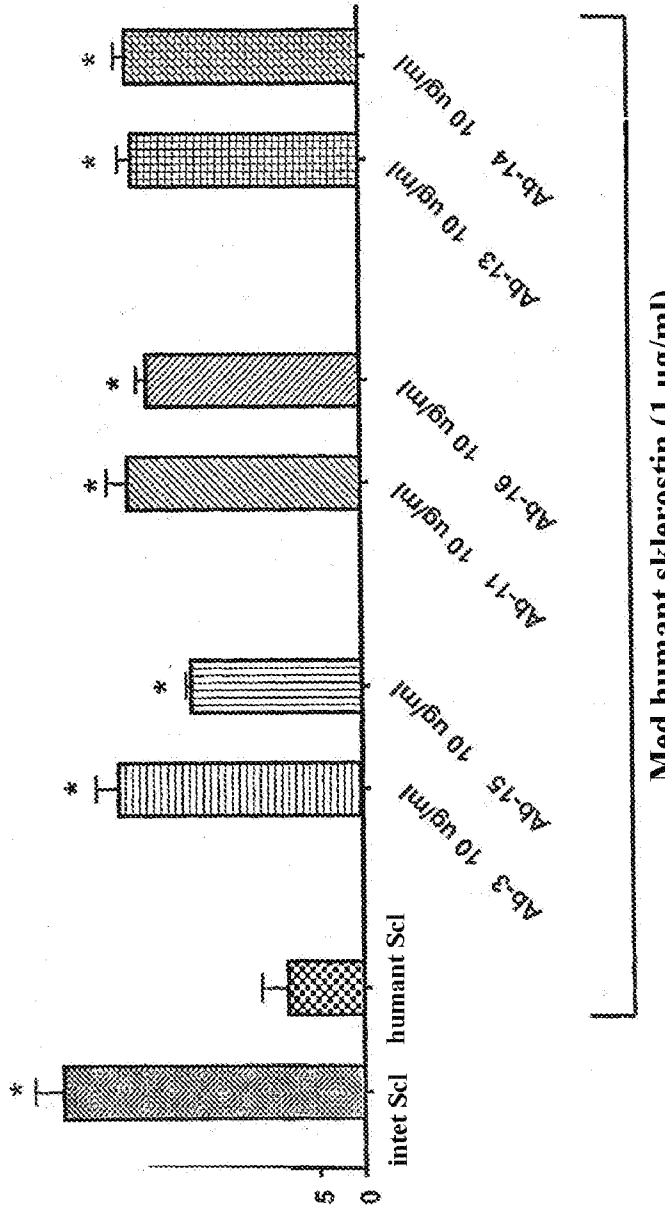
Error bars = gjennomsnitt +/- SEM



* = statistisk signifikant forskjell fra human Scl gruppe.

Error bars = gjennomsnitt +/- SEM

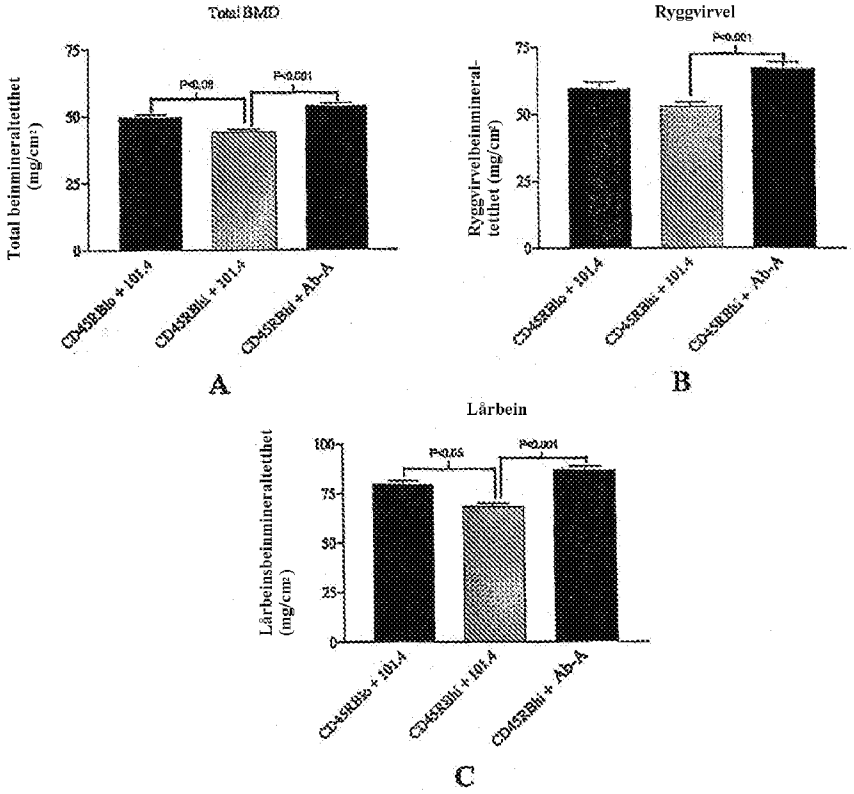
Figur 23



* = statistisk signifikant forskjell fra human Scl gruppe.

Error bars = gjennomsnitt +/- SEM

Figur 24


Total BMD
Total beinmineraltetthet (mg/cm²)
P<0.05
P<0.001
CD45RBlo + 101.4
CD45RBhi + 101.4
CD45RBhi + Ab-A
A
Ryggvirvel
Ryggvirvelbeinmineral-tetthet (mg/cm²)
P<0.001
B
Lårbein
Lårbeinsbeinmineraltetthet (mg/cm²)
P<0.05
P<0.001
C