

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2008.09.17	(73) Titular(es): AMGEN, INC PATENT OPERATIONS, M/S 28-2-C ONE AMGEN CENTER DRIVE THOUSAND OAKS, CALIFORNIA 91320-1799 US
(30) Prioridade(s): 2007.09.17 US 973024 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2010.06.16	
(45) Data e BPI da concessão: 2013.12.25 063/2014	(72) Inventor(es): IAN DESMOND PADHI US GRAHAM RICHARD JANG US
	(74) Mandatário: ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **ANTICORPOS ANTI-ESCLEROSTINA**

(57) Resumo:

A INVENÇÃO REFERE-SE A UM MÉTODO DE INIBIÇÃO DA RESSORÇÃO ÓSSEA. O MÉTODO COMPREENDE A ADMINISTRAÇÃO A UM SER HUMANO DE UMA QUANTIDADE DE UM INIBIDOR DE ESCLEROSTINA QUE REDUZ O NÍVEL DE UM MARCADOR DE RESSORÇÃO ÓSSEA DURANTE PELO MENOS 2 SEMANAS. A INVENÇÃO PROPORCIONA TAMBÉM UM MÉTODO DE MONITORIZAÇÃO DA TERAPIA ANTI-ESCLEROSTINA COMPREENDENDO A MEDIÇÃO DE UM OU MAIS NÍVEIS DE MARCADORES DE RESSORÇÃO ÓSSEA, A ADMINISTRAÇÃO DE UM AGENTE DE LIGAÇÃO A ESCLEROSTINA, E DEPOIS A MEDIÇÃO DOS NÍVEIS DOS MARCADORES DE RESSORÇÃO ÓSSEA. É TAMBÉM PROPORCIONADO UM MÉTODO PARA AUMENTO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA; UM MÉTODO DE MELHORIA DOS EFEITOS DE UMA DESORDEM RELACIONADA COM OSTEOCLASTOS; UM MÉTODO DE TRATAMENTO DE UMA DESORDEM RELACIONADA COM OS OSSOS POR MANUTENÇÃO DA DENSIDADE ÓSSEA; E UM MÉTODO DE TRATAMENTO DE UMA DESORDEM RELACIONADA COM OS OSSOS NUM SER HUMANO QUE SOFRE DE, OU ESTÁ EM RISCO DE, HIPOCALCEMIA OU HIPERCALCEMIA, NUM SER HUMANO EM QUE O TRATAMENTO COM UMA HORMONA PARATIRÓIDE OU UM SEU ANÁLOGO ESTÁ CONTRA-INDICADO, OU NUM SER HUMANO EM QUE O TRATAMENTO COM UM BISFOSFONATO ESTÁ CONTRA-INDICADO.

RESUMO

"Anticorpos anti-esclerostina"

**Aumento Relacionado com a Dose Observado em PINP Após
Administração SC de uma Única Dose de ScI-Mab a
Mulheres Saudáveis Pós-menopáusicas**

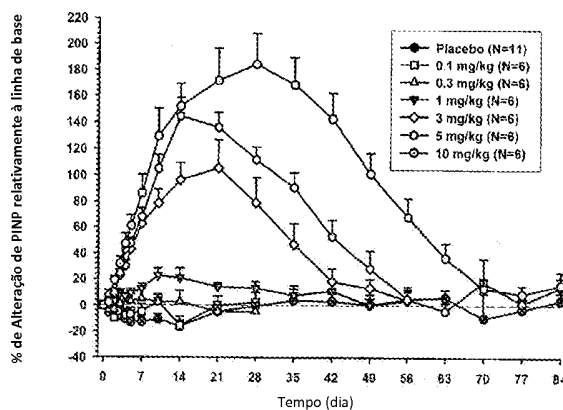


FIGURA 1

A invenção refere-se a um método de inibição da ressorção óssea. O método compreende a administração a um ser humano de uma quantidade de um inibidor de esclerostina que reduz o nível de um marcador de ressorção óssea durante pelo menos 2 semanas. A invenção proporciona também um método de monitorização da terapia anti-esclerostina compreendendo a medição de um ou mais níveis de marcadores de ressorção óssea, a administração de um agente de ligação a esclerostina, e depois a medição dos níveis dos marcadores de ressorção óssea. É também proporcionado um método para aumento da densidade mineral óssea; um método de melhoria dos efeitos de uma desordem relacionada com osteoclastos; um método de tratamento de uma desordem relacionada com os ossos por manutenção da densidade óssea; e um método de tratamento de uma desordem relacionada com os ossos num ser humano que sofre de, ou está em risco de, hipocalcemia ou hipercalcemia, num ser humano em que o tratamento com uma hormona paratiróide ou um seu análogo está contra-indicado, ou num ser humano em que o tratamento com um bisfosfonato está contra-indicado.

DESCRIÇÃO

"Anticorpos anti-esclerostina"

CAMPO TÉCNICO DA INVENÇÃO

A invenção refere-se genericamente à utilização de anticorpos anti-esclerostina para modular a densidade óssea.

ANTERIORIDADE DA INVENÇÃO

A perda de teor mineral ósseo pode ser causada por uma vasta variedade de condições e pode resultar em problemas médicos significativos. Por exemplo, a osteoporose é uma doença debilitante nos seres humanos e é caracterizada por diminuições marcadas na massa óssea esquelética e na densidade mineral, deterioração estrutural do osso, incluindo degradação da microarquitetura do osso e correspondentes aumentos na fragilidade do osso (*i.e.*, diminuições na resistência do osso), e susceptibilidade à fractura em indivíduos afectados. A osteoporose nos seres humanos é geralmente precedida por osteopenia clínica, uma condição encontrada em aproximadamente 25 milhões de pessoas nos Estados Unidos. Outros 7-8 milhões de pacientes nos Estados Unidos foram diagnosticados com osteoporose clínica. A frequência da osteoporose na população humana aumenta com a idade. Entre os Caucasianos, a osteoporose é predominante em mulheres que, nos Estados Unidos, constituem 80% do conjunto dos pacientes de osteoporose. A fragilidade e susceptibilidade à fractura acrescidas do osso esquelético nos idosos são agravadas pelo maior risco de quedas acidentais nesta população. Ancas, pulsos e vértebras fracturados estão entre as lesões mais comuns associadas à osteoporose. As fracturas da anca, em particular, são extremamente desconfortáveis e dispendiosas para o paciente, e para a mulher, correlacionam-se com elevadas taxas de mortalidade e morbilidade.

São reconhecidos os seguintes documentos:

- Lowik et al. (2006) *J Musculoskelet Neurobnal Interact*, volume 6: 357, que se refere à sinalização wnt estar

envolvida na acção inibitória da esclerostina sobre a formação óssea estimulada por BMP;

- WO 2006/119107, que se refere a anticorpos contra esclerostina; este documento corresponde a US 2007/0110747, que é referido adiante.
- Um comunicado de imprensa da Amgen de 19 de Setembro de 2006 que se refere à apresentação Denosumab and Sclerostin Antibody Data at the American Society for Bone and Mineral Research Annual Meeting; the Data Suggesting the Potential for Targeting the Key Proteins, RANK Ligand and Sclerostin, for Bone Loss Conditions; e
- Li et al. (2007) *J Bone Mineral Research*, 22, Suplemento 1: S65, que se refere ao tratamento com um anticorpo anti-esclerostina que estimula directamente a formação do osso de uma maneira dependente da dose em ratos ovariectomizados com osteopenia estabelecida.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona um anticorpo anti-esclerostina para utilização num método para inibição da ressorção óssea num ser humano, o método compreendendo a administração ao ser humano de um anticorpo anti-esclerostina numa quantidade de 1 mg/kg a 5 mg/kg, onde o anticorpo anti-esclerostina é um anticorpo ou seu fragmento que: (a) demonstra uma afinidade de ligação para com a esclerostina de SEQ ID NO: 1 inferior ou igual a 1×10^{-9} M; e (b) compreende uma CDR-H1 de SEQ ID NO: 245, uma CDR-H2 de SEQ ID NO: 246, uma CDR-H3 de SEQ ID NO: 247, uma CDR-L1 de SEQ ID NO: 78, uma CDR-L2 de SEQ ID NO: 79 e uma CDR-L3 de SEQ ID NO: 80. O método pode compreender a administração a um ser humano de uma quantidade do anticorpo que é eficaz para reduzir o nível de um marcador de ressorção óssea e opcionalmente aumentar o nível de um marcador de formação óssea. Em algumas concretizações, a ressorção óssea é inibida e a formação óssea é aumentada durante pelo menos cerca de 7 dias, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 1 mês, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 2 meses, 3 meses ou mais. Em concretizações relacionadas, a invenção pode ser empregue para aumentar a densidade mineral óssea ou tratar uma desordem relacionada com os ossos. A invenção pode melhorar os efeitos de uma desordem

relacionada com osteoclastos. O anticorpo pode ser para utilização num método que compreende a administração a um ser humano do anticorpo, onde o anticorpo reduz o nível de um marcador de resorção óssea comparativamente com níveis de marcadores ósseos sem tratamento. O anticorpo pode também aumentar o nível de um marcador de formação óssea em pelo menos cerca de 10% comparativamente com os níveis de marcadores ósseos sem tratamento. O anticorpo pode ser administrado por via de uma única dose ou em doses múltiplas. Por exemplo, o inibidor de esclerostina pode ser administrado num regime de terapia de curto prazo para, e.g., aumentar a formação óssea, e/ou pode ser administrado a longo prazo para prevenir a perda de densidade mineral óssea num regime terapêutico de manutenção.

Em quaisquer dos aspectos aqui divulgados, o nível de um ou mais marcadores de resorção óssea é reduzido em pelo menos cerca de 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50% ou mais, durante pelo menos 2 semanas, 3 semanas, 30 dias, 1 mês, 6 semanas, 2 meses ou mais, comparativamente com níveis pré-tratamento ou níveis normais para essa população de pacientes. A título de exemplo não limitante, o nível do marcador de resorção óssea às 3 semanas após tratamento é diminuído em, e.g., pelo menos cerca de 20% comparativamente com níveis pré-tratamento ou níveis normais para essa população de pacientes. Em quaisquer dos casos precedentes, o nível do marcador de formação óssea é aumentado em pelo menos cerca de 10%, cerca de 20%, cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 70%, cerca de 80%, cerca de 90%, cerca de 100% ou mais, durante pelo menos cerca de 2 semanas, 3 semanas, 30 dias, 1 mês, 6 semanas, 2 meses ou mais, comparativamente com níveis pré-tratamento ou níveis normais para essa população de pacientes. A título de exemplo não limitante, o nível do marcador de formação óssea às 3 semanas após tratamento é aumentado em, e.g., pelo menos cerca de 20% comparativamente com níveis pré-tratamento ou níveis normais para essa população de pacientes. Numa concretização exemplificativa, o marcador de resorção óssea é o nível sérico de telopéptido C de colagénio tipo I (CTX). Em outras concretizações exemplificativas, o marcador de formação óssea é fosfatase alcalina específica do osso (BSAP), osteocalcina (OstCa), e/ou extensão N-terminal de procolagénio tipo 1 (P1NP).

A invenção proporciona também o anticorpo para utilização num método de tratamento de uma desordem relacionada com os ossos, em que o método compreende a administração a um ser humano de uma ou mais quantidades do anticorpo eficazes para aumentar a densidade mineral óssea na totalidade do corpo (e.g., cabeça, tronco, braços e pernas) ou na anca (e.g., totalidade da anca e/ou colo femoral), coluna (e.g., coluna lombar), pulso, dedo, tibia e/ou calcânhar, em cerca de 1%, cerca de 2%, cerca de 3%, cerca de 4%, cerca de 5%, cerca de 6%, cerca de 8%, cerca de 10%, cerca de 12%, cerca de 15%, cerca de 18%, cerca de 20%, cerca de 25%, ou 30% ou mais. Em algumas concretizações, a densidade mineral óssea do ser humano antes do tratamento é característica de osteoporose ou osteopenia, e são administradas uma ou mais doses do anticorpo numa quantidade e durante um tempo eficazes para melhorar a densidade mineral óssea de modo a que a densidade mineral óssea deixe de ser característica de osteoporose e/ou osteopenia. Por exemplo, podem ser administradas uma ou mais doses durante um período de tempo inicial para aumentar a densidade mineral óssea para um valor a menos de 2,5, ou um, desvios padrões da densidade normal para um adulto jovem (i.e., uma pontuação $T \geq -2,5$ ou uma pontuação $T \geq -1$, como definido adiante). Em concretizações exemplificativas, o período de tempo inicial é de cerca de 3 meses ou menos, 6 meses ou menos, 9 meses ou menos, 1 ano ou menos, 18 meses ou menos, ou mais longo. O método pode ainda compreender a subsequente administração de uma ou mais quantidades de um inibidor de esclerostina eficazes para manter a densidade mineral óssea, opcionalmente durante um período de tempo de manutenção de pelo menos cerca de 6 meses, 1 ano, 2 anos ou mais longo (e.g., ao longo de toda a vida do indivíduo).

A invenção proporciona ainda o anticorpo para utilização num método de tratamento de uma desordem relacionada com os ossos num ser humano por administração de uma ou mais doses entre 1 mg/kg e 5 mg/kg, por exemplo de cerca de 1 mg/kg, ou cerca de 2 mg/kg, ou cerca de 3 mg/kg. Em algumas concretizações, as doses podem ser administradas com um intervalo de cerca de uma vez de 2 em 2 semanas ou mais tempo, uma vez por mês ou mais tempo, ou uma vez de 2 em 2 meses ou mais tempo, ou uma vez de 3 em 3 meses ou mais tempo, ou uma

vez de 4 em 4 meses ou mais tempo, ou uma vez de 5 em 5 meses ou mais tempo, ou uma vez de 6 em 6 meses ou mais tempo, ou uma vez de 9 em 9 meses ou mais tempo, ou uma vez por ano ou mais tempo. O anticorpo pode ser utilizado na preparação de um medicamento para administração utilizando quaisquer dos regimes de dosagem e tempos aqui descritos. Opcionalmente, o anticorpo anti-esclerostina é apresentado num recipiente, tal como um frasco de dose única ou multidose, contendo uma dose do anticorpo para administração (e.g., cerca de 70 a cerca de 450 mg de inibidor de esclerostina). Numa concretização exemplificativa, um frasco pode conter cerca de 70 mg ou 75 mg do anticorpo anti-esclerostina, e será adequado para administração de uma única dose de cerca de 1 mg/kg. Em outras concretizações, um frasco pode conter cerca de 140 mg ou 150 mg; ou cerca de 210 mg ou 220 mg ou 250 mg; ou cerca de 280 mg ou 290 mg ou 300 mg; ou cerca de 350 mg ou 360 mg; ou cerca de 420 mg ou 430 mg ou 440 mg ou 450 mg do anticorpo anti-esclerostina.

Adicionalmente, a invenção pode ser utilizada no tratamento de uma desordem relacionada com os ossos num ser humano que sofre de, ou está em risco de sofrer, hipocalcemia ou hipercalcemia, num ser humano em que o tratamento com uma hormona paratiróide ou seu análogo está contra-indicado, ou num ser humano em que o tratamento com um bisfosfonato está contra-indicado. A invenção pode compreender a administração ao ser humano de uma quantidade do anticorpo eficaz para aumentar o nível de um marcador de formação óssea e/ou reduzir o nível de um marcador de ressorção óssea, sem resultar em hipocalcemia ou hipercalcemia (e.g., hipocalcemia ou hipercalcemia clinicamente significativas).

É também referido um método de monitorização de terapia anti-esclerostina, i.e., a resposta fisiológica a um inibidor de esclerostina. O método compreende os passos de administração de uma ou mais doses de um inibidor de esclerostina, e a detecção do nível de um ou mais marcadores de ressorção óssea, em que uma redução de pelo menos cerca de 5%, cerca de 10%, cerca de 15%, cerca de 20%, cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 50% ou mais no nível de um marcador de ressorção óssea, comparativamente com níveis pré-tratamento ou níveis normais para essa população de pacientes, é indicativa

de tratamento eficaz. O método opcionalmente compreende ainda o passo de detecção do nível de um ou mais marcadores de formação óssea, em que um aumento de pelo menos cerca de 10%, cerca de 20%, cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 70%, cerca de 80%, cerca de 90%, ou cerca de 100% no nível de um marcador de formação óssea, comparativamente com níveis pré-tratamento ou níveis normais para essa população de pacientes, é indicativo de tratamento eficaz. Em certos casos, o aumento nos níveis do marcador de formação óssea é de cerca de 20%. O método pode compreender ainda o passo de ajustamento da dose de um inibidor de esclerostina para uma quantidade diferente, e.g., superior se a alteração na ressorção óssea e/ou na formação óssea for inferior à desejada, ou inferior se a alteração na ressorção óssea e/ou na formação óssea for superior à desejada.

Num aspecto diferente, o anticorpo pode reduzir o nível de um marcador de ressorção óssea em pelo menos cerca de 5%, cerca de 10%, cerca de 15%, cerca de 20%, cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 50% ou mais e aumentar o nível de um marcador de formação óssea em pelo menos cerca de 10%, cerca de 20%, cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 70%, cerca de 80%, cerca de 90%, cerca de 100%, ou mais, durante pelo menos cerca de 1 semana, cerca de 2 semanas, cerca de 1 mês, cerca de 6 semanas, cerca de 2 meses, cerca de 10 semanas, ou cerca de 3 meses. É também referido um método de selecção destes inibidores de esclerostina por administração de um inibidor de esclerostina candidato a um animal e selecção de um inibidor de esclerostina candidato que altera o nível de um marcador de ressorção e/ou de formação óssea na extensão pretendida.

São também referidos os agentes de ligação a esclerostina divulgados na Patente U.S. com Publicação N.º 20070110747, e.g., em qualquer dos métodos aqui divulgados ou para a preparação de medicamentos para administração de acordo com qualquer dos métodos aqui divulgados. E este respeito, a invenção inclui o anticorpo para utilização num método para inibição da ressorção óssea, numa quantidade de 1 mg/kg a 5 mg/kg, em que a quantidade é eficaz para reduzir o nível sérico de telopéptido C de colagénio tipo I (CTX) em pelo menos 20%, comparativamente com níveis pré-tratamento ou

normais, às 3 semanas após o início do tratamento. A invenção também inclui o anticorpo para utilização num método para aumento da densidade mineral óssea, numa quantidade de 1 mg/kg a 5 mg/kg, em que a quantidade é eficaz para (a) reduzir o nível sérico de CTX em pelo menos 20% comparativamente com níveis pré-tratamento ou normais, às 3 semanas após o início do tratamento, e (b) aumentar o nível sérico de um marcador de formação óssea seleccionado do grupo que consiste no nível sérico de fosfatase alcalina específica do osso (BSAP), no nível sérico da extensão amino-terminal de péptido de procologénio tipo 1 (PINP), e no nível sérico de osteocalcina (OstCa), em pelo menos 20%, comparativamente com níveis pré-tratamento ou normais, às 3 semanas após o início do tratamento.

A invenção inclui também o anticorpo para utilização num método de tratamento de uma desordem relacionada com os ossos numa quantidade de 1 mg/kg a 5 mg/kg durante um primeiro período de tempo, em que a quantidade é eficaz para aumentar a densidade mineral óssea na anca, coluna, pulso, dedo, tibia e/ou calcanhar, em pelo menos cerca de 3%, seguida por uma quantidade de 1 mg/kg a 5 mg/kg durante um segundo período de tempo eficaz para manter a densidade mineral óssea. O anticorpo para utilização num método para tratamento de uma desordem relacionada com os ossos num ser humano que sofre de, ou está em risco de sofrer, hipocalcemia ou hipercalcemia, numa quantidade de 1 mg/kg a 5 mg/kg, está também contemplado, assim como o anticorpo para utilização num método para tratamento de uma desordem relacionada com os ossos em (a) um ser humano em que o tratamento com uma hormona paratiróide ou seu análogo está contra-indicado ou (b) um ser humano em que o tratamento com bisfosfonato está contra-indicado, onde o anticorpo é administrado numa quantidade de 1 mg/kg a 5 mg/kg.

São também referidos recipientes compreendendo anticorpo anti-esclerostina ou um seu fragmento. Num caso, o recipiente compreende anticorpo anti-esclerostina ou um seu fragmento e instruções para administração do anticorpo ou do seu fragmento numa quantidade eficaz para (a) reduzir o nível sérico de telopéptido C de colagénio tipo I (CTX) em pelo menos 20%, comparativamente com níveis pré-tratamento ou normais, às 3 semanas após o início do tratamento, e (b) aumentar o nível

sérico de fosfatase alcalina específica do osso (BSAP), o nível sérico de extensão amino-terminal de péptido de procolagénio tipo 1 (PINP), ou o nível sérico de osteocalcina (OstCa) em pelo menos 20%, comparativamente com níveis pré-tratamento ou normais, às 3 semanas após o início do tratamento. Alternativamente ou em adição, o recipiente compreende uma quantidade de anticorpo anti-esclerostina de cerca de 70 mg a cerca de 450 mg. É também referido um recipiente compreendendo anticorpo anti-esclerostina ou um seu fragmento e instruções para administração do anticorpo ou do seu fragmento para o tratamento de uma desordem relacionada com os ossos numa quantidade de 1 mg/kg a 5 mg/kg em cada duas ou quatro semanas. É também referido um recipiente compreendendo anticorpo anti-esclerostina ou um seu fragmento e instruções para administração do anticorpo ou do seu fragmento para o tratamento de uma desordem relacionada com os ossos numa quantidade de 1 mg/kg a 5 mg/kg durante um período de cerca de 3 meses.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A Figura 1 é um gráfico da percentagem de alteração dos níveis de extensão N-terminal de procolagénio tipo 1 (P1NP) comparativamente com níveis de P1NP na linha de base e com placebo *versus* tempo (dia) após a administração de várias doses únicas de um agente de ligação a esclerostina em mulheres saudáveis pós-menopáusicas.

A Figura 2 é um gráfico da percentagem de alteração dos níveis de fosfatase alcalina específica do osso (BSAP) comparativamente com níveis de BSAP na linha de base e com placebo *versus* tempo (dia) após a administração de várias doses únicas de um agente de ligação a esclerostina em mulheres saudáveis pós-menopáusicas.

A Figura 3 é um gráfico da percentagem de alteração dos níveis de osteocalcina comparativamente com níveis de osteocalcina na linha de base e com placebo *versus* tempo (dia) após a administração de várias doses únicas de um agente de ligação a esclerostina em mulheres saudáveis pós-menopáusicas.

A Figura 4 é um gráfico da percentagem de alteração dos níveis séricos de telopéptido C-terminal de colagénio tipo 1 (CTX) comparativamente com níveis séricos de CTX na linha de base e com placebo *versus* tempo (dia) após a administração de várias doses únicas de um agente de ligação a esclerostina em mulheres saudáveis pós-menopáusicas.

A Figura 5 são gráficos da percentagem de alteração dos níveis de osteocalcina, BSAP, P1NP e CTX comparativamente com níveis na linha de base e com placebo *versus* tempo (dia) após a administração de uma dose única de 5 mg/kg ou 10 mg/kg de agente de ligação a esclerostina em mulheres saudáveis pós-menopáusicas.

A Figura 6 é um gráfico da percentagem de alteração dos níveis séricos de cálcio comparativamente com níveis séricos de cálcio na linha de base e com placebo *versus* tempo (dia) após a administração de várias doses únicas de um agente de ligação a esclerostina em mulheres saudáveis pós-menopáusicas.

A Figura 7 são gráficos da percentagem da alteração da densidade mineral óssea comparativamente com níveis de linha de base e com placebo *versus* tempo (dia) após a administração de várias doses únicas de agente de ligação a esclerostina em mulheres saudáveis pós-menopáusicas.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A invenção é predicada, pelo menos em parte, na verificação surpreendente de que o bloqueio ou a inibição da actividade biológica da esclerostina humana desencadeiam múltiplas respostas fisiológicas ligadas a uma densidade mineral óssea (BMD, do inglês "Bone Mineral Density") aumentada, incluindo inibição significativa da reossorção óssea. As terapias mais correntemente disponíveis apenas inibem a reossorção óssea sem aumento da formação óssea. Algumas terapias correntemente disponíveis para desordens associadas a uma BMD reduzida apenas aumentam a formação óssea sem reduzir significativamente a reossorção óssea. Por exemplo, quando a formação óssea é desencadeada por alguns fármacos correntes, a reossorção óssea pode também aumentar (se bem que potencialmente a uma velocidade menor do que antes da

terapia). Pelo contrário, agentes que interferem com a actividade da esclerostina, em simultâneo, aumentam a formação óssea e reduzem a ressorção óssea. Por outras palavras, os inibidores de esclerostina "desacoplam" a formação óssea e a ressorção óssea para mais eficazmente construir o osso. Os materiais e os métodos da invenção são superiores às terapias existentes cuja eficácia terapêutica é limitada e que são acompanhadas por efeitos secundários adversos potencialmente graves.

A este respeito, a invenção proporciona inibição da ressorção óssea, e.g., ressorção óssea mediada por osteoclastos, células ósseas que dissolvem matrizes minerais do osso. A invenção proporciona ainda a melhoria dos efeitos de uma desordem relacionada com osteoclastos, i.e., uma desordem causada por actividade anormalmente aumentada dos osteoclastos que, em algumas concretizações, se manifesta como uma ressorção óssea anormalmente elevada. Em particular, a invenção proporciona um anticorpo anti-esclerostina para utilização num método para inibição da ressorção óssea num ser humano, o método compreendendo a administração ao ser humano de um anticorpo anti-esclerostina numa quantidade de 1 mg/kg a 5 mg/kg, onde o anticorpo anti-esclerostina é um anticorpo ou um seu fragmento que: (a) demonstra uma afinidade de ligação para com a esclerostina de SEQ ID NO: 1 inferior ou igual a 1×10^{-9} M; e (b) compreende uma CDR-H1 de SEQ ID NO: 245, uma CDR-H2 de SEQ ID NO: 246, uma CDR-H3 de SEQ ID NO: 247, uma CDR-L1 de SEQ ID NO: 78, uma CDR-L2 de SEQ ID NO: 79 e uma CDR-L3 de SEQ ID NO: 80.

A actividade de um inibidor de esclerostina, e.g., um agente de ligação a esclerostina, (adicionalmente descrito adiante) pode ser medida de várias maneiras. Os aumentos mediados pelo agente de ligação a esclerostina no teor mineral ósseo ou na densidade óssea podem ser medidos utilizando absorptometria de raios-x de energia simples e dupla, ultrassons, tomografia computadorizada, radiografia e imageologia de ressonância magnética. A quantidade de massa óssea pode também ser calculada a partir de pesos corporais ou utilizando outros métodos (veja-se Guinness-Hey, *Metab. Bone Dis. Relat. Res.*, 5:177-181 (1984)). São utilizados na especialidade animais e modelos animais particulares para testar o efeito das

composições farmacêuticas e métodos em, por exemplo, parâmetros de perda óssea, reossorção óssea, formação óssea, resistência óssea ou mineralização óssea, que imitam condições de doença humana tais como osteoporose e osteopenia. Os exemplos destes modelos incluem o modelo de rato ovariectomizado (Kalu, *Bone and Mineral*, 15:175-192 (1991); Frost e Jee, *Bone and Mineral*, 18:227-236 (1992); e Jee e Yao, *J. Musculoskel. Neuron. Interact.*, 1:193-207 (2001)). Os métodos para medição da actividade do agente de ligação a esclerostina aqui descritos podem também ser utilizados para determinar a eficácia de outros inibidores de esclerostina.

Nos seres humanos, a densidade mineral óssea pode ser determinada clinicamente utilizando absorptometria de raios-x dupla (DXA) de, por exemplo, a anca e a coluna. Outras técnicas incluem tomografia computadorizada quantitativa (QCT), ultra-sonografia, absorptometria de raios-x de energia simples (SXA) e absorptometria radiográfica. Os locais esqueléticos centrais comuns para medição incluem a coluna e a anca; os locais periféricos incluem o antebraço, o dedo, o pulso e o calcanhar. Excepto quanto à ultra-sonografia, a American Medical Association faz notar que as técnicas para BMD envolvem tipicamente a utilização de raios-x e são baseadas no princípio de que a atenuação da radiação depende da espessura e da composição dos tecidos no percurso da radiação. Todas as técnicas envolvem a comparação de resultados com uma base de dados normativa.

Alternativamente, uma resposta fisiológica a um ou mais agentes de ligação a esclerostina pode ser estimada através da monitorização dos níveis de marcadores ósseos. Os marcadores ósseos são produtos criados durante o processo de remodelação óssea e são libertados pelo osso, osteoblastos e/ou osteoclastos. Flutuações nos níveis de "marcadores" de reossorção óssea e/ou de formação óssea implicam alterações na remodelação/modelação óssea. A International Osteoporosis Foundation (IOF) recomenda a utilização de marcadores ósseos para monitorizar terapias para a densidade óssea (veja-se, e.g., Delmas *et al.*, *Osteoporos Int.*, Suppl. 6:S2-17 (2000), aqui incorporado por referência). Os marcadores indicativos de reossorção óssea (ou actividade de osteoclastos) incluem, por exemplo, o telopéptido C (e.g., telopéptido C-terminal de

colagénio tipo 1 (CTX) ou telopéptido C reticulado sérico), telopéptido N (telopéptido N-terminal de colagénio tipo 1 (NTX)), desoxipiridinolina (DPD), piridinolina, hidroxiprolina urinária, galactosil-hidroxilisina e fosfatase ácida resistente a tartarato (e.g., isoforma 5b da fosfatase ácida resistente a tartarato sérica). Os marcadores de formação/mineralização óssea incluem, mas não se lhes limitam, fosfatase alcalina específica do osso (BSAP), péptidos libertados da extensão N- e C-terminal de procologénio tipo 1 (P1NP, PICP), e osteocalcina (OstCa). Estão comercialmente disponíveis vários *kits* para detectar e quantificar marcadores em amostras clínicas, tais como de urina e de sangue.

Após administração, o anticorpo anti-esclerostina preferivelmente reduz o nível de um ou mais marcadores de ressonância óssea, tal como o nível sérico de telopéptido C de colagénio tipo I (CTX). É também referido um método de monitorização da terapia anti-esclerostina, i.e., a resposta fisiológica a um agente de ligação a esclerostina ou outro inibidor de esclerostina. O método compreende a administração de um agente de ligação a esclerostina, depois a medição do nível de um ou mais marcadores de ressonância óssea. Em adição, o método pode compreender a medição do nível de um ou mais marcadores de formação óssea antes da administração de um agente de ligação a esclerostina. O nível de marcador de ressonância óssea durante e/ou após o tratamento com o agente de ligação a esclerostina pode ser comparada com um nível pré-tratamento, ou alternativamente pode ser comparada com uma gama padrão típica dessa população de pacientes. Uma pessoa competente na matéria pode prontamente determinar uma gama padrão adequada através do teste de um número representativo de pacientes de idade, género, nível de doença e/ou outras características, similares, da população de pacientes. O nível de marcador de ressonância óssea pode ser reduzido em pelo menos cerca de 5% (e.g., cerca de 10%, cerca de 20%, ou cerca de 30%) por uma dose única de agente de ligação a esclerostina. Em alguns casos, a dose de agente de ligação a esclerostina reduz o nível de marcador de ressonância óssea pelo menos cerca de 40% (e.g., cerca de 50%, cerca de 60%, ou cerca de 70%) comparativamente com o nível do marcador de ressonância óssea antes da administração do agente de ligação a esclerostina. Em adição, o nível do marcador de ressonância óssea pode ser

reduzido durante pelo menos cerca de 3 dias (e.g., cerca de 7 dias, cerca de 2 semanas, cerca de 3 semanas, cerca de 1 mês, cerca de 5 semanas, cerca de 6 semanas, cerca de 7 semanas, cerca de 2 meses, cerca de 9 semanas, cerca de 10 semanas, cerca de 11 semanas, ou cerca de 3 meses) após a administração de uma dose única do agente de ligação a esclerostina.

Em adição à diminuição dos níveis de marcadores de resorção óssea, a quantidade de anticorpo anti-esclerostina administrada a um paciente pode também aumentar o nível de um ou mais marcadores de formação óssea, tal como o nível sérico de BSAP, o nível sérico de P1NP e/ou o nível sérico de OstCa. Um dose única de anticorpo pode aumentar o nível de um marcador de formação óssea em, por exemplo, pelo menos cerca de 5% (e.g., cerca de 10%, cerca de 20%, ou cerca de 30%). Em algumas concretizações, a dose de anticorpo eleva o nível de um marcador de formação óssea pelo menos cerca de 40% (e.g., cerca de 50%, cerca de 60%, ou cerca de 70%). Em outras concretizações, a dose de anticorpo aumenta o nível de um ou mais marcadores de formação óssea em pelo menos cerca de 75% (e.g., cerca de 80%, cerca de 90%, cerca de 100%, ou cerca de 110%). Em outras concretizações, a dose de anticorpo aumenta o nível de um marcador de formação óssea em pelo menos cerca de 120% (e.g., cerca de 130%, cerca de 140%, cerca de 150%, cerca de 160% ou cerca de 170%). Em concretizações alternativas, o anticorpo aumenta o nível de marcador de formação óssea em pelo menos cerca de 180% (e.g., cerca de 190% ou cerca de 200%). Os níveis do marcador de formação óssea idealmente permanecem elevados (comparativamente com níveis de marcador de formação óssea pré-tratamento ou com uma gama padrão típica dessa população de pacientes) durante pelo menos cerca de 3 dias (e.g., cerca de 7 dias, cerca de 2 semanas, cerca de 3 semanas, cerca de 1 mês, cerca de 5 semanas, cerca de 6 semanas, cerca de 7 semanas, cerca de 2 meses, cerca de 9 semanas, cerca de 10 semanas, cerca de 11 semanas, ou cerca de 3 meses) após administração de uma dose única do anticorpo.

A invenção pode aumentar a densidade mineral óssea (BMD), por administração de uma quantidade do anticorpo anti-esclerostina que (a) reduz o nível de um marcador de resorção óssea e (b) aumenta o nível de um marcador de formação óssea,

a um ser humano. A BMD geralmente correlaciona-se com a fragilidade esquelética e a osteoporose. Tipicamente, a BMD pode ser medida na "totalidade do corpo" (e.g., cabeça, tronco, braços e pernas) ou na anca (e.g., totalidade da anca e/ou colo femoral), coluna (e.g., coluna lombar), pulso, dedo, tíbia e/ou calcânhar. No diagnóstico da osteoporose, a BMD de um paciente é comparada com a densidade de pico de um adulto saudável de 30 anos (i.e., um "adulto jovem"), criando a denominada "pontuação T". A BMD de um paciente pode também ser comparada com a densidade óssea "de idade comparável" (veja-se, e.g., World Health Organization Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis, "Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group". *WHO Technical Report Series*; 921, Geneva, Suíça (2000)). A diferença entre a BMD de um paciente e a de um adulto jovem saudável é convencionalmente referida em termos do múltiplo de um "desvio padrão", que é tipicamente igual a cerca de 10% a cerca de 12% de diminuição da densidade óssea. A Organização Mundial de Saúde propôs quatro categorias de diagnóstico com base nas pontuações T de BMD. Um valor de BMD a menos de 1 desvio padrão da média de referência do adulto jovem (pontuação T ≥ -1) é "normal." Massa óssea baixa (osteopenia) é indicada por um valor de BMD mais do que 1 desvio padrão abaixo da média do adulto jovem, mas menos do que 2 desvios padrão (pontuação T < -1 e $> -2,5$). Uma pontuação T mais do que 2,5 desvios padrão abaixo da norma suporta um diagnóstico de osteoporose. Se um paciente adicionalmente sofre de uma ou mais fracturas de fragilidade, o paciente qualifica-se como possuindo osteoporose grave.

O anticorpo anti-esclerostina pode ser administrado a um paciente para melhorar a densidade mineral óssea independentemente da pontuação T do paciente. O anticorpo pode ser administrado numa dose e durante um período de tempo eficazes para aumentar a BMD no paciente em pelo menos cerca de 1% (cerca de 2%, cerca de 3%, cerca de 4%, cerca de 5%, ou cerca de 6%). Em algumas concretizações, a BMD é aumentada em pelo menos cerca de 8% (e.g., pelo menos cerca de 10%, cerca de 12%, cerca de 15%, ou cerca de 18%). Em outras concretizações, a BMD é aumentada pelo anticorpo pelo menos cerca de 20% (e.g., pelo menos cerca de 22%, cerca de 25%, ou cerca de 28%) na anca, na coluna, no pulso, no dedo, na tíbia

e/ou no calcânhar. Em ainda outras concretizações, a BMD é aumentada pelo menos cerca de 30% (e.g., pelo menos cerca de 32%, cerca de 35%, cerca de 38%, ou cerca de 40%). Por outras palavras, a BMD pode ser aumentada para a gama de cerca de 1 a cerca de 2,5 desvios padrão (preferivelmente uma gama de cerca de 0 a cerca de 1 desvio padrão) abaixo da BMD normal de um adulto jovem saudável.

Alterações na remodelação óssea podem conduzir a flutuações em concentrações de minerais em todo o corpo. O osso é um dos principais reguladores dos níveis do cálcio na corrente sanguínea. A resorção óssea mediada por osteoclastos liberta o cálcio armazenado para a circulação sistémica, enquanto a formação óssea mediada por osteoblastos remove o cálcio da circulação para o incorporar no tecido ósseo. Na remodelação óssea normal, estes processos são cíclicos de modo a manter um osso forte, saudável, e mantêm os níveis de cálcio livre de cerca de 8,5 mg/dL a cerca de 10,5 mg/dL (e.g., cerca de 2,2 mmol/L a cerca de 2,6 mmol/L). As desordens ósseas, outras doenças, e mesmo determinadas terapias, podem corromper os níveis de cálcio sistémico com tremendas consequências. A hipercalcemia está associada a níveis elevados de cálcio no sangue (e.g., superiores a 12 mg/dL ou 3 mmol/L). Níveis extraordinariamente elevados de cálcio conduzem, por exemplo, a fadiga, confusão, obstipação, diminuição do apetite, urinação frequente, problemas cardíacos e dores ósseas. A hipocalcemia é um desequilíbrio electrolítico indicado por um nível anormalmente baixo de cálcio no sangue (e.g., inferior a cerca de 9 mg/dL ou 2,2 mmol/L). Níveis de cálcio < 7,5 mg/dL (< 1,87 mmol/L) ou inferiores são considerados hipocalcemia grave e podem ser acompanhados por sintomas clínicos.

Os sintomas comuns de hipocalcemia incluem espasmos e câibras nervosos e musculares, apatia, formigueiro nas extremidades, confusão e irregularidades cardíacas. Variações extremas no cálcio no sistema podem conduzir a coma e morte.

Várias enfermidades e terapias farmacêuticas alteram os níveis de cálcio no sistema. Hipercalcemia e hipocalcemia podem resultar de, por exemplo, doença renal crónica, insuficiência renal, hiperparatireoidismo primário ou secundário, pseudo-hiperparatireoidismo, hipoparatiroidismo,

pseudo-hipoparatiroidismo, depleção de magnésio, alcoolismo, terapia com bisfosfonato, hipermagnesemia grave, deficiência de vitamina D, hiperfosfatemia, pancreatite aguda, síndrome do osso faminto, quelação, metástases osteoblásticas, sépsia, cirurgia, quimioterapia, síndrome de neoplasia, hipercalcemia hipocalciúrica familiar, sarcoidose, tuberculose, beriliose, histoplasmose, Candidíase, Coccidioidomicose, histiocitose X, linfoma de Hodgkin ou Não de Hodgkin, doença de Crohn, granulomatose de Wegener, leucemia, pneumonia, granulomas induzidos por silicone, imobilização ou terapia com fármacos, tal como a administração de diuréticos de tiazida, lítio, estrogénios, fluoretos, glucose e insulina. Em adição, as flutuações do cálcio sérico são um efeito secundário de muitas terapias existentes relacionadas com os ossos, tais como a terapia com bisfosfonato e com hormona paratiróide. Devido às consequências potencialmente fatais do desequilíbrio do cálcio, os pacientes susceptíveis a hipocalcemia ou hipercalcemia podem necessitar de antecipar certas opções terapêuticas.

Notavelmente, mostrou-se que os anticorpos anti-esclerostina promovem a formação óssea e inibem (ou retardam) a reossorção óssea com flutuações mínimas nos níveis do cálcio sistémico (e.g., os níveis do cálcio flutuam 10% ou menos em relação aos níveis séricos de cálcio na linha de base). Desse modo, os materiais da invenção são particularmente vantajosos no tratamento de pacientes que são susceptíveis ou sensíveis a níveis instáveis de cálcio. A quantidade de anticorpo administrada a um ser humano no contexto deste aspecto da invenção é uma quantidade que não resulte em hipocalcemia ou hipercalcemia (e.g., hipocalcemia ou hipercalcemia clinicamente significativas). Em adição, a invenção proporciona o anticorpo para utilização num método de tratamento de uma desordem relacionada com os ossos num ser humano que sofre de, ou está em risco de sofrer, hipocalcemia ou hipercalcemia, ou num ser humano em que está contra-indicado o tratamento com bisfosfonato, com uma hormona paratiróide ou um análogo de hormona paratiróide. O método compreende a administração ao ser humano de uma quantidade de um agente de ligação a esclerostina eficaz para aumentar o nível de um marcador de formação óssea, tal como os níveis

séricos de BSAP, PlNP e/ou OstCa e/ou reduzir o nível de um marcador de ressonância óssea, tal como CTX.

A invenção é útil para tratar ou prevenir desordens relacionadas com os ossos, tais como desordens relacionadas com os ossos associadas a actividade anormal de osteoblastos ou osteoclastos. De facto, o anticorpo anti-esclerostina pode ser administrado a um ser humano que sofre de uma desordem relacionadas com os ossos seleccionada do grupo que consiste em acondroplasia, disostose cleidocraniana, encondromatose, displasia fibrosa, Doença de Gaucher, raquitismo hipofosfatémico, síndrome de Marfan, exostoses múltiplas hereditárias, neurofibromatose, osteogénese imperfeita, osteopetrose, osteopoiquiloze, lesões escleróticas, pseudoartrose, osteomielite piogénica, doença periodontal, perda óssea induzida por fármacos antiepilépticos, hiperparatiroidismo primário e secundário, síndromes de hiperparatiroidismo familiar, perda óssea induzida por ausência de peso, osteoporose nos homens, perda óssea pós-menopáusica, osteoartrite, osteodistrofia renal, desordens infiltrativas do osso, perda de osso oral, osteonecrose do maxilar, doença de Paget juvenil, melorreostose, doenças ósseas metabólicas, mastocitose, anemia/doença de células falciformes, perda óssea relacionada com transplante de órgãos, perda óssea relacionada com transplante de rim, lúpus eritematoso sistémico, espondilite anquilosante, epilepsia, artrites juvenis, talassemia, mucopolissacaridoses, Doença de Fabry, Síndrome de Turner, Síndrome de Down, Síndrome de Klinefelter, lepra, Doença de Perthe, escoliose idiopática do adolescente, doença inflamatória multissistémica com início na infância, Síndrome de Winchester, Doença de Menkes, Doença de Wilson, doença óssea isquémica (tal como doença de Legg-Calve-Perthes e osteoporose regional migratória), estados anémicos, condições causadas por esteróides, perda óssea induzida por glucocorticóides, perda óssea induzida por heparina, desordens da medula óssea, escorbuto, malnutrição, deficiência de cálcio, osteoporose, osteopenia, alcoolismo, doença crónica do fígado, estado pós-menopáusico, condições inflamatórias crónicas, artrite reumatóide, doença inflamatória do intestino, colite ulcerativa, colite inflamatória, doença de Crohn, oligomenorreia, amenorreia, gravidez, diabetes *mellitus*, hipertireoidismo, desordens da tiróide, desordens da

paratiróide, doença de Cushing, acromegalia, hipogonadismo, imobilização ou sedentarismo, síndrome da distrofia simpática reflexa, osteoporose regional, osteomalacia, perda óssea associada a substituição de articulações, perda óssea associada a VIH, perda óssea associada a perda de hormona do crescimento, perda óssea associada a fibrose quística, perda óssea associada a quimioterapia, perda óssea induzida por tumores, perda óssea relacionada com o cancro, perda óssea devida terapia ablativa hormonal, mieloma múltiplo, perda óssea induzida por fármacos, anorexia nervosa, perda óssea facial associada a doença, perda óssea craniana associada a doença, perda óssea do maxilar associada a doença, perda óssea do crânio associada a doença, perda óssea associada ao envelhecimento, perda óssea facial associada ao envelhecimento, perda óssea craniana associada ao envelhecimento, perda óssea do maxilar associada ao envelhecimento, perda óssea do crânio associada ao envelhecimento e perda óssea associada a viagens espaciais.

A invenção não precisa de curar o paciente da desordem ou protegê-lo completamente contra o início de uma desordem relacionada com os ossos para atingir uma resposta biológica benéfica. A invenção pode ser utilizada profilacticamente, o que significa proteger, no todo ou em parte, contra uma desordem relacionada com os ossos ou seus sintomas. A invenção pode também ser utilizada terapêuticamente para melhorar, no todo ou em parte, uma desordem relacionada com os ossos ou seus sintomas, ou para proteger, no todo ou em parte, contra progressão adicional de uma desordem relacionada com os ossos ou seus sintomas. De facto, os materiais da invenção são particularmente úteis para aumentar a densidade mineral óssea e manter a BMD aumentada ao longo de um período de tempo. A este respeito, a invenção proporciona o anticorpo anti-esclerostina para utilização num método de tratamento de uma desordem relacionada com os ossos, método esse que compreende (a) a administração de uma ou mais quantidades do anticorpo eficazes para aumentar a BMD medida para a totalidade do corpo (e.g., cabeça, tronco, braços e pernas) ou na anca (e.g., totalidade da anca e/ou colo femoral), coluna (e.g., coluna lombar), pulso, dedo, tíbia e/ou calcanhar, em cerca de 1%, cerca de 2%, cerca de 3%, cerca de 6%, cerca de 8%, cerca de 10%, cerca de 12%, cerca de 15%, cerca de 18%, cerca de 20%,

cerca de 25%, ou 30% ou mais, onde se administram 1 mg/kg a 5 mg/kg do anticorpo. Podem ser realizadas uma ou mais administrações de uma composição farmacêutica compreendendo o anticorpo ao longo de um período terapêutico de, por exemplo, cerca de 1 mês a cerca de 12 meses (e.g., cerca de 2 meses, cerca de 3 meses, cerca de 4 meses, cerca de 5 meses, cerca de 6 meses, cerca de 7 meses, cerca de 8 meses, cerca de 9 meses, cerca de 10 meses, ou cerca de 11 meses). O método inclui ainda (b) a subsequente administração de uma ou mais quantidades do anticorpo eficazes para manter a densidade mineral óssea. Por "manter a densidade mineral óssea" entenda-se que a BMD aumentada resultante do passo (a) não cai mais do que cerca de 1% a cerca de 5% ao longo do decorrer do passo (b) (e.g., cerca de 6 meses, cerca de 9 meses, cerca de 1 ano, cerca de 18 meses, cerca de 2 anos, ou ao longo do decorrer da vida do paciente). Será notado que um paciente pode requerer fases de tratamento alternadas para aumentar a densidade óssea e manter a densidade óssea.

O anticorpo anti-esclerostina é preferivelmente administrado a um paciente numa composição fisiologicamente aceitável (e.g., farmacêutica), que pode incluir transportadores, excipientes ou diluentes. Será notado que os anticorpos anti-esclerostina aqui descritos podem ser utilizados na preparação de um medicamento para administração utilizando quaisquer dos regimes de dosagem e tempos aqui divulgados. As composições farmacêuticas e os métodos de tratamento são divulgados na Patente U.S. com Publicação N.º 20050106683. "Fisiologicamente aceitável" refere-se a entidades moleculares e composições que não produzem uma reacção alérgica ou adversa similar quando administradas a um ser humano. Em adição, a composição administrada a um indivíduo pode conter mais do que um inibidor de esclerostina (e.g., um anticorpo anti-esclerostina e um inibidor químico sintético de esclerostina) ou um anticorpo anti-esclerostina em combinação com um ou mais produtos terapêuticos possuindo diferentes mecanismos de acção.

O desenvolvimento de regimes de dosagem e tratamento adequados para utilização das composições particulares aqui descritas numa variedade de regimes de tratamento, incluindo e.g., administração e formulação subcutânea, oral,

parentérica, intravenosa, intranasal e intramuscular, é bem conhecido na especialidade e está discutido na Patente U.S. com Publicação N.º 20070110747. Por exemplo, em determinadas circunstâncias, será desejável entregar uma composição farmacêutica compreendendo anticorpo anti-esclerostina por via subcutânea, parentérica, intravenosa, intramuscular, ou mesmo intraperitoneal. Estas abordagens são bem conhecidas dos peritos, estando algumas adicionalmente descritas, por exemplo, nas Patentes U.S. com os N.ºs 5,543,158; 5,641,515; e 5,399,363. As formas farmacêuticas ilustrativas adequadas para utilização injectável incluem soluções ou dispersões aquosas estéreis e pós estéreis para a preparação extemporânea de soluções ou dispersões estéreis injectáveis (por exemplo, veja-se a Patente U.S. N.º 5,466,468). Em todos os casos a forma tem que ser estéril e tem que ser fluida na medida em que seja de fácil aplicação por seringa.

Numa concretização, para administração parentérica numa solução aquosa, a solução deverá ser adequadamente tamponada, se necessário, e o diluente líquido primeiro tornado isotónico com suficiente solução salina ou glucose. Estas soluções aquosas particulares são especialmente adequadas para administração intravenosa, intramuscular, subcutânea e intraperitoneal. Por exemplo, uma dose pode ser dissolvida em 1 ml de solução de NaCl isotónica e adicionada a 1000 ml de fluido de hipodermóclise ou injectada no local de infusão proposto (veja-se, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th ed., Mack Pub. Co., Easton, PA, pp. 1035-1038 e 1570-1580). Pode ocorrer alguma variação na dosagem e na frequência de administração dependendo da condição do indivíduo a tratar; da idade, altura, peso e saúde geral do paciente; e da existência de quaisquer efeitos secundários. Em adição, uma composição farmacêutica compreendendo um agente de ligação a esclerostina pode ser colocada no interior de recipientes (e.g., frascos), conjuntamente com material de embalagem que proporciona instruções relativamente à utilização destas composições farmacêuticas. Geralmente, estas instruções irão incluir uma expressão tangível que descreve a concentração de reagentes, assim como, em certas concretizações, quantidades relativas de ingredientes excipientes ou diluentes (e.g., água, solução salina ou PBS)

que podem ser necessários para reconstituir a composição farmacêutica.

O anticorpo anti-esclerostina é administrado numa quantidade que reduz o nível de um marcador de resorção óssea e/ou aumenta o nível de um marcador de formação óssea e/ou aumenta a densidade óssea. A dose de anticorpo administrada pode variar de 1 mg/kg a 5 mg/kg de peso corporal. Por exemplo, a dose de anticorpo pode variar de 1 mg/kg a 3 mg/kg (e.g., cerca de 2 mg/kg, cerca de 4 mg/kg ou 5 mg/kg).

Em adição, pode ser vantajoso administrar múltiplas doses do anticorpo anti-esclerostina ou espaçar a administração de doses, dependendo do regime terapêutico seleccionado para um paciente particular. O anticorpo pode ser administrado periodicamente ao longo de um período de tempo de um ano ou menos (e.g., 9 meses ou menos, 6 meses ou menos, ou 3 meses ou menos). A este respeito, o anticorpo pode ser administrado ao ser humano uma vez a cada (cerca de) 7 dias, ou 2 semanas, ou 3 semanas, ou 1 mês, ou 5 semanas, ou 6 semanas, ou 7 semanas, ou 2 meses, ou 9 semanas, ou 10 semanas, ou 11 semanas, ou 3 meses, ou 13 semanas, ou 14 semanas, ou 15 semanas, ou 4 meses, ou 17 semanas, ou 18 semanas, ou 19 semanas, ou 5 meses, ou 21 semanas, ou 22 semanas, ou 23 semanas, ou 6 meses, ou 12 meses.

Como aqui se utiliza, a expressão "inibidor de esclerostina" significa qualquer molécula que inibe a actividade biológica da esclerostina no osso, como medida por alterações na mineralização óssea, na densidade óssea, no efeito sobre osteoblastos e/ou osteoclastos, nos marcadores de formação óssea, nos marcadores de resorção óssea, nos marcadores de actividade de osteoblastos e/ou marcadores de actividade de osteoclastos. Estes inibidores podem actuar por ligação a esclerostina ou ao seu receptor ou parceiro de ligação. Os inibidores nesta categoria incluem "agentes de ligação a esclerostina", tais como, e.g., anticorpos ou moléculas à base de péptidos. "Inibidores de esclerostina" refere-se também a compostos químicos orgânicos pequenos, opcionalmente com menos de cerca de 1000 Daltons de peso molecular, que se ligam a esclerostina e inibem a sua actividade. Os inibidores podem alternativamente actuar por

inibição da expressão de esclerostina. Os inibidores nesta categoria incluem polinucleótidos ou oligonucleótidos que se ligam a ADN ou ARNm de esclerostina e inibem a expressão de esclerostina, incluindo um oligonucleótido anti-sentido, ARN inibidor, enzima de ADN, ribozima, um aptâmero ou seus sais farmacologicamente aceitáveis que inibem a expressão de esclerostina.

Um "agente de ligação a esclerostina" liga-se especificamente a esclerostina ou suas porções para bloquear ou impedir a ligação de esclerostina humana a um ou mais ligandos. A esclerostina, o produto do gene *SOST*, está ausente na esclerosteose, uma doença esquelética caracterizada por crescimento excessivo do osso e ossos densos fortes (Brunkow *et al.*, *Am. J. Hum. Genet.*, 68:577-589 (2001); Balemans *et al.*, *Hum. Mol. Genet.*, 10:537-543 (2001)). A sequência de aminoácidos da esclerostina humana está reportada por Brunkow *et al.* e está divulgada na Patente U.S. com Publicação N.º 20070110747 como SEQ ID NO: 1. A esclerostina/*SOST* humana recombinante está comercialmente disponível de R&D Systems (Minneapolis, Minn., EUA; Catálogo 2006 #1406-ST-025). Adicionalmente, a esclerostina/*SOST* recombinante de ratinho está comercialmente disponível de R&D Systems (Minneapolis, Minn., EUA; Catálogo 2006 #1589-ST-025). Anticorpos monoclonais de ligação a esclerostina de qualidade para investigação estão comercialmente disponíveis de R&D Systems (Minneapolis, Minn., EUA; monoclonal de ratinho: Catálogo 2006 #MAB1406; monoclonal de rato: Catálogo 2006 # MAB1589). As Patentes U.S. 6,395,511 e 6,803,453, e as Patentes U.S. com Publicação N.º 20040009535 e 20050106683 referem-se genericamente a anticorpos anti-esclerostina. Os exemplos de agentes de ligação a esclerostina estão descritos nas Patentes U.S. com Publicação N.º 20070110747 e 20070072797. Pode ser encontrada informação adicional relativa a materiais e métodos para a geração de agentes de ligação a esclerostina na Patente U.S. com Publicação N.º 20040158045.

É empregue na invenção um anticorpo anti-esclerostina como definido na Reivindicação 1. O termo "anticorpo" refere-se a um anticorpo intacto, ou a um seu fragmento de ligação. Um anticorpo pode compreender uma molécula de anticorpo completa (incluindo versões policlonais,

monoclonais, quiméricas, humanizadas ou humanas, possuindo cadeias pesadas e/ou leves de comprimento completo), ou compreender um seu fragmento de ligação ao antigénio. Os fragmentos de anticorpo incluem os fragmentos $F(ab')_2$, Fab, Fab', Fv, Fc e Fd, e podem ser incorporados em anticorpos de domínio único, anticorpos de cadeia única, maxicorpos, minicorpos, intracorpos, diacorpos, triacorpos, tetracorpos, v-NAR e bis-scFv (veja-se, e.g., Hollinger e Hudson, *Nature Biotechnology*, 23(9):1126-1136 (2005)). Polipéptidos de anticorpos, incluindo monocorpos polipeptídicos de fibronectina, estão também divulgados na Patente U.S. com N.º 6,703,199. Outros polipéptidos de anticorpos estão divulgados na Patente U.S. com Publicação N.º 20050238646. Os anticorpos anti-esclerostina ligam-se à esclerostina de SEQ ID NO: 1, ou a uma sua variante de ocorrência natural, com uma afinidade inferior ou igual a 1×10^{-7} M, inferior ou igual a 1×10^{-8} M, inferior ou igual a 1×10^{-9} M, inferior ou igual a 1×10^{-10} M, inferior ou igual a 1×10^{-11} M, ou inferior ou igual a 1×10^{-12} M. A afinidade pode ser determinada através de um ensaio ELISA para afinidade. Em determinadas concretizações, a afinidade pode ser determinada através de um ensaio BIAcore. Em certas concretizações, a afinidade pode ser determinada através de um método cinético. Em certas concretizações, a afinidade pode ser determinada através de um método de equilíbrio/solução.

Um fragmento de anticorpo pode ser qualquer proteína sintética ou geneticamente modificada. Por exemplo, os fragmentos de anticorpo incluem fragmentos isolados consistindo na região variável da cadeia leve, fragmentos "Fv" consistindo nas regiões variáveis das cadeias pesada e leve, moléculas polipeptídicas de cadeia única recombinantes em que regiões variáveis leve e pesada estão ligadas através de um ligante peptídico (proteínas scFv).

Outra forma de um fragmento de anticorpo é um péptido compreendendo uma ou mais regiões determinantes de complementaridade (CDR) de um anticorpo. As CDR (também denominadas "unidades mínimas de reconhecimento" ou "região hipervariável") podem ser obtidas por construção de polinucleótidos que codificam a CDR de interesse. Estes polinucleótidos são preparados, por exemplo, utilizando a

reação em cadeia pela polimerase para sintetizar a região variável utilizando ARNm de células produtoras de anticorpos como molde (veja-se, por exemplo, Larrick et al., *Methods: A Companion to Methods in Enzymology*, 2:106 (1991); Courtenay-Luck, "Genetic Manipulation of Monoclonal Antibodies", em *Monoclonal Antibodies Production, Engineering and Clinical Application*, Ritter et al. (eds.), página 166, Cambridge University Press (1995); e Ward et al., "Genetic Manipulation and Expression of Antibodies", em *Monoclonal Antibodies: Principles and Applications*, Birch et al., (eds.), página 137, Wiley-Liss, Inc. (1995)).

O anticorpo anti-esclerostina empregue na invenção demonstra uma afinidade de ligação para com a esclerostina de SEQ ID NO: 1 inferior ou igual a 1×10^{-7} M e compreende uma CDR-H1 de SEQ ID NO: 245, uma CDR-H2 de SEQ ID NO: 246, uma CDR-H3 de SEQ ID NO: 247, uma CDR-L1 de SEQ ID NO: 78, uma CDR-L2 de SEQ ID NO: 79 e uma CDR-L3 de SEQ ID NO: 80.

É também referido um agente de ligação a esclerostina que bloqueia cruzadamente a ligação de pelo menos um dos anticorpos 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 e Ab-24 (todos descritos na Patente U.S. com Publicação N.º 20070110747) a esclerostina. Alternativamente, ou em adição, a ligação a esclerostina do agente de ligação a esclerostina é bloqueada cruzadamente por pelo menos um dos anticorpos 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 e Ab-24 (todos descritos na Patente U.S. com Publicação N.º 20070110747). Os termos "bloquear cruzadamente", "bloqueado cruzadamente" e "bloqueio cruzado" são aqui utilizados indiferentemente para significar a capacidade de um anticorpo ou outro agente de ligação interferir com a ligação de outros anticorpos ou agentes de ligação a esclerostina. A extensão em que um anticorpo ou outro agente de ligação é capaz de interferir com a ligação de outro à esclerostina, e portanto se pode dizer-se que bloqueia cruzadamente, pode ser determinada utilizando ensaios de ligação de competição. Em alguns casos, um anticorpo ou seu fragmento que bloqueiam

cruzadamente reduzem a ligação a esclerostina de um anticorpo de referência entre cerca de 40% e cerca de 100%, tal como cerca de 60% e cerca de 100%, especificamente entre 70% e 100%, e mais especificamente entre 80% e 100%. Um ensaio quantitativo particularmente adequado para detectar bloqueio cruzado utiliza uma máquina Biacore que mede a extensão de interações utilizando tecnologia de ressonância plasmónica de superfície. Outro ensaio quantitativo adequado do bloqueio cruzado utiliza uma abordagem à base de ELISA para medir a competição entre anticorpos ou outros agentes de ligação em termos da sua ligação a esclerostina.

São também referidos agentes de ligação a esclerostina que incluem anticorpos e suas porções descritos na Patente U.S. com Publicação N.º 20070110747, tais como uma ou mais entre CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 como especificamente aqui divulgado. Pelo menos uma das regiões de CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 pode ter pelo menos uma substituição de aminoácido, desde que o agente de ligação retenha a especificidade de ligação da CDR não substituída. A porção que não CDR do agente de ligação pode ser uma molécula que não de proteína, em que o agente de ligação bloqueia cruzadamente a ligação de um anticorpo aqui divulgado à esclerostina e/ou neutraliza a esclerostina. A porção que não CDR do agente de ligação pode ser uma molécula que não de proteína em que o agente de ligação exibe um padrão de ligação a péptidos de esclerostina humana num ensaio de ligação de competição com o epítipo peptídico de esclerostina humana, similar ao exibido por pelo menos um dos anticorpos 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 e Ab-24 (todos descritos na Patente U.S. com Publicação N.º 20070110747), e/ou neutraliza a esclerostina. A porção que não CDR do agente de ligação pode ser composta por aminoácidos, em que o agente de ligação é uma proteína de ligação recombinante ou um péptido sintético, e a proteína de ligação recombinante bloqueia cruzadamente a ligação de um anticorpo a esclerostina e/ou neutraliza a esclerostina. A porção que não CDR do agente de ligação pode ser composta por aminoácidos, em que o agente de ligação é uma proteína de ligação recombinante, e a proteína de ligação recombinante

exibe um padrão de ligação a péptidos de esclerostina humana no ensaio de ligação de competição com o epítipo peptídico de esclerostina humana (descrito na Patente U.S. com Publicação N.º 20070110747) similar ao exibido por pelo menos um dos anticorpos 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 e Ab-24 (descritos na Patente U.S. com Publicação N.º 20070110747), e/ou neutraliza a esclerostina. De preferência, o agente de ligação a esclerostina é 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 ou Ab-24 da Patente U.S. com Publicação N.º 20070110747.

Em adição, são também referidos agentes de ligação a esclerostina que compreendem pelo menos uma sequência de CDR possuindo pelo menos 75% de identidade (e.g., 100% de identidade) com uma CDR seleccionada entre as SEQ ID NO: 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 78, 79, 80, 81, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 351, 352, 353, 358, 359 e 360 divulgadas na Patente U.S. com Publicação N.º 20070110747. Preferivelmente, o agente de ligação a esclerostina compreende pelo menos uma sequência de CDR possuindo pelo menos 75% de identidade com uma CDR seleccionada entre as SEQ ID NO: 245, 246, 247, 78, 79, 80, 269, 270, 271, 239, 240 e 24, todas descritas na Patente U.S. com Publicação N.º 20070110747. Como descrito na Patente U.S. com Publicação N.º 20070110747, o agente de ligação a esclerostina pode compreender: a) sequências de CDR de SEQ ID NO: 54, 55 e 56 e sequências de CDR de SEQ ID NO: 51, 52 e 53; b) sequências de CDR de SEQ ID NO: 60, 61 e 62 e sequências de CDR de SEQ ID NO: 57, 58 e 59; c) sequências de CDR de SEQ ID NO: 48, 49 e 50 e sequências de CDR de SEQ ID NO: 45, 46 e 47; d) sequências de CDR de SEQ ID NO: 42, 43 e 44 e sequências de CDR de

SEQ ID NO: 39, 40 e 41; e) sequências de CDR de SEQ ID NO: 275, 276 e 277 e sequências de CDR de SEQ ID NO: 287, 288 e 289; f) sequências de CDR de SEQ ID NO: 278, 279 e 280 e sequências de CDR de SEQ ID NO: 290, 291 e 292; g) sequências de CDR de SEQ ID NO: 78, 79 e 80 e sequências de CDR de SEQ ID NO: 245, 246 e 247; h) sequências de CDR de SEQ ID NO: 81, 99 e 100 e sequências de CDR de SEQ ID NO: 248, 249 e 250; i) sequências de CDR de SEQ ID NO: 101, 102 e 103 e sequências de CDR de SEQ ID NO: 251, 252 e 253; j) sequências de CDR de SEQ ID NO: 104, 105 e 106 e sequências de CDR de SEQ ID NO: 254, 255 e 256; k) sequências de CDR de SEQ ID NO: 107, 108 e 109 e sequências de CDR de SEQ ID NO: 257, 258 e 259; l) sequências de CDR de SEQ ID NO: 110, 111 e 112 e sequências de CDR de SEQ ID NO: 260, 261 e 262; m) sequências de CDR de SEQ ID NO: 281, 282 e 283 e sequências de CDR de SEQ ID NO: 293, 294 e 295; n) sequências de CDR de SEQ ID NO: 113, 114 e 115 e sequências de CDR de SEQ ID NO: 263, 264 e 265; o) sequências de CDR de SEQ ID NO: 284, 285 e 286 e sequências de CDR de SEQ ID NO: 296, 297 e 298; p) sequências de CDR de SEQ ID NO: 116, 237 e 238 e sequências de CDR de SEQ ID NO: 266, 267 e 268; q) sequências de CDR de SEQ ID NO: 239, 240 e 241 e sequências de CDR de SEQ ID NO: 269, 270 e 271; r) sequências de CDR de SEQ ID NO: 242, 243 e 244 e sequências de CDR de SEQ ID NO: 272, 273 e 274; ou s) sequências de CDR de SEQ ID NO: 351, 352 e 353 e sequências de CDR de SEQ ID NO: 358, 359 e 360.

São também referidos agentes de ligação a esclerostina que podem compreender pelo menos uma sequência de CDR possuindo pelo menos 75% de identidade com uma CDR seleccionada entre CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 em que CDR-H1 possui a sequência dada em SEQ ID NO: 245 ou SEQ ID NO: 269, CDR-H2 possui a sequência dada em SEQ ID NO: 246 ou SEQ ID NO: 270, CDR-H3 possui a sequência dada em SEQ ID NO: 247 ou SEQ ID NO: 271, CDR-L1 possui a sequência dada em SEQ ID NO: 78 ou SEQ ID NO: 239, CDR-L2 possui a sequência dada em SEQ ID NO: 79 ou SEQ ID NO: 240 e CDR-L3 possui a sequência dada em SEQ ID NO: 80 ou SEQ ID NO: 241, todas descritas na Patente U.S. com Publicação N.º 20070110747.

É também referido um agente de ligação a esclerostina que pode possuir uma cadeia pesada compreendendo as CDR H1, H2 e H3 e compreendendo um polipéptido possuindo a sequência proporcionada em SEQ ID NO: 137 ou uma sua variante em que as referidas CDR são pelo menos 75% idênticas a SEQ ID NO: 245, 246 e 247, respectivamente, e uma cadeia leve compreendendo as CDR L1, L2 e L3 e compreendendo um polipéptido possuindo a sequência proporcionada em SEQ ID NO: 133 ou uma sua variante em que as referidas CDR são pelo menos 75% idênticas a SEQ ID NO: 78, 79 e 80, respectivamente (como descrito na Patente U.S. com Publicação N.º 20070110747).

É também referido um agente de ligação a esclerostina que pode possuir uma cadeia pesada compreendendo as CDR H1, H2 e H3 e compreendendo um polipéptido possuindo a sequência proporcionada em SEQ ID NO: 145 ou 392 ou uma sua variante em que as referidas CDR são pelo menos 75% idênticas a SEQ ID NO: 245, 246 e 247, respectivamente, e uma cadeia leve compreendendo as CDR L1, L2 e L3 e compreendendo um polipéptido possuindo a sequência proporcionada em SEQ ID NO: 141 ou uma sua variante em que as referidas CDR são pelo menos 75% idênticas a SEQ ID NO: 78, 79 e 80, respectivamente (como descrito na Patente U.S. com Publicação N.º 20070110747).

É também referido um agente de ligação a esclerostina que pode possuir uma cadeia pesada compreendendo as CDR H1, H2 e H3 e compreendendo um polipéptido possuindo a sequência proporcionada em SEQ ID NO: 335 ou uma sua variante em que as referidas CDR são pelo menos 75% idênticas a SEQ ID NO: 269, 270, e 271, respectivamente, e uma cadeia leve compreendendo as CDR L1, L2 e L3 e compreendendo um polipéptido possuindo a sequência proporcionada em SEQ ID NO: 334 ou uma sua variante em que as referidas CDR são pelo menos 75% idênticas a SEQ ID NO: 239, 240, e 241, respectivamente (como descrito na Patente U.S. com Publicação N.º 20070110747).

É também referido um agente de ligação a esclerostina que possui uma cadeia pesada compreendendo as CDR H1, H2 e H3 e compreendendo um polipéptido possuindo a sequência proporcionada em SEQ ID NO: 331 ou uma sua variante em que as referidas CDR são pelo menos 75% idênticas a SEQ ID NO: 269,

270 e 271, respectivamente, e uma cadeia leve compreendendo as CDR L1, L2 e L3 e compreendendo um polipéptido possuindo a sequência proporcionada em SEQ ID NO: 330 ou uma sua variante em que as referidas CDR são pelo menos 75% idênticas a SEQ ID NO: 239, 240 e 241, respectivamente (como descrito na Patente U.S. com Publicação N.º 20070110747).

É também referido um agente de ligação a esclerostina que pode ter uma cadeia pesada compreendendo as CDR H1, H2 e H3 e compreendendo um polipéptido possuindo a sequência proporcionada em SEQ ID NO: 345 ou 396 ou uma sua variante em que as referidas CDR são pelo menos 75% idênticas a SEQ ID NO: 269, 270, e 271, respectivamente, e uma cadeia leve compreendendo as CDR L1, L2 e L3 e compreendendo um polipéptido possuindo a sequência proporcionada em SEQ ID NO: 341 ou uma sua variante em que as referidas CDR são pelo menos 75% idênticas a SEQ ID NO: 239, 240, e 241, respectivamente (como descrito na Patente U.S. com Publicação N.º 20070110747).

É também referido um agente de ligação a esclerostina que possui uma cadeia pesada compreendendo um polipéptido possuindo a sequência proporcionada em SEQ ID NO: 137, e uma cadeia leve compreendendo um polipéptido possuindo a sequência proporcionada em SEQ ID NO: 133; ou uma cadeia pesada compreendendo um polipéptido possuindo a sequência proporcionada em SEQ ID NO: 145 ou 392, e uma cadeia leve compreendendo um polipéptido possuindo a sequência proporcionada em SEQ ID NO: 141; ou uma cadeia pesada compreendendo um polipéptido possuindo a sequência proporcionada em SEQ ID NO: 335, e uma cadeia leve compreendendo um polipéptido possuindo a sequência proporcionada em SEQ ID NO: 334; ou uma cadeia pesada compreendendo um polipéptido possuindo a sequência proporcionada em SEQ ID NO: 331, e uma cadeia leve compreendendo um polipéptido possuindo a sequência proporcionada em SEQ ID NO: 330; ou uma cadeia pesada compreendendo um polipéptido possuindo a sequência proporcionada em SEQ ID NO: 345 ou 396, e uma cadeia leve compreendendo um polipéptido possuindo a sequência proporcionada em SEQ ID NO: 341 (como descrito na Patente U.S. com Publicação N.º 20070110747).

Os anticorpos anti-esclerostina para utilização no método da invenção preferivelmente modulam a função da esclerostina no ensaio à base de células descrito na Patente U.S. com Publicação N.º 20070110747 e/ou no ensaio *in vivo* descrito na Patente U.S. com Publicação N.º 20070110747 e/ou ligam-se a um ou mais dos epítomos descritos na Patente U.S. com Publicação N.º 20070110747 e/ou bloqueiam cruzadamente a ligação de um dos anticorpos descritos na Patente U.S. com Publicação N.º 20070110747 e/ou são bloqueados cruzadamente relativamente à ligação a esclerostina por um dos anticorpos descritos na Patente U.S. com Publicação N.º 20070110747.

Alternativamente, o método da invenção pode compreender a administração de um inibidor de esclerostina outro que não um agente de ligação a esclerostina aqui descrito em adição ao anticorpo anti-esclerostina. Estes agentes podem actuar directa ou indirectamente sobre o SOST ou a esclerostina. Os inibidores de esclerostina contemplados para utilização no método da invenção incluem os descritos na Patente U.S. com Publicação N.º 20030229041. Por exemplo, os agentes úteis para modular a expressão de SOST e a actividade da esclerostina incluem, mas não se lhes limitam, esteróides (tais como os que correspondem à Fórmula 1 da Patente U.S. com Publicação N.º 20030229041), alcalóides, terpenóides, peptóides e químicos sintéticos. Em algumas concretizações, o antagonista ou agonista de SOST pode ligar-se a um receptor de glucocorticóides. Por exemplo, a dexametasona tende a abolir o efeito estimulador de BMP-4 e BMP-6 sobre a expressão de SOST. Outras entidades químicas incluindo análogos de glucocorticóides, sais biliares (tais como os que correspondem à Fórmula 3 da Patente U.S. com Publicação N.º 20030229041), e prostaglandinas (tais como as que correspondem à Fórmula 2 da Patente U.S. com Publicação N.º 20030229041) também modulam os efeitos de proteínas morfogénicas do osso sobre a expressão de SOST, e estão contempladas para utilização no método da invenção.

O inibidor de esclerostina administrado em adição ao anticorpo pode ser outro produto terapêutico de molécula pequena que actua directa ou indirectamente sobre o SOST ou a esclerostina para diminuir o nível de pelo menos um marcador

de ressonância óssea e/ou aumentar o nível de pelo menos um marcador de formação óssea *in vivo*. A expressão "molécula pequena" inclui um composto ou um complexo molecular, sintético, naturalmente derivado ou parcialmente sintético, e que preferivelmente possui um peso molecular inferior a 5000 Daltons (e.g., entre cerca de 100 e 1500 Daltons). Os agentes podem ser obtidos utilizando qualquer das numerosas abordagens em métodos de bibliotecas combinatórias conhecidos na especialidade, incluindo métodos de bibliotecas paralelas espacialmente abordáveis em fase sólida ou fase de solução, de bibliotecas sintéticas que requerem desconvolução, o método da biblioteca de "uma conta, um composto" e métodos de bibliotecas sintéticas utilizando selecção por cromatografia de afinidade (veja-se, e.g., Lam, *Anticancer Drug Des.*, 12:145 (1997) e as Patentes U.S. N.ºs 5,738,996; 5,807,683; e 7,261,892). Métodos de desenvolvimento e rastreio de inibidores de esclerostina estão adicionalmente descritos na Patente U.S. com Publicação N.º 20030229041.

Os inibidores da expressão de esclerostina que podem ser utilizados com o anticorpo anti-esclerostina incluem oligonucleótidos ou polinucleótidos inibidores, incluindo seus sais farmacologicamente aceitáveis, e.g., sais de sódio. Os exemplos não limitantes incluem: oligonucleótidos anti-sentido (Eckstein, *Antisense Nucleic Acid Drug Dev.*, 10: 117-121 (2000); Crooke, *Methods Enzymol.*, 313: 3-45 (2000); Guvakova et al., *J. Biol. Chem.*, 270: 2620-2627 (1995); Manoharan, *Biochim. Biophys. Acta*, 1489: 117-130 (1999); Baker et al., *J. Biol. Chem.*, 272: 11994-12000 (1997); Kurreck, *Eur. J. Biochem.*, 270: 1628-1644 (2003); Sierakowska et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93: 12840-12844 (1996); Marwick, *J. Am. Med. Assoc.*, 280: 871 (1998); Tomita e Morishita, *Curr. Pharm. Des.*, 10: 797-803 (2004); Gleave e Monia, *Nat. Rev. Cancer*, 5: 468-479 (2005) e Patil, *AAPS J.*, 7: E61-E77 (2005)), oligonucleótidos em triplíces (Francois et al., *Nucleic Acids Res.*, 16: 11431-11440 (1988) e Moser e Dervan, *Science*, 238: 645-650 (1987)), ribozimas/desoxirribozimas (ADNzimas) (Kruger et al., *Tetrahymena. Cell*, 31: 147-157 (1982); Uhlenbeck, *Nature*, 328: 596-600 (1987); Sigurdsson e Eckstein, *Trends Biotechnol.*, 13: 286-289 (1995); Kumar et al., *Gene Ther.*, 12: 1486-1493 (2005); Breaker e Joyce, *Chem. Biol.*, 1: 223-229 (1994); Khachigian, *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 5: 337-339

(2004); Khachigian, *Biochem. Pharmacol.*, 68: 1023-1025 (2004) e Trulzsch e Wood, *J. Neurochem.*, 88: 257-265 (2004)), ARN de interferência pequenos / iARN (Fire et al., *Nature*, 391: 806-811 (1998); Montgomery et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 95: 15502-15507 (1998); Cullen, *Nat. Immunol.*, 3: 597-599 (2002); Hannon, *Nature*, 418: 244-251 (2002); Bernstein et al., *Nature*, 409: 363-366 (2001); Nykanen et al., *Cell*, 107: 309-321 (2001); Gilmore et al., *J. Drug Target.*, 12: 315-340 (2004); Reynolds et al., *Nat. Biotechnol.*, 22: 326-330 (2004); Soutschek et al., *Nature*, 432: 173-178 (2004); Ralph et al., *Nat. Med.*, 11: 429-433 (2005); Xia et al., *Nat. Med.*, 10: 816-820 (2004) e Miller et al., *Nucleic Acids Res.*, 32: 661-668 (2004)), aptâmeros (Ellington e Szostak, *Nature*, 346: 818-822 (1990); Doudna et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 92: 2355-2359 (1995); Tuerk e Gold, *Science*, 249: 505-510 (1990); White et al., *Mol. Ther.*, 4: 567-573 (2001); Rusconi et al., *Nature*, 419: 90-94 (2002); Nimjee et al., *Mol. Ther.*, 14: 408-415 (2006); Gragoudas et al., *N. Engl. J. Med.*, 351: 2815-2816 (2004); Vinores, *Curr. Opin. Mol. Ther.*, 5: 673-679 (2003) e Kourlas e Schiller et al., *Clin. Ther.*, 28: 36-44 (2006)) ou oligonucleótidos de engodo (Morishita et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 92: 5855-5859 (1995); Alexander et al., *J. Am. Med. Assoc.*, 294: 2446-2454 (2005); Mann e Dzau, *J. Clin. Invest.*, 106: 1071-1075 (2000) e Nimjee et al., *Annu. Rev. Med.*, 56: 555-583 (2005)), com ênfase particular nas secções dos documentos relacionadas com métodos de desenho, preparação e utilização de oligonucleótidos inibidores. Fornecedores comerciais tais como Ambion Inc. (Austin, TX), Dharmacon Inc. (Lafayette, CO), InvivoGen (San Diego, CA), e Molecular Research Laboratories, LLC (Herndon, VA) geram moléculas de ARNip (em inglês siRNA) individualizadas. Em adição, estão disponíveis kits comerciais para produzir moléculas de ARNip individualizadas, tais como o kit de construção de ARNip SILENCER™ (Ambion Inc., Austin, TX) ou o psiRNA System (InvivoGen, San Diego, CA).

Os oligonucleótidos inibidores que são estáveis, possuem uma elevada resistência a nucleases, possuem uma farmacocinética adequada para lhes permitir transitar para um local num tecido alvo em doses não tóxicas e possuem a capacidade de atravessar membranas plasmáticas, estão contemplados para utilização como terapêuticos em combinação

com o anticorpo anti-esclerostina. Os oligonucleótidos inibidores podem ser complementares à porção de codificação de um gene alvo, regiões não traduzidas a 3' ou a 5', ou sequências intrónicas num gene, ou alternativamente sequências de codificação ou intrónicas no ARNm alvo. As sequências intrónicas são geralmente menos conservadas e portanto podem proporcionar maior especificidade. Num caso, o oligonucleótido inibidor inibe a expressão de um produto génico de uma espécie mas não do seu homólogo em outra espécie; em outras concretizações, o oligonucleótido inibidor inibe a expressão de um gene em duas espécies, e.g. humana e primata, ou humana e murina.

Mostrou-se que a expressão constitutiva de oligonucleótidos anti-sentido em células inibe a expressão génica, possivelmente por via do bloqueio da tradução ou por prevenção de *splicing*. Em certas concretizações, o oligonucleótido inibidor é capaz de hibridar com, pelo menos, 8, 9, 10, 11 ou 12 bases consecutivas do gene ou do ARNm da esclerostina (ou da sua cadeia inversa) sob condições de rigor moderado ou elevado. Os oligonucleótidos inibidores adequados podem ser de cadeia simples e conter um segmento, e.g. pelo menos 12, 15 ou 18 bases de comprimento, que é suficientemente complementar a, e específico para, uma molécula de ARNm ou ADN, para que hibride com a molécula de ARNm ou ADN e iniba a transcrição, o *splicing* ou a tradução. Geralmente, uma complementaridade ao longo de um comprimento de menos de 30 bases é mais do que suficiente.

Tipicamente, as condições rigorosas serão aquelas em que a concentração salina é inferior a uma concentração de cerca de 1,5 M de ião de Na, tipicamente cerca de 0,01 a 1,0 M de ião de Na (ou outros sais), de pH 7,0 a 8,3, e a temperatura é de, pelo menos, cerca de 30°C, para ácidos nucleicos curtos (e.g., 10 a 50 nucleótidos) e, pelo menos, cerca de 60°C para ácidos nucleicos mais longos (e.g., maiores que 50 nucleótidos). As condições rigorosas podem também ser conseguidas com a adição de agentes de destabilização tais como formamida. Condições de baixo rigor exemplificativas incluem hibridação com uma solução tampão de formamida de 30% a 35%, NaCl 1 M, SDS a 1% (dodecilsulfato de sódio) a 37°C, e uma lavagem com SSC 1X a 2X (SSC 20X = NaCl 3,0 M/ citrato

trissódico 0,3 M), de 50°C a 55°C. Condições de rigor moderado exemplificativas incluem hibridação em formamida de 40% a 45%, NaCl 1,0 M, SDS a 1%, a 37°C, e uma lavagem com SSC 0,5X a 1X de 55°C a 60°C. Condições de rigor elevado exemplificativas incluem hibridação em formamida a 50%, NaCl 1 M, SDS a 1%, a 37°C, e uma lavagem com SSC 0,1X, de 60°C a 65°C. A duração da hibridação é geralmente inferior a cerca de 24 horas, usualmente cerca de 4 horas a cerca de 12 horas.

Em alguns casos, dependendo do comprimento da região complementar, podem ser tolerados um, dois ou mais erros de emparelhamento sem que seja afectada a função inibitória. Em certas concretizações, o oligonucleótido inibidor é um oligonucleótido anti-sentido, um ARN inibidor (incluindo ARNip ou iARN ou ARNgp (em inglês siRNA, RNAi, shRNA), uma enzima de ADN, uma ribozima (opcionalmente uma ribozima "cabeça de martelo"), um aptâmero, ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis. Numa concretização, o oligonucleótido é complementar a pelo menos 10 bases da sequência nucleotídica que codifica SEQ ID NO: 1 da Patente U.S. com Publicação N.º 20040158045. Numa concretização o oligonucleotídico tem como alvo os nucleótidos localizados na vizinhança da região não traduzida a 3' do ARNm da esclerostina.

A sequência específica utilizada no desenho dos oligonucleótidos pode ser qualquer sequência contígua de nucleótidos contida na mensagem expressa do gene do alvo. Os factores que governam um local alvo para a sequência do oligonucleótido inibidor incluem o comprimento do oligonucleótido, a afinidade de ligação e a acessibilidade da sequência alvo. As sequências podem ser rastreadas *in vitro* quanto à potência da sua actividade inibitória por medição da inibição da tradução da proteína alvo e do fenótipo relacionado com o alvo, *e.g.*, inibição da proliferação celular em células em cultura. Em geral sabe-se que a maioria das regiões do ARN (regiões não traduzidas a 5' e a 3', iniciação AUG, codificação, uniões de *splicing* e intrões) podem servir como alvo utilizando oligonucleótidos anti-sentido. Podem ser utilizados programas e algoritmos, conhecidos na especialidade, para seleccionar sequências alvo apropriadas. Em adição, as sequências óptimas podem ser seleccionadas utilizando programas desenhados para prever a estrutura

secundária de uma sequência especificada de ácido nucleico em cadeia simples e permitir a selecção das sequências com probabilidade de ocorrer em regiões de cadeia simples expostas de um ARNm dobrado. Os métodos e composições para o desenho de oligonucleótidos apropriados podem ser encontrados, por exemplo, na Patente U.S. N.º 6,251,588.

Podem ser utilizados oligonucleotido-fosforotioato anti-sentido em combinação com o anticorpo anti-esclerostina. Modificações da ligação fosfodiéster, assim como do heterociclo ou do açúcar, podem proporcionar um aumento na eficiência. O fosforotioato é utilizado para modificar a ligação fosfodiéster. Foi descrito que uma ligação fosforamidato N3'-P5' estabiliza os oligonucleótidos em face de nucleases e aumenta a ligação ao ARN. A ligação de ácido nucleico peptídico (PNA) consiste numa substituição completa do esqueleto de fosfodiéster e ribose e é estável às nucleases, aumenta a afinidade de ligação ao ARN, e não permite a clivagem pela ARNase H. A sua estrutura básica é também susceptível a modificações que podem permitir a sua optimização como componente anti-sentido. Em relação às modificações do heterociclo, provou-se que certas modificações do heterociclo aumentam os efeitos anti-sentido sem interferir com a actividade de ARNase H. Um exemplo destas modificações é a modificação C-5 tiazole. Finalmente, a modificação do açúcar pode também ser considerada. Modificações 2'-O-propil- e 2'-metoxietoxi-ribose estabilizam os oligonucleótidos em relação às nucleases em cultura celular e *in vivo*.

Mostrou-se que a maioria dos ARNm contém um número de estruturas secundárias e terciárias. Os elementos de estrutura secundária no ARN são formados largamente por interacções do tipo Watson-Crick entre regiões diferentes da mesma molécula de ARN. Os elementos de estrutura secundária importantes incluem regiões intramoleculares de cadeia dupla, laçadas em "gancho de cabelo", protuberâncias em ARN dúplice e laçadas internas. Os elementos de estrutura terciária são formados quando os elementos de estrutura secundária entram em contacto uns com os outros ou com regiões de cadeia simples para produzir uma estrutura tridimensional mais complexa. Vários investigadores mediram as energias de ligação de um grande número de estruturas de dúplices de ARN e deduziram um

conjunto de regras que podem ser utilizadas para prever a estrutura secundária do ARN (veja-se, e.g., Jaeger *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86:7706 (1989); e Turner *et al.*, *Annu. Rev. Biophys. Biophys. Chem.* 17:167 (1988)). As regras são úteis na identificação de elementos estruturais do ARN e, em particular, para a identificação de regiões de ARN de cadeia simples que podem representar segmentos do ARNm a servir como alvo para tecnologias de ARNip, ribozimas ou anti-sentido.

A tecnologia de ARN de interferência pequeno ARN(ip) (também conhecida como iARN) envolve geralmente a degradação de um ARNm de uma sequência particular induzida por ARN de cadeia dupla (ARNcd, em inglês dsRNA) que é homólogo dessa sequência, desse modo "interferindo" com a expressão do gene correspondente. Qualquer gene seleccionado pode ser reprimido pela introdução de um ARNcd que corresponda à totalidade ou a uma parte substancial do ARNm para esse gene. Parece que quando é expresso um ARNcd longo, este é inicialmente processado por uma ribonuclease III em oligonucleótidos de ARNcd mais curtos de apenas 21 a 22 pares de bases de comprimento. Desse modo, o ARNip pode ser afectado pela introdução ou expressão de ARNcd homólogos relativamente curtos. Os ARNip exemplificativos possuem cadeias de sentido directo e anti-sentido de cerca de 21 nucleótidos que formam aproximadamente 19 nucleótidos de ARN de cadeia dupla com protuberâncias de dois nucleótidos em cada extremidade 3'. De facto a utilização de ARNcd homólogos relativamente curtos pode ter certas vantagens.

As células de mamífero possuem pelo menos duas vias que são afectadas por ARN de cadeia dupla (ARNcd). Na via do ARNip específica da sequência, o ARNcd de iniciação é primeiro quebrado em ARN de interferência pequenos, como descrito acima. Pensa-se que os ARN de interferência pequenos proporcionam a informação sobre a sequência que permite que um ARN mensageiro específico seja o alvo de degradação. Pelo contrário, a via não específica é desencadeada por ARNcd de qualquer sequência, desde que tenha pelo menos cerca de 30 pares de bases de comprimento.

Os efeitos não específicos ocorrem porque o ARNcd activa duas enzimas: a PKR, que na sua forma activa fosforila o factor de iniciação da tradução eIF2 para parar toda a síntese de proteína, e a 2',5'-oligoadenilato-sintetase (2',5'-AS), que sintetiza uma molécula que activa a ARNase L, uma enzima não específica que tem como alvo todos os ARNm. A via não específica pode representar uma resposta do hospedeiro ao stress ou a infecção viral, e, em geral, os efeitos da via não específica são preferivelmente minimizados. De modo significativo, parecem ser necessários ARNcd mais longos para induzir a via não específica e, desse modo, estão contemplados ARNcd mais curtos do que cerca de 30 pares de bases para efectuar a repressão génica por iARN (veja-se Hunter *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 250: 409-17 (1975); Manche *et al.*, *Mol. Cell. Biol.* 12: 5239-48 (1992); Minks *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 254: 10180-3 (1979); e Elbashir *et al.*, *Nature*, 411: 494-8 (2001)).

Provou-se que o ARNip é um meio eficaz para diminuir a expressão génica numa variedade de tipos de células. O ARNip tipicamente diminui a expressão de um gene para níveis inferiores aos atingidos utilizando técnicas anti-sentido, e frequentemente elimina completamente a expressão (veja-se Bass, *Nature*, 411: 428-9 (2001)). Em células de mamífero, os ARNip são eficazes em concentrações que são várias ordens de grandeza inferiores às concentrações tipicamente utilizadas em experiências anti-sentido (Elbashir *et al.*, *Nature*, 411:494-8 (2001)).

Os oligonucleótidos de cadeia dupla utilizados para efectuar iARN têm preferivelmente menos de 30 pares de bases de comprimento, por exemplo, cerca de 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, ou 17 pares de bases ou menos, de comprimento, e contêm um segmento suficientemente complementar ao ARNm alvo para permitir a hibridação com o ARNm alvo. Opcionalmente, os oligonucleótidos de ARNcd podem incluir extremidades protuberantes a 3'. As protuberâncias a 3' exemplificativas de 2 nucleótidos podem ser compostas por resíduos de ribonucleótidos de qualquer tipo e podem mesmo ser compostas por resíduos de 2'-desoxitimidina, que diminuem o custo da síntese de ARN e podem aumentar a resistência a nucleases dos ARNip no meio de cultura celular e no interior das células transfectadas (veja-se Elbashi *et al.*, *supra*). Os ARNcd

exemplificativos podem ser quimicamente sintetizados ou produzidos *in vitro* ou *in vivo* utilizando vectores de expressão apropriados (veja-se, e.g., Elbashir *et al.*, *Genes Dev.*, 15:188-200 (2001)). ARN mais longos podem ser transcritos a partir de promotores, tais como promotores da ARN-polimerase de T7, conhecidos na especialidade.

ARNcd mais longos, de 50, 75, 100, ou mesmo 500 pares de bases ou mais, podem também ser utilizados em certas concretizações da invenção. As concentrações exemplificativas de ARNcd para efectuar iARN são cerca de 0,05 nM, 0,1 nM, 0,5 nM, 1,0 nM, 1,5 nM, 25 nM, ou 100 nM, embora possam ser utilizadas outras concentrações dependendo da natureza das células tratadas, do alvo génico e de outros factores prontamente discerníveis pelos técnicos especializados.

Outras composições, métodos e aplicações da tecnologia de ARNip são proporcionados nas Patentes U.S. N.^{os} 6,278,039; 5,723,750; e 5,244,805.

Comparativamente com o ARNip, o ARNgp oferece vantagens na longevidade do silenciamento e opções de entrega. Veja-se, e.g., Hannon *et al.*, *Nature*, 431:371-378 (2004) para revisão. Foram reportados vectores que produzem os ARNgp, que são processados intracelularmente em ARN em cópias curtas possuindo propriedades semelhantes a ARNip (Brummelkamp *et al.*, *Science*, 296: 550-553 (2000); Paddison *et al.*, *Genes Dev.*, 16: 948-958 (2002)). Estes vectores proporcionam uma fonte renovável de um reagente de silenciamento de genes que pode mediar o silenciamento persistente de genes após integração estável do vector no genoma da célula hospedeira. Adicionalmente, a cassette em "gancho de cabelo" de silenciamento nuclear pode ser prontamente inserida em vectores retrovirais, lentivirais ou adenovirais, facilitando a entrega de ARNgp numa ampla gama de tipos de células (Brummelkamp *et al.*, *Cancer Cell*, 2:243-247 (2002); Dirac *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 278:11731-11734 (2003); Michiels *et al.*, *Nat. Biotechnol.*, 20:1154-1157 (2002); Stegmeier *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102:13212-13217 (2005); Khvorova *et al.*, *Cell*, 115:209-216 (2003)) em qualquer uma das inúmeras vias que foram concebidas para a entrega de construções de ADN que permitem a expressão ectópica de ARNm.

Um "gancho de cabelo" pode ser organizado sob a forma de um "gancho de cabelo para a esquerda" (*i.e.*, 5'-anti-sentido-laçada-sentido directo-3') ou de um "gancho de cabelo para a direita" (*i.e.*, 5'-sentido directo-laçada-anti-sentido-3'). O ARNip pode também conter protuberâncias quer na extremidade 5' quer na 3', da cadeia de sentido directo ou da cadeia anti-sentido, dependendo da organização do "gancho de cabelo". Preferivelmente, se existirem protuberâncias, estas estão na extremidade 3' do "gancho de cabelo" e compreendem entre 1 e 6 bases. As protuberâncias podem ser não-modificadas, ou podem conter uma ou mais modificações de especificidade ou estabilizantes, tais como uma modificação com halogéneo ou O-alquilo da posição 2', ou modificações internucleótidos tais como modificações fosforotioato, fosforoditioato ou metilfosfonato. As protuberâncias podem ser ácido ribonucleico, ácido desoxirribonucleico, ou uma combinação de ácido ribonucleico e ácido desoxirribonucleico.

Adicionalmente, um "gancho de cabelo" pode ainda compreender um grupo fosfato no nucleótido mais a 5'. A fosforilação do nucleótido mais a 5' refere-se à presença de um ou mais grupos fosfato ligados ao carbono 5' da porção açúcar do nucleótido 5'-terminal. Preferivelmente, existe apenas um grupo fosfato na extremidade 5' da região que irá formar a cadeia anti-sentido após o processamento por Dicer. Numa concretização exemplificativa, um "gancho de cabelo para a direita" pode incluir uma extremidade 5' (*i.e.*, a extremidade 5' livre da região de sentido directo) que não possui um grupo fosfato a 5', ou pode ter o carbono 5' do nucleótido mais a 5' livre da região de sentido directo modificado de tal maneira que previne a fosforilação. Isto pode ser conseguido através de uma variedade de métodos incluindo, mas não se lhes limitando, adição de um grupo que bloqueia a fosforilação (*e.g.*, um grupo 5'-O-alquilo), ou a eliminação do grupo funcional 5'-OH (*e.g.*, o nucleótido mais a 5' é um 5'-desoxinucleótido). Em casos onde o "gancho de cabelo" é um "gancho de cabelo para a esquerda", preferivelmente a posição do carbono 5' do nucleótido mais a 5' está fosforilada.

Os "ganchos de cabelo" que possuem comprimentos de haste superiores a 26 pares de bases podem ser processados por Dicer de modo que algumas porções não fazem parte do ARNip resultante que facilita a degradação do ARNm. Desse modo, a primeira região, que pode compreender nucleótidos de sentido directo, e a segunda região, que pode compreender nucleótidos anti-sentido, podem também conter um trecho de nucleótidos que são complementares (ou pelo menos substancialmente complementares uns aos outros), mas são, ou não, iguais ou complementares ao ARNm alvo. Embora a haste do ARNgp possa ser composta por cadeias anti-sentido e de sentido directo complementares ou parcialmente complementares, exclusive das protuberâncias, o ARNgp pode também incluir o seguinte: (1) a porção da molécula que está distal relativamente ao eventual local de corte por Dicer contém uma região que é substancialmente complementar/homóloga ao ARNm alvo; e (2) a região da haste que está proximal relativamente ao local de corte por Dicer (*i.e.*, a região adjacente à laçada) não está relacionada ou está apenas parcialmente relacionada (*e.g.*, complementar/homóloga) com o ARNm alvo. O teor de nucleótidos desta segunda região pode ser escolhido com base num número de parâmetros incluindo, mas não se lhes limitando, traços ou perfis termodinâmicos.

Os ARNgp modificados podem reter as modificações no dúplex após processamento por Dicer. Em concretizações exemplificativas, em casos em que o "gancho de cabelo" é um "gancho de cabelo para a direita" (*e.g.*, 5'-S-laçada-AS-3') contendo protuberâncias de 2-6 nucleótidos na extremidade 3' da molécula, modificações 2'-O-metilo podem ser adicionadas aos nucleótidos na posição 2, nas posições 1 e 2, ou nas posições 1, 2 e 3 na extremidade 5' do "gancho de cabelo". Also, o processamento por Dicer dos "ganchos de cabelo" com esta configuração podem reter a extremidade 5' da cadeia se sentido directo intacta, desse modo preservando o padrão de modificação química no dúplex após processamento por Dicer. A presença de uma protuberância a 3' nesta configuração pode ser particularmente vantajosa pois moléculas com extremidade lisas contendo o padrão de modificação prescrito podem ser adicionalmente processadas por Dicer de uma maneira tal que os nucleótidos portadores das modificações a 2' são removidos. Em casos onde a protuberância a 3' está presente/é retida, o

dúplex resultante portador dos nucleótidos de sentido directo modificados pode ter traços altamente favoráveis em relação à funcionalidade e à especificidade do silenciamento. Estão descritos em detalhe exemplos de padrões de modificação exemplificativos na Patente U.S. com Publicação N.º 20050223427 e na Publicação Internacional de Patente WO 2004/090105 e WO 2005/078094.

Os ARNgp podem compreender sequências que foram seleccionadas aleatoriamente, ou de acordo com qualquer procedimento de selecção de desenho racional. Por exemplo, estão descritos algoritmos de desenho racional na Publicação Internacional de Patente WO 2004/045543 e na Patente U.S. com Publicação N.º 20050255487. Adicionalmente, pode ser desejável seleccionar sequências, no todo ou em parte baseadas em perfis de estabilidade interna média ("AISP") ou perfis de estabilidade interna regional ("RISP") que podem facilitar o acesso ou o processamento pela maquinaria celular.

As ribozimas são moléculas de ARN enzimático capazes de catalisar a clivagem específica de ARNm, desse modo impedindo a tradução. (Para uma revisão, veja-se Rossi, *Current Biology*, 4:469-471 (1994)). O mecanismo de acção das ribozimas envolve hibridação específica da sequência da molécula de ribozima com ARN alvo complementar, seguida por um evento de clivagem endonucleolítica. As moléculas de ribozima preferivelmente incluem (1) uma ou mais sequências complementares a um ARNm alvo, e (2) a bem conhecida sequência catalítica responsável pela clivagem do ARNm ou uma sequência funcionalmente equivalente (veja-se, e.g., a Patente U.S. N.º 5,093,246).

Embora possam ser utilizadas ribozimas que clivam ARNm em sequências de reconhecimento específicas do local para destruir ARNm alvo, podem alternativamente ser utilizadas ribozimas "cabeça de martelo". As ribozimas "cabeça de martelo" clivam os ARNm em localizações ditadas pelas regiões flanqueadoras que formam pares de bases complementares com o ARNm alvo. Preferivelmente, o ARNm alvo tem a seguinte sequência de duas bases: 5'-UG-3'. A construção e a produção de ribozimas "cabeça de martelo" são bem conhecidas na especialidade e estão descritas mais completamente em Haseloff

e Gerlach, *Nature*, 334:585-591 (1988); e na Publicação Internacional de Patente WO 89/05852.

As ribozimas que têm genes como alvo podem conter uma região de hibridação complementar a duas regiões de um ARNm alvo, cada uma com pelo menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20 nucleótidos contíguos (mas que não precisam de ter ambas o mesmo comprimento).

As sequências de ribozimas "cabeça de martelo" podem ser embebidas num ARN estável tal como um ARN de transferência (ARNt) para aumentar a eficiência de clivagem *in vivo* (Perriman *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92:6175-79 (1995); de Feyter e Gaudron, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 74, Chapter 43, "Expressing Ribozymes in Plants", Turner, P.C. (ed.), Humana Press Inc., Totowa, N.J.). Em particular, a expressão mediada por ARN-polimerase III de ribozimas de fusão com ARNt é bem conhecida na especialidade (veja-se Kawasaki *et al.*, *Nature*, 393:284-9 (1998); Kuwabara *et al.*, *Nature Biotechnol.*, 16:961-5 (1998); e Kuwabara *et al.*, *Mol. Cell*, 2:617-27 (1998); Koseki *et al.*, *J. Virol.*, 73:1868-77 (1999); Kuwabara *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96:1886-91 (1999); Tanabe *et al.*, *Nature*, 406:473-4 (2000)). Existem tipicamente vários potenciais locais de clivagem para a ribozima "cabeça de martelo" no interior de uma determinada sequência de ADNc alvo. Preferivelmente a ribozima é manipulada de modo a que o local de reconhecimento para clivagem esteja localizado próximo da extremidade 5' do ARNm alvo para aumentar a eficiência e minimizar a acumulação intracelular de transcritos de ARNm não funcionais. Adicionalmente, a utilização de qualquer local de reconhecimento para clivagem localizado na sequência alvo que codifica porções diferentes do ARNm alvo poderá permitir que se atinja de modo selectivo um ou outro genes alvo.

As ribozimas para utilização no método da invenção incluem também ARN-endorribonucleases ("ribozimas do tipo Cech") tais como a que ocorre naturalmente em *Tetrahymena thermophila* (conhecida como IVS, ou L-19 IVS RNA) e que foi extensamente descrita em Zaug *et al.*, *Science*, 224:574-578 (1984); Zaug, *et al.*, *Science*, 231:470-475 (1986); Zaug *et al.*, *Nature*, 324:429-433 (1986); Publicação Internacional de

Patente WO 88/04300; e Been *et al.*, *Cell*, 47:207-216 (1986)). As ribozimas do tipo Cech possuem um local activo de oito pares de bases que hibrida com uma sequência de ARN alvo, após o que ocorre a clivagem do ARN alvo. Numa concretização, o método da invenção emprega estas ribozimas do tipo Cech que têm como alvo sequências de locais activos de oito pares de bases que estão presentes num gene ou sequência de ácido nucleico alvo.

As ribozimas podem ser compostas por oligonucleótidos modificados (e.g., para estabilidade melhorada, direccionamento, etc.) e podem ser quimicamente sintetizadas ou produzidas através de um vector de expressão. Como as ribozimas, ao contrário das moléculas anti-sentido, são catalíticas, é requerida uma menor concentração intracelular para haver eficiência. Adicionalmente, em certas concretizações, uma ribozima pode ser desenhada identificando primeiro uma porção da sequência suficiente para provocar um silenciamento ("*knockdown*") eficaz por iARN. Podem então ser incorporadas numa ribozima porções da mesma sequência.

Alternativamente, a expressão de genes alvo pode ser reduzida direccionando sequências de desoxirribonucleótidos complementares para a região reguladora do gene (i.e., o promotor e/ou facilitadores) para formar estruturas em hélice tripla que impedem a transcrição do gene em células alvo no corpo. (Veja-se genericamente Helene, C., *Anticancer Drug Des.*, 6:569-84 (1991); Helene *et al.*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 660:27-36 (1992); e Maher, L.J., *Bioassays*, 14:807-15 (1992)).

As moléculas de ácido nucleico a utilizar na formação de hélices triplas para a inibição da transcrição são preferivelmente de cadeia simples e compostas por desoxirribonucleótidos. A composição de bases destes oligonucleótidos deverá promover a formação de hélices triplas através das regras de emparelhamento de bases de Hoogsteen, que geralmente requerem que estejam presentes trechos bastante grandes de purinas ou de pirimidinas numa cadeia de um dúplex. As sequências de nucleótidos podem ser à base de pirimidina, o que resultará em tripletos TAT e CGC ao longo das três cadeias associadas da hélice tripla resultante. As moléculas ricas em pirimidinas proporcionam complementaridade de bases com uma

região rica em purinas de uma cadeia simples do dúplex numa orientação paralela a essa cadeia. Em adição, podem ser escolhidas moléculas de ácido nucleico que são ricas em purinas, por exemplo, contendo um trecho de resíduos G. Estas moléculas formarão uma hélice tripla com um dúplex de ADN que seja rico em pares GC, em que a maioria dos resíduos de purina estão localizados numa cadeia simples do dúplex alvo, resultando em tripletos CGC ao longo das três cadeias no tríplice.

Alternativamente, as sequências alvo que podem ser alvos para a formação de hélices triplas podem ser aumentadas criando uma denominada molécula de ácido nucleico "switchback". As moléculas "switchback" são sintetizadas de uma maneira alternada 5'-3', 3'-5', de modo que emparelham as suas bases com primeiro uma cadeia de um dúplex e depois com a outra, eliminando a necessidade de estar presente um trecho bastante grande de purinas ou de pirimidinas numa cadeia de um dúplex.

Alternativamente, podem ser utilizadas enzimas de ADN para inibir a expressão de genes alvo, tais como o gene da esclerostina. As enzimas de ADN incorporam algumas das características mecanísticas de ambas as tecnologias, anti-sentido e das ribozimas. As enzimas de ADN são desenhadas de modo a que reconheçam uma sequência de ácido nucleico alvo particular, muito como um oligonucleótido anti-sentido. São, contudo, também catalíticas e clivam especificamente o ácido nucleico alvo.

As enzimas de ADN incluem dois tipos básicos identificados por Santoro e Joyce (veja-se, por exemplo, Patente U.S. N.º 6,110,462). A enzima de ADN 10-23 compreende uma estrutura em laçada que liga dois braços. Os dois braços proporcionam especificidade reconhecendo a sequência de ácido nucleico alvo particular enquanto a estrutura em laçada proporciona a função catalítica sob condições fisiológicas.

Preferivelmente, a sequência única ou substancialmente única é um segmento rico em G/C de aproximadamente 18 a 22 nucleótidos. O elevado teor de G/C ajuda a assegurar uma interacção mais forte entre a enzima de ADN e a sequência

alvo. A sequência de reconhecimento anti-sentido específica que irá direccionar a enzima para a mensagem pode ser dividida entre os dois braços da enzima de ADN.

Métodos para a produção e administração de enzimas de ADN podem ser encontrados, por exemplo, na Patente U.S. N.º 6,110,462. Adicionalmente, um perito na especialidade reconhecerá que, tal como o oligonucleótido anti-sentido, as enzimas de ADN podem ser opcionalmente modificadas para melhorar a estabilidade e melhorar a resistência à degradação.

Oligonucleótidos inibidores podem ser administrados directamente ou entregues às células por transformação ou transfecção através de um vector, incluindo vectores virais ou plasmídeos, nos quais foi colocado ADN que codifica o oligonucleótido inibidor com as sequências reguladoras apropriadas, incluindo um promotor, para resultar na expressão do oligonucleótido inibidor na célula desejada. Os métodos conhecidos incluem transfecção transiente padrão, transfecção estável e entrega utilizando vírus que variam desde retrovírus até adenovírus. Está contemplada a entrega de inibidores de ácido nucleico através de vectores competentes ou deficientes para replicação. A expressão pode também ser conduzida por sistemas promotores constitutivos ou indutíveis (Paddison *et al.*, *Methods Mol. Biol.*, 265:85-100 (2004)). Em outras concretizações, a expressão pode estar sob o controlo de promotores específicos do desenvolvimento ou de tecidos.

Por exemplo, os vectores podem ser introduzidos por transfecção utilizando composições transportadoras tais como Lipofectamine 2000 (Life Technologies) ou Oligofectamine (Life Technologies). A eficiência da transfecção pode ser verificada utilizando microscopia de fluorescência para linhas de células de mamífero após co-transfecção de pAD3 que codifica hGFP (Kehlenback *et al.*, *J. Cell Biol.*, 141:863-74 (1998)).

A via de entrega será aquela que proporciona o melhor efeito inibitório como medido de acordo com os critérios acima descritos. A entrega mediada por lipossomas catiónicos, a entrega por vectores retrovirais e a entrega directa são eficientes.

A eficácia do oligonucleótido inibidor pode ser avaliada por qualquer de vários ensaios, incluindo reacção em cadeia pela polimerase com transcriptase inversa ou análise *Northern blot* para determinar o nível de ARNm de esclerostina humana existente, ou análise *Western blot* utilizando anticorpos que reconhecem a proteína esclerostina humana, após tempo suficiente para renovação ("*turnover*") do conjunto endógeno após a síntese de nova proteína ser reprimida.

EXEMPLO

Este exemplo descreve estudos *in vivo* em que um agente de ligação a esclerostina reduziu o nível de um marcador de ressorção óssea e aumentou o nível de um ou mais marcadores de formação óssea.

Conduziu-se um estudo unicentrado, randomizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, de dose única ascendente, em homens saudáveis e mulheres pós-menopáusicas. Foram arrolados aproximadamente 72 indivíduos num de seis coortes de dose. Para os coortes 1, 2, 3a, 4, 5 e 6a, oito mulheres saudáveis pós-menopáusicas foram distribuídas aleatoriamente para receber um agente de ligação a esclerostina ou placebo por injeção subcutânea numa proporção de 3:1 aos níveis de dose de 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 5 mg/kg ou 10 mg/kg, respectivamente. Nos coortes 3b e 6b, 8 homens saudáveis receberam o agente de ligação a esclerostina ou um placebo por via intravenosa e subcutânea numa proporção de 3:3:1:1 (agente de ligação a esclerostina intravenoso: agente de ligação a esclerostina subcutâneo: placebo intravenoso: placebo subcutâneo) a um nível de dose de 1 mg/kg ou 10 mg/kg (reduzido para 5 mg/kg), respectivamente. Para os coortes 3c e 6c, quatro mulheres saudáveis pós-menopáusicas foram distribuídas aleatoriamente para receber o agente de ligação a esclerostina ou placebo por via intravenosa numa proporção de 3:1 a um nível de dose de 1 mg/kg ou 10 mg/kg (reduzido para 5 mg/kg), respectivamente.

A terapia anti-esclerostina foi monitorizada medindo os níveis de marcadores de ressorção óssea e de marcadores de formação óssea antes da administração, depois pelo menos todas as semanas durante 12 semanas após a administração. Os níveis

de P1NP e BSAP foram monitorizados após a administração subcutânea de uma única dose de agente de ligação a esclerostina em mulheres saudáveis pós-menopáusicas (vejam-se as Figuras 1 e 2). Os indivíduos que receberam doses de 0,1 mg/kg e 0,3 mg/kg beneficiaram da menor elevação dos níveis de P1NP ou BSAP (*e.g.*, os níveis aumentaram menos de 20%).

Os níveis de P1NP em indivíduos que receberam 1 mg/kg aumentaram aproximadamente 20% no Dia 10 e gradualmente diminuíram para a linha de base perto do Dia 56, enquanto os níveis de BSAP apresentaram um pico no Dia 14 a cerca de 30% acima da linha de base. Os níveis de P1NP e de BSAP em indivíduos que receberam 3 mg/kg apresentaram um pico no Dia 21 a aproximadamente 100% (P1NP) e 60% (BSAP) acima da linha de base, e voltaram à linha de base a cerca do Dia 56. Em indivíduos a quem foram administrados 5 mg/kg, o nível de P1NP aumentou para cerca de 140% acima da linha de base no Dia 14 após a administração, e permanecia elevado no Dia 77. Por outras palavras, o nível de P1NP aumentou cerca de 140% em duas semanas após o tratamento. A BSAP aumentou para cerca de 115% acima da linha de base e permanecia elevada no Dia 84. Similarmente, a administração de 10 mg/kg desencadeou um aumento de 180% nos níveis de P1NP a cerca do Dia 28. Os níveis de P1NP permaneceram elevados durante todo o período de monitorização. Os indivíduos a quem foram administrados 10 mg/kg demonstraram um pico do aumento dos níveis de BSAP no Dia 21 (125% da linha de base durante 3 semanas após a administração), que também permaneciam elevados no Dia 84. Os resultados do estudo estão ilustrados nas Figuras 1 e 2.

A osteocalcina foi também monitorizada após administração subcutânea de uma única dose de agente de ligação a esclerostina em mulheres saudáveis pós-menopáusicas (veja-se a Figura 3). Os indivíduos que receberam menos de 1 mg/kg experimentaram pouca elevação da osteocalcina. Os níveis de osteocalcina flutuaram em pacientes a quem foi administrado 1 mg/kg, apresentando um pico a cerca de 30% acima da linha de base nos dias 21 e 35. Os níveis de osteocalcina apresentaram um pico a cerca de 100% acima da linha de base no Dia 21 em indivíduos a quem foram administrados 3 mg/kg, e os níveis permaneceram elevados até cerca do Dia 56. Do mesmo modo, a

administração de 5 mg/kg de agente de ligação a esclerostina resultou num aumento de 140% nos níveis de osteocalcina no dia 28, níveis estes que se mantinham no Dia 84. Os indivíduos que receberam doses de 10 mg/kg demonstraram um nível de pico de osteocalcina de cerca de 180% acima da linha de base no Dia 35. Os níveis de osteocalcina permaneceram elevados acima da linha de base até pelo menos cerca do Dia 77.

Os níveis do marcador de resorção óssea sCTx foram também monitorizados (veja-se a Figura 4). Os indivíduos a quem foram administrados placebo e 0,1 mg/kg demonstraram diminuições modestas nos níveis de sCTx (e.g., inferiores a 20%). A administração de 0,3 mg/kg de agente de ligação a esclerostina reduziu os níveis de sCTx em cerca de 20% ao Dia 21 (i.e., os níveis de sCTx foram reduzidos cerca de 20% em duas semanas após tratamento). Os níveis flutuaram em indivíduos que receberam doses de 1 mg/kg mas atingiram cerca de 30% abaixo da linha de base nos dias 10, 28 e 49. Os níveis em indivíduos a quem foram administrados 3 mg/kg, 5 mg/kg e 10 mg/kg caíram um máximo no Dia 14 para cerca de 35%, 55% e 55% abaixo da linha de base, respectivamente, e os níveis permaneciam abaixo da linha de base quando posteriormente monitorizados. É proporcionada na Figura 5 uma comparação dos níveis de todos os biomarcadores monitorizados.

Os níveis séricos de cálcio ionizado foram monitorizados após uma única dose subcutânea de agente de ligação a esclerostina em mulheres saudáveis pós-menopáusicas (veja-se a Figura 6). Notavelmente, os níveis de cálcio ionizado não flutuaram drasticamente com nenhuma dosagem. De facto, todos os indivíduos (incluindo os que receberam placebo) experimentaram uma diminuição modesta e transiente no cálcio ionizado sérico de aproximadamente 5% durante o período de monitorização.

Finalmente, mediu-se a densidade mineral óssea na coluna e na anca de mulheres saudáveis pós-menopáusicas que receberam 1 mg/kg, 3 mg/kg, 5 mg/kg ou 10 mg/kg de agente de ligação a esclerostina (veja-se a Figura 7). Observaram-se aumentos significativos na BMD na coluna, por exemplo, nos dias 28, 56 e 84, particularmente em pacientes que receberam 5 mg/kg e 10 mg/kg. A BMD na anca aumentou menos do que na coluna, mas a

BMD estava elevada no Dia 56 em pacientes a quem foram administrados 3 mg/kg, 5 mg/kg e 10 mg/kg. A BMD foi adicionalmente elevada no Dia 84 em pacientes que receberam doses de 5 mg/kg e 10 mg/kg.

Este exemplo ilustra a capacidade do método da invenção para reduzir os níveis de um marcador de ressorção óssea, elevar os níveis de marcadores de formação óssea, e aumentar a densidade mineral óssea sem alterações drásticas no cálcio sérico. O efeito terapêutico de uma única dose de agente de ligação a esclerostina é duradouro, com níveis aumentados de marcador de formação óssea e níveis diminuídos de marcador de ressorção óssea a continuar a ser observados 84 dias (12 semanas) após o tratamento. Adicionalmente, os dados aqui descritos sugerem que a eficácia terapêutica da invenção tem vantagens significativas comparativamente com outros tratamentos por "desacoplar" a formação óssea e a ressorção óssea para maximizar a formação óssea e a mineralização *in vivo*.

LISTAGEM DE SEQUÊNCIAS

<110> Amgen Inc.
Padhi, et al.
<120> Métodos de Inibição da Ressorção Óssea
<130> 31173/43242A
<150> 60/973,024
<151> 2007-09-17
<160> 396
<170> PatentIn versão 3.5

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

<400> 1

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

<210> 2

<211> 14

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 2

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

<210> 3

<211> 16

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 3

Ser Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu Val Cys Ser Gly Gln Cys Gly Pro
 1 5 10 15

<210> 4

<211> 16

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 4

Trp Trp Arg Pro Ser Gly Pro Asp Phe Arg Cys Ile Pro Asp Arg Tyr
 1 5 10 15

<210> 5

<211> 12

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 5

Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys Lys Arg Leu Thr Arg
 1 5 10

<210> 6

<211> 26

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 6

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

<210> 7

<211> 214

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 7

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

Asp Ile Val Thr Met Thr Cys Gln Ala Ser Gln Gly Thr Ser Ile Asn
 20 25 30

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

Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Asp
 65 70 75 80

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 8

<211> 645

<212> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 8

gatgtccaga tgattcagtc tccatcctcc ctgtctgcat cttggggaga catagtcacc	60
atgacttgcc aggcaagtca gggcactagc attaatTTaa actgggttca gcaaaaacca	120
gggaaggctc ctaagctcct gatctatggt tcaagcaact tggaagatgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtagata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctggaggat	240
gaagatctgg caacttattt ctgtctacaa catagttatc tcccgtacac gttoggaggg	300
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca	360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcaagtcgtg gcttcttgaa caacttctac	420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg	480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcattgagcag caccctcagc	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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 10

```

atgaacacga gggccctcgc tgagttcctt gggttcctgt tgctctgggt ttaggtgcc      60
agatgtgatg tccagatgat tcagttctcca tctcctctgt ctgcatcttt gggagacata      120
gtcaccatga cttgccaggc aagtcagggc actagcatta atttaaactg gtttcagcaa      180
aaaccaggga aggtcctctaa gtcctgatc tatggttcaa gcaacttggg agatggggtc      240
ccatcaaggt tcagtggcag tagatatggg acagatttca ctctcaccat cagcagcctg      300
gaggatgaag atctggcaac ttatttctgt ctacaacata gttatctccc gtacacgttc      360
ggagggggga ccaagctgga aataaaacgg gctgatgctg caccaactgt atccatcttc      420
ccaccatcca gtgagcaggt 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 cttcaccatc 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> ADN

<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 agtcttcag tatagcctac	240
atggagatcc gcggcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagatgat	300
tacgacgcct ctccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgcagcc	360
aaaacgacac ccccatctgt ctatccactg gcccttggat ctgctgcca aactaactcc	420
atggtgaccc tgggatgcct ggtcaagggc tatttccttg agccagtga agtgacctgg	480
aactctggat cctgtccag cgggtgtgac accttccag ctgtcctgca gtetgacete	540
tacactctga gcagctcagt gactgtcccc tccagcacct ggcccagcga gaccgtcacc	600
tgcaacgttg cccaccgggc cagcagcacc aaggtggaca agaaaattgt gccagggat	660
tgtggttgta agccttgcat atgtacagtc ccagaagtat catctgtctt catcttcccc	720
ccaaagccca aggatgtgct caccattact ctgactccta aggtcacgtg tgttggtgta	780
gacatcagca aggatgatcc cgaggtccag ttcagctggt ttgtagatga tgtggaggtg	840
cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag cagttcaaca gcactttccg ctcatcagt	900
gaacttccca tcatgcacca ggactggctc aatggcaagg agttcaaata cagggtcaac	960
agtccagctt tccctgcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg cagaccgaag	1020
gctccacagg tgtacacccat 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

```

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

<400> 14

atgagatgca	ggtggatcct	tctctttctc	ctgtcaggaa	ctgcagggtg	cctctctgag	60
gtccagctgc	aacagtcctg	acctgaactg	gtgacgcctg	gggcttcagt	gaagatatct	120
tgt aaggctt	ctggatacac	attcactgac	cactacatga	gctgggtgaa	gcagagtcac	180
ggaaaaagcc	ttgagtggat	tggagatatt	aatccctatt	ctgggtgaac	tacctacaac	240
cagaagttca	agggcacggc	cacattgact	gtagacaagt	cttcacgtat	agcctacatg	300
gagatccgcg	gcctgacatc	tgaggactct	gcagtctatt	actgtgcaag	agatgattac	360
gacgcctctc	cgtttgctta	ctggggccaa	gggactctgg	tcactgtctc	tgcagccaaa	420

```

acgacacccc catctgtcta tccactggcc cctggatctg ctgccccaac taactccatg      480
gtgaccctgg gatgcctggt caagggctat ttccctgagc cagtgcaggt gacctggaac      540
tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc ttcccagctg tectgcagtc 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 atgatcccg ggtccagttc agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac      900
acagctcaga cgcaaccccc ggaggagcag ttcaacagca ctttccgctc agtcagtga      960
cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat ggcaaggagt tcaaatgcag ggtcaacagt     1020
ccagctttcc ctgcccccat cgagaaaacc atctccaaa 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 aaetgggagg caggaaatac tttcacctgc     1320
tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac catactgaga agagcctctc ccaactctct     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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 16

gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttgactgtgt ctctaggcct gagggccacc	60
atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatgggt atagttatat gaactgglac	120
cagcagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa tctagaatct	180
gggatcccag ccaggttttag tggcaatggg tctgggacag acttcaccct caacatccat	240
cctgtggagg agggagatgc tgtaacctat tactgtcaac aaagtaatga ggatccgtgg	300
acgttcgggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc	360
atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg	420
aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtgggaaga ttgatggcag tgaacgacaa	480
aatggcgctcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc	540
agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgagggc	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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 18

atggagacag acacaatcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ctccactggt 60
 gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttgactgtgt ctctaggcct gagggccacc 120
 atctcttgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttatat gaactggtac 180
 cagcagaaac caggacagcc acccaaaactc ctcatctatg ctgcatccaa tctagaatct 240
 gggatcccag ccagggttag tggcaatggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 300
 cctgtggagg aggaggatgc tgtaacctat tactgtcaac aaagtaatga ggatccgtgg 360
 acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 420
 atcttccac catccagtga gcagttaaca tctggagggt cctcagtcgt gtgcttcttg 480
 aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtgggaaga 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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 20

gaggtccagc tgcaacaatc tggacctgag ctggtgaagc ctgggacttc agtgaagatg	60
tcctgtaagg cttctggata cacattcact gactgctaca tgaactgggt gaaacagagc	120
catgggaaga gccttgaatg gattggagat attaatacctt tcaacgggtg tactacctac	180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac	240
atgcagctca acagcctgac atctgacgac tctgcagtct attactgtgc aagatcccat	300
tattaacttcg atggtagagt cccttgggat gctatggact actggggtca aggaacctca	360
gtcaccgtct cctcagccaa aacgacaccc ccattctgtct atccactggc ccctggatct	420
gctgcccaaa ctaactccat ggtgacctg ggatgcctgg tcaagggtca ttccctgag	480
ccagtgcagc tgacctggaa ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac ctcccaagct	540
gtcctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtga ctgtccctc cagcacctgg	600
cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc caccgggcca gcagcaccaa ggtggacaag	660
aaaattgtgc ccagggattg tggttgtaag ccttgcatat gtacagtccc agaagtatca	720
tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag gatgtgttca ccattactct gactcctaag	780

```

gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatcccg aggtccagtt cagctgggtt      840
gtagatgatg tggagggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc      900
actttccgct cagtcagtga acttcccatc atgcaccagg actgggtcaa tggcaaggag      960
ttcaaatgca gggtaaacag tgcagctttc cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa    1020
accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg    1080
gccaaggata aagtcagtct gacctgcatg ataacagact tcttccctga agacattact    1140
gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaactca gccatcatg      1200
gacacagatg gctcttactt catctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag    1260
gcaggaaata ctttcacctg ctctgtgtta catgaggggc 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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 22

```

atgggatgga actggatctt tctcttcttc ttgtcaggaa ctgcagggtgt ctactctgag      60
gtccagctgc aacaatctgg acctgagctg gtgaagcctg ggacttcagt gaagatgtcc      120
tgtaaggctt ctggatacac attcactgac tgctacatga actgggtgaa gcagagccat      180
gggaagagcc ttgaatggat tggagatatt aatcctttca acgggtggtac tacctacaac      240
cagaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaaat cctccagcac agcctacatg      300
cagctcaaca gcctgacatc tgacgactct gcagtctatt actgtgcaag atcccatat      360
tacttcgatg gtagagtccc ttgggatgct atggactact ggggtcaagg aacctcagtc      420
accgtctcct cagccaaaac gacaccccca tctgtctatc cactggcccc tggatctgct      480
gccccaaacta actccatggt gacctggga tgcctggtca agggctatct cctgagcca      540
gtgacagtga cctggaactc tggatccctg tccagcggtg tgcacacctt ccagctgtc      600
ctgcagtctg acctctacac tctgagcagc tcagtgtctg tccccctcag cacctggccc      660
agcgagaccg tcacctgcaa cgttgccac cgggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa      720
attgtgccca gggattgtgg ttgtaagcct tgcataatga cagtcccaga agtatcatct      780
gtcttcatct tcccccaaa gcccaaggat gtgtccacca 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 gcccctatcg agaaaaccat ctccaaaacc     1080
aaaggcagac cgaaggtccc acaggtgtac accattccac ctcccaagga gcagatggcc     1140
aaggataaaq 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> Quimera Coelho-Ratinho

<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> ADN

<213> Quimera Coelho-Ratinho

<400> 24

```

gcgcaagtgc tgaccagac tccagctcc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc      60
atcaattgcc agtccagtca gagtgtttat gataacaact ggtagcctg gtttcagcag      120
aaaccagggc agcctcccaa gctcctgatt tatgatgcat ccgatctggc atctggggtc      180
ccatcgoggt tcagtggcag tggatctggg acacagttca ctctcaccat cagcggcgtg      240
cagtgtgccg atgctgccac ttactactgt caaggcgctt ataatgatgt tatttatgct      300
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgtacggatg ctgcaccaac tgtatccatc      360
ttcccaccat ccagtgaqca gttaacatct ggaggtgect cagtctgtg cttcttgaac      420
aacttctacc ccaaagacat caatgtcaag tggaagattg atggcagtga acgacaaaat      480
ggcgtcttga acagttggac tgatcaggac agcaaagaca gcacctacag catgagcagc      540
accctcacgt tgaccaagga cgagtatgaa cgacataaca gctataacct tgaggccact      600
cacaagacat caacttcacc cattgtcaag agcttcaaca ggaatgagtg ttag          654

```

<210> 25

<211> 239

<212> PRT

<213> Quimera Coelho-Ratinho

<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> ADN

<213> Quimera Coelho-Ratinho

<400> 26

atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct ccaggtgcc 60
 acatttgccg aagtgtgac ccagactcca gcctccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120
 gtcaccatca attgccagtc cagtcagagt gtttatgata acaactgggt agcctgggtt 180
 cagcagaaac cagggcagcc tcccaagctc ctgatttatg atgcatccga tctggcatct 240
 ggggtcccat cgcggttcag tggcagtgga tctgggacac agttcaactc caccatcagc 300
 ggcgtgcagt gtgccgatgc tgccacttac tactgtcaag gcgcttataa tgatgttatt 360
 tatgctttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggatgctgc accaactgta 420

```
<210> 27
<211> 433
<212> PRT
<213> Sequência Artificial
<220>
<223> Polipéptido Sintético
<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Anticorpo Humanizado
<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> ADN
 <213> Sequência Artificial
 <220>
 <223> Polinucleótido Sintético
 <220>
 <221> misc_feature
 <223> Anticorpo Humanizado

<400> 28

```

cagtcgctgg aggagtcggg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc      60
tgcacagcct ctggattctc cctcagtagt tattggatga actgggtccg ccagggtcca      120
ggggaggggc tggaatggat cggaaccatt gattctggtg gtaggacgga ctacgcgagc      180
tgggcaaaaag gccgattcac catctccaga acctcgacta cgatggatct gaaaatgacc      240
agtctgacga ccggggacac ggcccgttat ttctgtgcc aaaattggaa cttgtggggc      300
caaggcaccc tcgtcacctg ctcgagcgct tctacaaagg gcccatctgt ctatccactg      360
gcccctggat ctgctgccca aactaactcc atgggtgaccc tgggatgcct ggtcaagggc      420
tatttccttg agccagtga agtgacctgg aactctggat cctgtgccag cgggtgtgcac      480
accttcccag ctgtcctgca gtctgacctc tacactctga gcagctcagt gactgtcccc      540
tccagcacct ggcccagcga gaccgtcacc tgcaacgttg cccaccggc cagcagcacc      600
aaggtggaca agaaaattgt gcccagggat tgtggttga agccttgcac atgtacagtc      660
ccagaagtat catctgtctt catcttcccc ccaaagccca aggatgtgct caccattact      720
ctgactccta aggtcacgtg tgttgtggtg gacatcagca aggatgatcc cgaggtccag      780
ttcagctggg ttgtagatga tgtggaggtg cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag      840
cagttcaaca gcactttccg ctcagtcagt gaacttccca tcatgcacca ggactggctc      900
aatggcaagg agttcaaag caggggtcaac agtgacagctt tccctgcccc catcgagaaa      960
accatctcca aaaccaaagg cagaccgaag gctccacagg tgtacacat tccacctccc     1020
aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt ctgacctgca tgataacaga cttcttccct     1080
gaagacatta ctgtggagtg gcagtggaaat 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> Sequência Artificial

<220>

<223> Polipéptido Sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Anticorpo Humanizado

<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> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Polinucleótido Sintético

<220>

<221> misc_feature

<223> Anticorpo Humanizado

<400> 30

```

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccactgtcag      60
tcgctggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc      120
acagcctctg gattctccct cagtagttat tggatgaact gggtcgcgca ggctccaggg      180
gaggggctgg aatggatcgg aaccattgat tctgggtgta 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 ctgccccaaac taactccatg gtgaccctgg gatgcctggg caagggttat      480
ttccctgagc cagtgcagct gacctggaac tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc      540
ttcccagctg tcctgcagtc tgacctctac actctgagca getcagtgac tgtccccctc      600
agcacctggc ccagcgagac cgtcacctgc aacgttgccc acccggccag cagcaccaag      660
gtggacaaga aaattgtgcc cagggattgt ggttgtaagc cttgcatatg tacagtccca      720
gaagtatcat ctgtcttcat ctccccccca aagcccaagg atgtgctcac cattactctg      780
actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac atcagcaagg atgatccga ggtccagttc      840
agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag      900
ttcaacagca ctttccgctc agtcagtga cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat      960
ggcaaggagt tcaaatgcag ggtcaacagt gcagctttcc ctgcccccat cgagaaaacc     1020
atctccaaaa ccaaaggcag accgaaggct ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag     1080
gagcagatgg ccaaggataa agtcagtctg acctgcatga taacagactt ctccctgaa     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> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 32

```

caaattgttc tcacccagtc tccaacaatc gtgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc      60
ctaattctgca gtgccagttc aagtgttaagt ttcgtggact ggttccagca gaagccaggc      120
acttctccca aacgtggat ttacagaaca tccaacctgg gttttggagt ccctgctcgc      180
ttcagtggcg gtggatctgg gacctctcac tctctcaca tcagccgaat ggaggctgaa      240
gatgctgccca cttattactg ccagcaaagg agtacttacc caccacggtt cggtgctggg      300
accaagctgg aactgaaacg ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc      360
agtgagcagt taacatctgg aggtgcctca gtctgtgtct tcttgaacaa cttctacccc      420
aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggcagtgaac gacaaaatgg cgtcctgaac      480
agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg      540
accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg aggccactca caagacatca      600
acttcacca ttgtcaagag cttcaacagg aatgagtgtt ag                          642

```

<210> 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> ADN
 <213> *Mus musculus*
 <400> 34

```

atgcattttc aagtgcagat ttccagcttc ctgctaataca gtgcctcagt catagtgtcc      60
agagggcaaaa ttgtttctcac ccagttctcca acaatcgtgt ctgcatctcc aggggagaag      120
gtcacccctaa tctgcagtgc cagttcaagt gtaagtttcg tggactgggt ccagcagaag      180
ccaggcactt ctcccaaacg ctggatttac agaacaacca acctgggttt tggagtcctt      240
gctcgtttca 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
taccctaaag acatcaatgt caagtgaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgct      540

ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccttc      600
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag      660
acatcaactt caccatttgt caagagcttc aacaggaatg agtggttag      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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 36

caggttactc	tgaaagagtc	tggccctggg	atattgcagc	cctcccagac	cctcagtcgt	60
acttgtttctt	tctctggggt	ttcactgagc	acttctggta	tgggtgtagg	ctggattcgt	120
cacccatcag	ggaagaatct	ggagtggctg	gcacacattt	ggtgggatga	tgtaagcgc	180
tataacccag	tctgaagag	ccgactgact	atctccaagg	atacctccaa	cagccaggta	240
ttctcaaga	tgcgaatgt	ggacactgca	gatactgcca	catactactg	tgctcgaata	300
gaggactttg	attacgacga	ggagtattat	gctatggact	actgggggtca	aggaacctca	360
gtcatcgtct	cctcagccaa	aacgacaccc	ccatctgtct	atccactggc	ccctggatct	420
gctgcccaaa	ctaactccat	ggtgacctg	ggatgcctgg	tcaagggtta	tttccctgag	480
ccagtgcag	tgacctggaa	ctctggatcc	ctgtccagcg	gtgtgcacac	cttcccagct	540
gtcctgcagt	ctgacctcta	cactctgagc	agctcagtga	ctgtccctc	cagcacctgg	600
cccagcgaga	ccgtcacctg	caacgttgcc	caccgggcca	gcagcaccaa	ggtggacaag	660
aaaattgtgc	ccagggtattg	tggttgtaag	ccttgcatat	gtacagtccc	agaagtatca	720
tctgtcttca	tcttcccccc	aaagcccaag	gatgtgctca	ccattactct	gactcctaag	780
gtcactgtgtg	ttgtggtaga	catcagcaag	gatgatcccg	aggtccagtt	cagctggttt	840
gtagatgatg	tggaggtgca	cacagctcag	acgcaacccc	gggaggagca	gttcaacagc	900
actttccgct	cagtcagtga	acttcccctc	atgcaccagg	actgggtcaa	tggcaaggag	960
ttcaaatgca	gggtcaacag	tgcagctttc	cctgccccca	tcgagaaaac	catctccaaa	1020
accaaaggca	gaccgaaggc	tccacagggtg	tacaccattc	cacctcccaa	ggagcagatg	1080
gccaaggata	aagtcagtct	gacctgcatg	ataacagact	tcttccctga	agacattact	1140
gtggagtggc	agtggaatgg	gcagccagcg	gagaactaca	agaacactca	gccatcatg	1200
gacacagatg	gctcttactt	cgtctacagc	aagctcaatg	tgcagaagag	caactgggag	1260
gcaggaaaata	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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 38

atgggcaggc ttacttcttc attcctgcta ctgattgtcc ctgcataatgt cctgtcccag

60

```

gttactctga aagagtctgg ccctgggata ttgcagccct cccagaccct cagtctgact      120
tgttctttct ctgggttttc actgagcact tctggtatgg gtgtaggctg gattcgtcac      180
ccatcagggg agaatctgga gtggctggca cacatttggg gggatgatgt caagcgctat      240
aaccagtc tgaagagccg actgactatc tccaaggata cctccaacag ccagggtattc      300
ctcaagatcg ccaatgtgga cactgcagat actgccacat actactgtgc tcgaatagag      360
gactttgatt acgacgagga gtattatgct atggactact ggggtcaagg aacctcagtc      420
atcgtctcct cagccaaaac gacaccccca tctgtctatc cactggcccc tggatctgct      480
gccccaaacta actccatggt gacctggga tgccctggta agggctatct ccctgagcca      540
gtgacagtga cctggaactc tggatccctg tccagcggtg tgcacacctt cccagctgtc      600
ctgcagtctg acctctacac tctgagcagc tcagtgactg tccccccag cacctggccc      660
agcgagaccg tcacctgcaa cgttgcccac ccggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa      720
attgtgcccc gggattgtgg ttgtaagcct tgcataatga cagtccaga agtatcatct      780
gtcttcatct tccccccaaa gcccaggat gtgctcacca ttactctgac tcctaaggtc      840
acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat gatcccgagg tccagttcag ctggtttgta      900
gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg caaccccggg aggagcagtt caacagcact      960
ttccgctcag tcagtgaact tcccatcatg caccaggact ggctcaatgg caaggagtgc     1020
aatgcaggg tcaacagtgc agctttccct gcccctatcg agaaaaccat ctccaaaacc     1080
aaaggcagac cgaaggtccc acaggtgtac accattccac ctcccaagga gcagatggcc     1140
aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata acagacttct tccctgaaga cattactgtg     1200
gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag aactacaaga aactcagcc catcatggac     1260
acagatggct cttacttcgt ctacagcaag ctcaatgtgc agaagagcaa ctggggaggca     1320
ggaaatactt tcacctgtct tgtgttacat gagggcctgc acaaccacca tactgagaag     1380
agcctctccc actctcctgg taaatga                                     1400

```

<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> Quimera Coelho-Ratinho

<400> 51

Ser	Tyr	Trp	Met	Asn
1				5

<210> 52

<211> 16

<212> PRT

<213> Quimera Coelho-Ratinho

<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> Quimera Coelho-Ratinho

<400> 53

Asn	Trp	Asn	Leu
1			

<210> 54

<211> 13

<212> PRI

<213> Quimera Coelho-Ratinho

<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> Quimera Coelho-Ratinho

<400> 55

Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser
 1 5

<210> 56

<211> 10

<212> PRT

<213> Quimera Coelho-Ratinho

<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> ADN
 <213> Sequência Artificial

<220>

<223> Polinucleótido Sintético

<220>

<221> misc_feature

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<400> 74

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc	60
acatttgctc aagttctgac ccagagtcca agcagttctt ccgccagcgt aggcgatcgt	120
gtgactatta cctgtcaatc tagtcagagc gtgtatgata acaattggct ggcgtggtag	180
cagcaaaaac cgggcaaagc cccgaagctg ctcatctatg acgcgtccga tctggctagc	240
ggtgtgccaa gccgtttcag tggcagtggc agcggtagct acctttacct cacaatttcg	300
tctctccagc cggaaagattt cggcaattac tattgtcaag gtgcttacia cgatgtgatt	360
tatgccttcg gtcagggcac taaagtagaa atcaaacgt	399

<210> 75
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> Sequência Artificial

<220>

<223> Polipéptido Sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<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> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Polinucleótido Sintético

<220>

<221> misc_feature

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<400> 76

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccaactgtgag 60
 gtgcagctgt tggagtctgg aggcgggctt gtccagcctg gagggagcct gcgtctctct 120
 tgtgcagcaa ggcgcttcag cttatcctct tactggatga attgggtgcg gcaggcacct 180
 gggaagggcc tggagtgggt gggcaccatt gattccggag gccgtacaga ctacgcgtct 240
 tgggcaaagg gccgtttcac catttccgc gacaactcca aaaataccat gtacctccag 300
 atgaactctc tccgcgcaga ggacacagca cgttattact gtgcacgcaa ctggaatctg 360
 tgggggtcaag gtactcttgt aacagtctcg agc 393

<210> 77

<211> 131

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Polipéptido Sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<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> PRI
 <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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 118

caaattgttc tctcccagtc tccagcaatc ctgtctacat ctccagggga gaaggtcaca	60
atgacttgca gggccagctc aagtgtatat tacatgcact ggtaccagca gaagccagga	120
tcctccccca aacctggat ttatgccaca tccaacctgg cttctggagt cctgtttcgc	180
ttcagtgcca gtgggtctgg gacctcttac tctctcaca tcaccagagt ggaggctgaa	240
gatgctgcc cttattactg ccagcagtg 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 aggcactca caagacatca 600
 acttcaccca ttgtcaagag cttcaacagc 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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 120

```

atggattttc aagtgcagat tttcagcttc ctgctaataca gtgcttcagt cattatgtcc      60
aggggacaaa ttgttctctc ccagttctcca gcaatcctgt ctacatctcc aggggagaag      120
gtcacaatga cttgcagggc cagctcaagt gtatattaca tgcactggta ccagcagaag      180

ccaggatcct cccccaacc ctggatttat gccacatcca acctggcttc tggagtcctt      240
gttcgttcca gtggcagtggt gtctgggacc tcttactctc tcacaatcac cagagtggag      300
gctgaagatg ctgccactta ttactgccag cagtggagta gtgacctact cacgttcggt      360
gctgggacca agctggagct gaaacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca      420
ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc      480
taccccaag acatcaatgt caagtggaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc      540
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccttc      600
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggg cactcacaag      660
acatcaactt caccatttgt caagagcttc aacaggaatg agtgtagg      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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 122

```

gaggttcagg tgcagcagtc tgggccagaa cttgtgaagc caggggectc 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 ccaactggcc ctggatctgc tgcccaaact      420
aactccatgg tgacctggg atgcctggtc aagggtctatt tccctgagcc agtgacagtg      480
acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct      540
gacctctaca ctctgagcag ctcaagtact gtccccctca gcacctggcc cagcgagacc      600
gtcacttgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc      660
agggattgtg gttgtaagcc ttgcataatg acagtccag aagtatcctc tgtcttcctc      720
tcccccccaa agcccaagga tgtgctcacc attactctga ctctaagggt cactgtgtgt      780
gtggtagaca tcagcaagga tgatcccag gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg      840
gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccg gaggagcagt tcaacagcac tttccgctca      900
gtcagtgaac tccccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg      960
gtcaacagtg cagctttccc tgccccctc gagaaaaacca tctccaaaac caaaggcaga     1020
ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa     1080
gtcagtctga cctgcatgat aacagacttc tccctgaag acattactgt ggagtggcag     1140
tggaatgggc agccagcggg gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc     1200
tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact     1260
ttcacctget ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc     1320
cactctcctg gtaaataga

```

<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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 124

atgaaatgca gctgggtcat cttcttctctg atggcagtggt ttacaggggt caattcagag	60
gttcaggtgc agcagttctgg gccagaactt gtgaagccag gggcctcagt caagttgtcc	120
tgcacagctt ctggcttcaa cattaaagac tactttatac actgggtgaa gcagaggcct	180
gaacagggcc tggagtggat tggagggtt gatcctgagg atggtgaaag tgattatgcc	240
ccgaagtcc aggacaaggc cattatgaca gcagacacat catccaacac agcctatctt	300
cagctcagaa gcctgacatc tgaggacact gccatctatt attgtgagag agaggactac	360
gatggtacct acaccttttt tcttaactgg ggccaaggga ctctggtcac tgtctctgca	420
gccaaaacga caccctcatc tgtctatcca ctggccctcg gatctgctgc ccaaactaac	480
tccatggtga cctgggatg cctgggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc	540
tggaaactctg gatccctgtc cagcgggtgt caccacctcc cagctgtcct gcagctctgac	600
ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc cctccagca cctggcccag cgagaccgtc	660
acctgcaacg ttgcccaccc ggccagcagc acctagggtgg acaagaaaat tgtgcccagg	720
gattgtggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc	780
ccccaaaagc ccaaggatgt gtcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgttgtg	840
gtagacatca gcaaggatga tcccaggtc cagttcagct ggtttgtaga tgatgtggag	900
gtgcacacag ctacagcga accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc	960
agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc	1020
aacagtgacg ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg	1080
aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc	1140
agtctgacct gcattgataac agactctctc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtg	1200
aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct	1260
tacttcactc acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc	1320
acctgctctg tgttatcatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctccac	1380
tctcctggta aatga	1395

<210> 125
 <211> 215
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 125

```

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

```

<210> 126
 <211> 648
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 126

```

gaaattgtgc tcacccagtc tccagcactc atggctgcat ctccggggga gaagggtcacc      60
atcacctgca gtgtcagttc aactataagt tccaaccact tgcactgggt ccagcagaag      120
tcagacacct cccccaacc ctggatttat ggcacatcca acctggcttc tggagtcct      180

```

```

gttcgcttca gtggcagtggt 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
taccccaag acatcaatgt caagtggaa gattgatggca gtgaacgaca aaatggcgct      480
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccctc      540
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggg cactcacaag      600
acatcaactt caccattgt caagagcttc aacaggaatg agtgtag      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> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 128

```

atggattttc atgtgcagat tttcagcttc atgctaataca gtgtcacagt cttttgtcc      60
agtggagaaa ttgtgtcac ccagttctcca gcactcatgg ctgcattctcc gggggagaag    120
gtcaccatca cctgcagtgt cagttcaact ataagttcca accacttgca ctggttccag    180
cagaagtcag acacctcccc caaacctgg 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 ccagtggaca gttaacatct ggaggtgcct cagtcgtgtg cttcttgaac    480
aatttctacc ccaaagacat caatgtcaag tggaagattg atggcagtga acgacaaaat    540
ggcgtcctga acagttggac tgatcaggac agcaaagaca gcacctacag catgagcagc    600
acctcacgt 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> ADN

<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 ggggcctgac atctgagacc actgccgtct attactgttc tagagaggcg      300
gattatttcc acgatggtac ctctactagg tacttccgat tctggggcgc agggaccaca      360
atcacgtctt cctcagccaa aacgacaccc ccactctgtt atccactggc ccctggatct      420
gctgccc aaa ctaactccat ggtgaccctg ggatgcctgg tcaagggcta tttccctgag      480
ccagtgcacg tgacctggaa ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac cttcccagct      540
gtcctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtga ctgtccctc cagcacctgg      600
cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc caccgggcca gcagcaccaa ggtggacaag      660
aaaattgtgc ccagggattg tggttgtaag ccttgcatat gtacagtccc agaagtatca      720
tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag gatgtgtctc ccattactct gactcctaag      780
gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatcccg aggtccagtt cagctgggtt      840
gtagatgatg tggagggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc      900
actttccgct cagtcagtga acttccatc atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag      960
ttcaaatgca gggtaaacag tgcagcttcc cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa     1020
accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg     1080
gccaaggata aagtcagtct gacctgcatg ataacagact tcttccctga agacattact     1140
gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaacactca gcccacatg     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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 132

atgaaatgca gctgggtcat cttcttctctg atggcagtggt ttacaggggt caattcagag	60
gttcagctgc agcagtcctgg ggctgaactt gtgaggccag gggccttagt caagttgtcc	120
tgcacagctt ctgacttcaa cattaaagac ttctatctac actggatgag gcagcggcct	180
gaacagggcc tggactggat tggaaggatt gatcctgaga atggtgatac tttatatgac	240
ccgaagtccc aggacaaggc cactcttaca acagacacat cctccaacac agcctacctg	300
cagctcagcg gcctgacatc tgagaccact gcctgtctatt actgttctag agaggcggat	360
tatttccacg atggtacctc ctactggtac ttcatgtctt ggggcgcagg gaccacaatc	420
accgtctcct cagccaaaac gacaccccac tctgtctatc cactggcccc tggatctgct	480
gccccaaacta actccatggt gacctggga tgctgtgtca agggctatct cctgagcca	540
gtgacagtga cctggaaactc tggatccctg tccagcgggtg tgcacacctt cccagctgtc	600
ctgcagctctg acctctacac tctgagcagc tcatgtgactg tccccctccag cacctggccc	660

```

agcgagaccg tcacctgcaa cgttgccac ccggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa      720
attgtgcccc gggattgtgg ttgtaagcct tgcataatgta cagtcccaga agtatcatct      780
gtcttcatct tcccccaaaa gcccaaggat gtgtccacca 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 cgaaggtccc acaggtgtac accattccac ctcccaagga gcagatggcc     1140
aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata acagacttct tccctgaaga cattactgtg     1200
gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag aactacaaga acactcagcc catcatggac     1260
acagatggct cttacttcat ctacagcaag ctcaatgtgc agaagagcaa ctggggaggca     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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 134

gatataccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc	60
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actgggtatca gcagaaacca	120
garggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca	180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa	240
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac ttccggaggg	300
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctteccacca	360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac	420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg	480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcattgagcag 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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 136

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt	60
gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga caggggtctcc	120
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca	180
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca	240
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa	300
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac ttccggaggg	360
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca	420
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac	480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgctctg	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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 138

gagggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg	60
tcttgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac	120
caaggaaaga ccctagagtg gataggagaa attaatecta acagtgggtg tgctggctac	180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac	240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc	300
tacgatgata tctacgacga ctggtaacttc gatgtctggg gcgcagggac caccggtcacc	360
gtctctctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc	420
caaactaact ccattggtgac cctgggatgc ctgggtcaagg gctatttccc tgagccagtg	480
acagtgaact ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtc acaccttccc agctgtcctg	540
cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc	600
gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaagggtga caagaaaatt	660
gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc	720
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccattt ctctgactcc taagggtcacg	780
tgtgttgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat	840
gatgtggagg tgcaacacagc tcagacgcaa ccccgaggagg agcagttcaa cagcactttc	900
cgctcagtc gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa	960
tgcaggggtca acagtgcagc ttccctgtcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa	1020
ggcagaccga aggtccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag	1080
gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag	1140

```

.tggcagtggga atgggcagcc agcggagaaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca      1200
gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga      1260
aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc      1320
ctctcccact ctcttggtaa atga                                             1344

```

<210> 139

<211> 466

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 139

```

Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
 1          5          10          15

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

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

Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu
      50          55          60

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

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

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

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

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

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

Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro
      165          170          175

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

```

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

Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys
210 215 220

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

Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val
245 250 255

Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile
260 265 270

Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp
275 280 285

Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His
290 295 300

Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
305 310 315 320

Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
325 330 335

Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu
340 345 350

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr
355 360 365

Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu
370 375 380

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

Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile
405 410 415

Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln
420 425 430

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

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

Gly Lys
465

<210> 140

<211> 1401

<212> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 140

```

atgggatgga gctggacctt tctcttcttc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag      60
gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc      120
tgeaaggctt ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagaaccaa      180
ggaaagaccc tagagtggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac      240
cagaagtca agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg      300
gagctccgca gcttgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggctac      360
gatgatattc acgacgactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaaccac ggtcacccgc      420
tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccaa      480
actaactcca tggtgacctt gggatgcctg gtcaagggtt atttccctga gccagtgaca      540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag      600
tetgaacctc acactctgag cagctcagtg actgtccctt ccagcacctg gccacgcgag      660
accgtcacct gcaacgttgc ccacccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg      720
cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc      780
atcttccccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt      840
gttgtggtag acatcagcaa ggtatgtccc gaggtccagt tcagctgggt tgtagatgat      900
gtggagggtc acacagctca gacgcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc      960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga .gttcaaatgc     1020
agggtcacaa gtgcagcttt ccctgcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccacaggc     1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat     1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg     1200
cagtggaaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat     1260
ggctcttact tcattctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat     1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc     1380
tcccactctc ctggtaaata a

```

<210> 141

<211> 214

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Polipéptido Sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<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> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Polinucleótido Sintético

<220>

<221> misc_feature

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<400> 142

```

gacatccaga tgacccagtc tccatectec ctctccgcac ccgtaggcga ccgcgtaacc      60
ataacatgta gagcatctca agatatttcc aactatttga attggtacca acaaaaaccc      120
ggcaaagcac ctaaactcct catttactat acatcaagac tectctccgg cgttccatca      180
cgattctcag gctccggctc cggcacagat ttcacactca ctatttctc cctccaacca      240
gaagattttg caacctatta ctgtcaacaa ggcgatacac tcccatacac attcggcggc      300
ggcacaaaag ttgaaattaa acgtacgggtg gctgcaccat ctgtcttcat ctteccgcca      360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taactttctat      420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag      480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg      540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccacagggc      600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt                          642

```

<210> 143

<211> 236

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Polipéptido Sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<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> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Polinucleótido Sintético

<220>

<221> misc_feature

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<400> 144

```
atggacatga ggggtccccgc tcagctcctg gggctcctgc tactctggct ccgaggtgcc      60
agatgtgaca tccagatgac ccagtctcca tctctcctct ccgcatccgt aggcgaccgc      120
gtaaccataa catgtagagc atctcaagat atttccaact atttgaattg gtaccaacaa      180
aaacccggca aagcacctaa actcctcatt tactatacat caagactcct ctccggcgctt      240
ccatcacgat tctcaggetc cggtccggc acagatttca cactcaetat ttcctccctc      300
caaccagaag attttgcaac ctattactgt caacaaggcg atacactccc atacacattc      360
ggcggcgcca caaaagtga aattaaacgt acggtggctg caccatctgt cttcatcttc      420
ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac      480
ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aagggtggata acgccctcca atcgggtaac      540
tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc      600
ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat      660
cagggcctga gctcgcccggt cacaagagc ttcaacaggg gagagtgt      708
```

<210> 145

<211> 449

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Polipéptido Sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<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> ADN
 <213> Sequência Artificial
 <220>
 <223> Polinucleótido Sintético
 <220>
 <221> misc_feature
 <223> Sequência de Anticorpo Humanizado
 <400> 146

gaggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtaaaaaaac caggagcaag cgttaaagt	60
tcttgtaaag caagcggata tacatttaca gattacaaca tgcattgggt aagacaagcg	120
ccaggacaag gattggaatg gatggggcgaa attaaccta atagtggagg agcaggctac	180
aatcaaaaat tcaaaggagg 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 cgaaccgggtg      480
acgggtgtcgt ggaactcagg cgctctgacc agcggcgtgc acaccttccc agctgtccta      540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag caacttcggc      600
accagacct acacctgcaa cgtagatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaca      660
gttgagcgca aatgttgtgt cgagtgccca ccgtgcccag caccacctgt ggcaggaccg      720
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacacctca tgatctcccg gacccttgag      780
gtcacgtgcg tgggtggtgga cgtgagccac gaagaccccg aggtccagtt caactggtag      840
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaaag acaaagccac gggaggagca gttcaacagc      900
acgttccgtg tggtcagcgt cctcacggtt gtgcaccagg actggctgaa cggcaaggag      960
tacaagtgca aggtctccaa caaaggcctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa     1020
accaaagggc agccccgaga accacaggtg tacacctgc 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 ctacacgag     1320
aagagcctct cctgtctccc gggtaaa                                     1347

```

<210> 147

<211> 468

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Polipéptido Sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 148

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag	60
gtgcagctgg tgcagagcgg cgccgaggta aaaaaaccag gagcaagcgt taaagtttct	120
tgtaaagcaa gcggatatac atttacagat tacaacatgc attgggtaag acaagcgcca	180
ggacaaggat tggaatggat gggcgaaatt aaccctaata gtggaggagc aggctacaat	240
caaaaattca aaggagaggt tacaatgaca acagacacaa gcacttcaac agcatatatg	300
gaactgcgat cacttagaag cgacgataca gctgtatact attgcgcacg acttgggtat	360
gatgatatat atgatgactg gtatttcgat gtttggggcc agggaacaac agttaccgtc	420
tctagtgcct ccaccaaggg cccatcggtc ttccccctgg cgccctgctc caggagcacc	480
tccgagagca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg	540

```

gtgtcgtgga actcaggcgc tctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccagc tgtcctacag      600
tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcaa ctccggcacc      660
cagacctaca cctgcaacgt agatcacaaag cccagcaaca ccaaggtgga caagacagtt      720
gagcgcaaat gttgtgtcga gtgcccaccg tgcccagcac caectgtggc aggaccgtca      780
gtcttctctt tccccccaaa acccaaggac acctcatga tctcccgac ccctgaggtc      840
acgtgcgtgg tgggtggcgt gagccacgaa gaccccgagg tccagttcaa ctggtacgtg      900
gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccacggg aggagcagtt caacagcacg      960
ttcctgtgtg tcagcgtcct caccgttgtg caccaggact ggctgaacgg caaggagtac     1020
aagtgcaggg tctccaacaa aggcctccca gcccctatcg agaaaacat ctccaaaacc     1080
aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac acctgcccc catcccgga ggagatgacc     1140
aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaagggttct accccagcga catcgccgtg     1200
gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacacctcc catgctggac     1260
tccgacggct ccttcttctt ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag     1320
gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggtctctg 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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 150

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc	60
atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtttca gcagaaacca	120
gatggaaactc ttaaactcct gatcttctac acatcaagat tacactcagg agttccatca	180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa	240
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcgggggg	300
gggaccaagc tggaaataag acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctcccacca	360
tccagtgagc agttaacatc tggagggtgcc 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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 152

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctggtgtctt gttttcaagg taccagatgt	60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc	120
atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actgggttca gcagaaacca	180
gatggaactc ttaaactcct gatcttctac acatcaagat tacactcagg agttccatca	240
aggttcagtg gcagtgggtc tggaaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa	300
gaagatattg ccacttactt ttgccaaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcgggggg	360
gggaccaagc tggaaataag acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca	420
tccagtgagc agttaacatc tggagggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac	480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg	540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg	600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca	660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gtttag	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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 154

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg	60
tcotgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactgggt gaaacagaac	120
caaggaaaga gcctagagtg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tagtggctac	180
aacccaaagt tcaaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcttccag cacagcctac	240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattggtc	300
tacgatggca gctacgagga ctgggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc	360
gtctcttcag ccaaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccttg atctgtgtgc	420
caaactaact ccatgggtgac cctgggatgc ctgggtcaagg gctatttccc tgagccagtg	480
acagtgaact ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg	540
cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc	600
gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaagggtga caagaaaatt	660
gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc	720
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg	780
tgtgttggtg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat	840
gatgtggagg tgacacacag tcagacgcaa ccccgaggag agcagttcaa cagcactttc	900
cgctcagtc gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa	960
tgcagggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa	1020

```

ggcagaccga aggcctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag      1080
gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag      1140
tggcagtggga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca      1200
gatggctctt acctcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga      1260
aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc      1320
ctctcccact ctcttggtaa 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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 156

```

atgggatgga gctggacctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcagggtgt cctctctgag      60
gtccagctgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc      120
tgcaaggctt ctggatacac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa acagaaccaa      180
ggaaagagcc tagagtggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtag tggttacaac      240
caaaagtcca aaggcaaggc cacattgact gtagacaagt ctccagcac agcctacatg      300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attggtctac      360
gatggcagct acgaggactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc      420
tctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgccccaa      480
actaactcca tggtgacctt gggatgcctg gtcaagggtt atttccctga gccagtgaca      540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag      600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtccctt ccagcacctg gccagcgag      660
accgtcacct gcaacgttgc ccaccggcc agcagacca aggtggacaa gaaaattgtg      720
cccagggtt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtc cagaagtatc atctgtcttc      780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgtc 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
aggttcaaca gtgcagcttt cctgcccccc 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 tcactacag 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

```

210

gatatccaga	tgacacagac	tacatcctcc	ctgtctgcct	ctctgggaga	cagagtcacc	60
atctgttgca	gggcaagtca	ggtcattacc	aattatttat	actgggtatca	gcagaaacca	120
gatggaactt	ttaaactcct	gatctactac	acatcaagat	tacactcagg	agtcccatca	180
aggttcagtg	gcagtgggtc	tggaaacagat	tattctctca	ccattagcaa	cctggaacag	240
gaagatattg	ccacttactt	ttgccaaacag	ggtgatacgc	ttccgtacac	gttcggaggg	300
gggaccaagc	tggaaataaa	acgggctgat	gctgcaccaa	ctgtatccat	cttcccacca	360
tccagtgagc	agttaacatc	tggaggtgcc	tcagtcgtgt	gcttcttgaa	caacttctac	420
cccaaagaca	tcaatgtcaa	gtggaagatt	gatggcagtg	aagacaaaa	tggcgctctg	480
aacagttgga	ctgatcagga	cagcaaagac	agcacctaca	gcattgagcag	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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 160

```

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctggtgctct gttttcaagg taccagatgt      60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc      120
atctgttgca gggcaagtca ggtcattacc aattatttat actgggtatca gcagaaacca      180
gatggaactt ttaaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca      240
agggtcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggaacag      300
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gtccggaggg      360
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctcccccacca      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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 162

```

gagggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg      60
tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactggat gaagcagaac      120
caaggaaaga gcctagaatg gataggagaa attaataccta acagtgggtg tgctggctac      180
aaccagcagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag gacagcctac      240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc      300
tacgttggtg attacgagga ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc      360
gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc      420
caaaactaact ccattggtgac cctgggatgc ctgggtcaagg gctatttccc tgagccagtg      480
acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg      540
cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc      600
gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaagggtga caagaaaatt      660
gtgccagggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc      720
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taagggtcag      780
tgtgttgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gtttgtagat      840
gatgtggagg tgacacacagc tcagacgcaa ccccgaggag agcagttcaa cagcactttc      900
cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa      960
tgcaggggtca acagtgcagc ttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaacccaaa     1020
ggcagaccga aggtccacac 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 ggccctgcaca accaccatac tgagaagagc     1320
ctctcccaact ctctggtaa 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 90
 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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 164

atgggatgga gctggacctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcagggtgt cctctctgag	60
gtccagctgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc	120
tgcaaggctt ctggatacac attcactgac tacaacatgc actggatgaa gcagaaccaa	180
ggaaagagcc tagaatggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggtacaac	240
cagcagttca aaggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaggac agcctacatg	300

```

gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggctac      360
gttggaatt acgaggactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc      420
tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccaa      480
actaactcca tgggtgacct gggatgacct gtcaagggtt atttccctga gccagtgaca      540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag      600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gccagcgag      660
accgtcacct gcaacgttgc ccaccggcc agcagacca aggtggacaa gaaaattgtg      720
cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc      780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgtc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt      840
gttggtgtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt tctagatgat      900
gtggagggtc acacagctca gacgcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc      960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc     1020
agggtaaca gtgcagcttt cctgcccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc     1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat     1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccttg aagacattac tgtggagtgg     1200
cagtggaaat ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat     1260
ggctcttact tcacttacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat     1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc     1380
tcccactctc ctggtaaa

```

<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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 166

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggctctcc	60
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actgggtatca gcagaaacca	120
gatggaaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggggc tggaaacagat tattctctca ccatttacia cctggagcaa	240
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac ttccggaggg	300
gggaccaaac tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctccccacca	360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac	420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg	480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcattgagcag 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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 168

```

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgcctt gttttcaagg taccagatgt      60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga caggggtctcc      120
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca      180
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca      240
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa      300
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac ttctggaggg      360
gggaccaaac tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctccaccaca      420
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgctc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac      480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgctctg      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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 170

```

gaggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg      60
tcctgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac      120
caaggaaaga ccctagactg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tgctggctac      180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac      240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc      300
tacgatgata tctacgacga ctggtacttc gatgtctggg ggcaggggac cacggtcacc      360
gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggccctgg atctgctgcc      420
caaaactaact ccattggtgac cctgggatgc ctgggtcaagg gctatttccc tgagccagtg      480
acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg      540
cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc      600
gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaagggtga caagaaaatt      660
gtgccagggt attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc      720
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg      780
tgtgttggtg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat      840
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgaggag agcagttcaa cagcacttcc      900
cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa      960
tgcagggtca acagtgcagc ttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa      1020
ggcagaccga aggtccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag      1080
gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag      1140
tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca      1200
gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga      1260
aatacttcca cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc      1320
ctctcccaact 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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 172

```

atgggatgga gctggacctt tctcttctc ctgtcaggaa ctgcagggtgt 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
gatgatattc acgacgactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaaccac ggteaccgtc      420
tctctagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgtgtcccaa      480
actaactcca tgggtgacct gggatgcctg gtcaagggtt attccctga gccagtgaca      540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag      600
tctgacctct aactctgag cagctcagtg actgtccctt ccagcacctg gcccagcgag      660
accgtcacct gcaacgttgc ccaccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg      720
cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc      780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgtc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt      840
gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat      900
gtggagggtc acacagctca gacgcaacct cgggaggagc agttcaacag cactttccgc      960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc     1020
aggttcaaca gtgcagcttt ccttgcctcc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc     1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat     1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg     1200
cagtggaaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat     1260
ggctcttact tcctctacag 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> ADN

<213> *Mus musculus*

gataaccaga	tgacacagat	tacatctctc	ctgtctgcct	ctctgggaga	caggggtctc	60
atcagttgca	gggcaagtca	agacattagc	aattatttaa	attgggtatca	gcagaaacca	120
gatggaactt	ttaaactcct	tatcttctac	acatcaagat	tattttcagg	agtcccatca	180
aggttcagtg	gcagtgggtc	tggaacagat	tattctctca	ccatttcaa	cctggagcaa	240
gaagattttg	ccacttactt	ttgccaacag	ggagatacgc	ttccgtacac	tttcggaggg	300
gggaccaagg	tggaastaaa	acgggctgat	gctgcaccaa	ctgtatccat	cttcccacca	360
tccagtgagc	agttaacatc	tggaggtgcc	tcagtcgtgt	gcttcttgaa	caacttctac	420
cccaaagaca	tcaatgtcaa	gtggaagatt	gatggcagtg	aacgacaaaa	tggcgctctg	480
aacagttgga	ctgatcagga	cagcaaagac	agcacctaca	gcattgagcag	cacctctacg	540
ttgaccaagg	acgagtatga	acgacataac	agctatacct	gtgaggccac	tcacaagaca	600
tcaacttcac	ccattgtcaa	gagcttcaac	aggaatgagt	gt		642

<400> 175

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

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

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

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

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

<210> 176
 <211> 702
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*
 <400> 176

```

atgatgtcct ctgctcagtt ccttgggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt      60
gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga caggggtctcc      120
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa attggtatca gcagaaacca      180
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tattttcagg agtcccatca      240
aggttcagtg gcagtgggtc tggaaacagat tattctctca ccatttacia cctggagcaa      300
gaagattttg ccacttaact ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac ttccggaggg      360
gggaccaagg tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctccaccaca      420
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac      480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg      540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcattgagcag 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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 178

```

gagggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctgggacttc agtgaagatg      60
tcctgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagacc      120
caaggaaaga ccctagagtg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tgctggctac      180
aaccagaaat tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac      240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aaaattgggc      300
tacgatgata tctacgaaga ctggtatttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc      360
gtctcctcag ccaaaacaac agcccatcg gtctatccac tggccctgt gtgtggagat      420
acaactggct cctcggtgac tctaggatgc ctggtcaagg gttatttccc tgagccagtg      480
accttgacct ggaactctgg atccctgtcc agtgatgtgc acaccttccc agctctcctg      540
cagtctggcc tctacacct cagcagctca gtgactgtaa ccacctggcc cagccagacc      600
atcacctgca atgtggccca cccggcaagc agcaccaaag tggacaagaa aattgagccc      660
agagggtccc caacacataa accctgtcct ccattgccag ctctaacct cttgggtgga      720
ccatccgtct tcatcttccc tccaaagatc aaggatgtac tcatgatctc cctgagcccc      780
atggtcacgt gtgtggtggt ggatgtgagc gaggatgacc cagatgtcca tgtcagctgg      840
ttcgtgaaca acgtggaagt acacacagct cagacacaaa cccatagaga ggattacaac      900
agtactatcc ggggtggtcag tgccctcccc atccagcacc aggactggat gagtggcaag      960
gagttcaaat gcaaggtcaa caacaaagcc ctcccagcgc ccacgagag aaccatctca     1020
aaacccaaag ggccagtaag agctccacag gtatatgtct tgctccacc agaagaagag     1080
atgactaaga aacaggtcac tctgacctgc atgatcacag acttcatgcc tgaagacatt     1140
tacgtggagt ggaccaacaa cgggcaacaa gagctaaact acaagaacac tgaaccagtc     1200
ctggactctg atggttctta cttcatgtac agcaagctga gagtggaaaa gaagaactgg     1260
gtggaaagaa atagctactc ctgttcagtg gtccacgagg gtctgcacaa tcaccacacg     1320
actaagagct tctcccgga cccgggtaaa

```

<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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 180

```

atgggatgga gctggacott tctcttcttc 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 caggggaccac ggtcaccgtc      420
tcctcagcca aaacaacagc cccatcggtc tatccactgg cccctgtgtg tggagatata      480
actggctcct cggtgactct aggatgctg gtcaagggtt atttcctga gccagtgacc      540
ttgacctgga actctggatc cctgtccagt gatgtgcaca ccttcccagc tctcctgcag      600
tctggcctct acaccctcag cagctcagtg actgtaacca cctggcccag ccagaccatc      660
acctgcaatg tggcccaccc ggcaagcagc accaaagtgg acaagaaaat tgagcccaga      720
gggtcccca cacaataacc ctgtcctcca tgcccagctc ctaacctctt gggtggacca      780
tcctgttcca tcttccctcc aaagatcaag gatgtactca tgatctccct gagccccatg      840
gtcacgtgtg tgggtggtgga tgtgagcgag gatgaccag atgtccatgt cagctgggtc      900
gtgaacaacg tggaaagtaca cacagctcag acacaaaccc atagagagga ttacaacagt      960
actatccggg tggtcagtgc cctcccccac 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 accagtccctg      1260
gactctgatg gttcttactt catgtacagc aagctgagag tggaaaagaa gaactgggtg      1320
gaaagaaata gctactcctg ttcagtggtc cagcaggggc 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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 182

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgctt ctctgggaga cagggtctcc	60
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca	120
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggtgc tggaaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa	240
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg	300
gggaccaaac tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacta	360
tccagtgagc agttaacatc tggagggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac	420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgctcctg	480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcagc	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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 184

```

atgatgtcct ctgctcagtt ccttgggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt      60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggctctcc      120
atcagttgca gggcaagtea agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca      180
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca      240
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa      300
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac ttccggaggg      360
gggacccaaac tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctccccaacta      420
tccagtgagc agttaacatc tggagggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac      480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg      540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg      600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca      660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag                          705

```

<210> 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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 186

gagggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg	60
tcctgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcaactgggt gaagcagaac	120
caaggaaaga ccctagaatg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tgctggctac	180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac	240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc	300
tacgatgata tctacgacga ctgggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc	360
gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggccccctg atctgtgcc	420
caaactaact ccattggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg	480
acagtgaact ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtg acaccttccc agctgtcctg	540
cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc	600
gagaccgtca cctgcaacgt tgcccccccg 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 ccccgaggag acaggttcaa cagcactttc	900
cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa	960
tgcagggtca acagtgcagc ttccctgtcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa	1020
ggcagaccga aggtccaca ggtgtacacc attccaccte ccaaggagca gatggccaag	1080

gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
 tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca 1200
 gatggctctt acttcactca cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
 aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
 ctctcccact ctcttggtaa 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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 188

```

atgggatgga gctggacctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcagggtgt cctctctgag      60
gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc      120
tgcaaggctt ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagaaccaa      180
ggaaagaccc tagaatggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac      240
cagaagtcca agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg      300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggctac      360
gatgatatct acgacgactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcacctgc      420
tctcagcca aaacgacacc cccatctgtc taccactgg cccctggatc tgetgccccaa      480
actaactcca tggtgacctt gggatgcctg gtcaagggtt atttcctga gccagtgaca      540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag      600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtccctt ccagcacctg gccagcgag      660
accgtcacct gcaacgttgc ccaccgggc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg      720
cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtc cagaagtatc atctgtcttc      780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgtc 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
aggggtcaaca gtgcagcttt cctgcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc     1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat     1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccttg aagacattac tgtggagtgg     1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat     1260
ggctcttact tcctctacag 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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 190

```

caaattgttc tctcccagtc tccagcattc ctgtctgtat ctccagggga taaggtcaca      60
atgacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtttcagca gaagccagga      120
tcctcccccga gatcctggat ttatgccaca tccaacctgg cttctggagt ccttggctgc      180
ttcagtggca gtgggtcttg gacctcttac tctctcacia tcagcagagt ggaggetgag      240
gatgctgcc cttattactg ccagcagtg agtagtgacc cactcacgtt cggtgctggg      300
accaagctgg agctgaaacg ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc      360
agtgagcagt taacatctgg aggtgectca gtcgtgtgct tcttgaacia 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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 192

atggattttc aagtgcagat tttcagcttc ctgctaataca gtgcttcagt cataatgtcc 160
 agaggacaaa ttgtttcttc ccagttctcca gcattcctgt ctgtatctcc aggggataag 120
 gtcacaatga cttgcagggc cagctcaagt ataagttaca tacactgggt tcagcagaag 180
 ccaggatcct cccccagatc ctggatttat gccacatcca acctggcttc tggagtcctt 240
 ggtagcttca gtggcagtggt gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagagtgagg 300
 gctgaggatg ctgccactta ttactgccag cagtggagta gtgacccact cacttctggt 360
 gctgggacca agctggagct gaaacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca 420

ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 480
 taccocaaag acatcaatgt caagtggaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc 540
 ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccctc 600
 acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 660
 acatcaactt caccattgt caagagcttc aacaggaatg agtgtag 708

<210> 193

<211> 445

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 193

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

<213> *Mus musculus*

<400> 194

```

gaagttcagc tgcaacagtc tggggcagac cttgtgcagc caggggcctc agtcaaggtg      60
tcttgccacag cttctggcctt cgacattaag gactactata tacactggat gaaacagagg      120
cctgaccagg gacctggagt gattggaagg gttgatcctg acaatggtga gactgaattt      180
gccccgaagt tccccggcaa ggccactttt acaacagaca catcctccaa cacagcctac      240
ctacaactca gaggcctgac atctgaggac actgccatct attactgtgg gagagaagac      300
tacgatggta cctacacctg gtttccttat tggggccaag ggactctggt cactgtctct      360
gcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaact      420
aactccatgg tgacctggg atgcctggct aagggctatt tccctgagcc agtgacagtg      480
acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tccagctgt cctgcagtct      540
gacctctaca ctctgagcag ctcagtgaact gtccctcca gcacctggcc cagcgagacc      600
gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgcc      660
agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcac      720
tccccccaa agcccaagga tgtgtccacc attactctga ctctaagggt cactgtgtt      780
gtggtagaca tcagcaagga tgatcccag gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg      840
gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccg gaggagcagt tcaacagcac ttcccgctca      900
gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg      960
gtcaacagtg cagctttccc tgcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga     1020
ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa     1080
gtcagtctga cctgcctgat aacagaactt tccctgaag acattactgt ggagtggcag     1140
tggaatgggc agccagcggg gaactacaag aacactcagc ccacatgga cacagatggc     1200
tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggagggc aggaataact     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> ADN

<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 tggaaaggtt gatcctgaca atggtgagac tgaatttgcc      240
ccgaagtcc cgggcaaggc cacttttaca acagacacat cctccaacac agcctaccta      300
caactcagag gcctgacatc tgaggacact gccatctatt actgtgggag agaagactac      360
gatggtacct acacctgggt tccttattgg ggccaaggga ctctggtcac tgtctctgca      420
gccaaaacga ccccccatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac      480
tccatggtga ccctgggatg cctgggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc      540
tggaactctg gatccctgtc cagcgggtgt caccacctcc cagctgtcct gcagtctgac      600
ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc cctccagca cctggcccag cgagaccgtc      660
acctgcaacg ttgccacccc ggccagcagc accaagggtg acaagaaaat tgtgcccagg      720
gattgtgggt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt ctccatcttc      780
cccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaagggtcac gtgtgtgtgtg      840
gtagacatca gcaaggatga tcccagggtc cagttcagct ggtttgtaga tgatgtggag      900
gtgcacacag ctccagacga accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc      960
agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc     1020
aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaacaa 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
acctgtctct 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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 198

gatctccaga tgacacagac tacttctctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc

60

atcagttgca	gggcaagtca	ggacatttagc	aattattttaa	actggtatca	gcagaaacca	120
gatggaactg	ttaagctcct	gatcttctac	acatcaacat	tacagtcagg	agtccecatcg	180
aggttcagtg	gcagtggggc	tggacaacaat	tattctctca	ccattaccaa	cctggaggcaa	240
gatgatgctg	ccacttactt	ttgccaacag	ggtgatacgc	ttccgtacac	gttcggaggg	300
gggaccaagc	tggaaataaa	acgggctgat	gctgcaccaa	ctgtatccat	cttcccacca	360
tccagtgagc	agttaacatc	tggaggtgcc	tcagtcgtgt	gttctctgaa	caacttctac	420
cccaaagaca	tcaatgtcaa	gtggaagatt	gatggcagtg	aacgacaaaa	tggcgtcctg	480
aacagttgga	ctgatcagga	cagcaaagac	agcacctaca	gcattgagcag	caccctcacg	540
ttgaccaagg	acgagtatga	acgacataac	agctatacct	gtgaggccac	tcacaagaca	600
tcaacttcac	ccattgtcaa	gagcttcaac	aggaatgagt	gttag		645

<210> 199

$\langle 211 \rangle$ 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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 200

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctggtgtctt gttttcaagg ttccagatgt	60
gatctccaga tgacacagac tacttctctc 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 ctgatacaga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg	600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca	660
tcaacttcac ccattgtcaa gagettcaac 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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 202

gagggtccagt tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg	60
tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactggat gaagcagaac	120
caaggaaaga gcctagagtg gataggagag attaatacta acagtgggtg ttctggttac	180
aaccagaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac	240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc	300
tactatggta actacgagga ctggtatttc gatgtctggg gcgcagggac caccgtcacc	360
gtctcctctg ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggccctg atctgctgcc	420
caaactaact ccattggtgac cctgggatgc ctgggtcaagg gctatttccc tgagccagt	480
acagtgaact ggaactctg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg	540
cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc	600
gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaagggtga caagaaaatt	660
gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc	720
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg	780
tgtgtgtgtg tagacatcag caaggatgat cccgagggtc agttcagctg gttttagat	840
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgaggag agcagttcaa cagcactttc	900
cgtcagtcga gtgaacttcc cateatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa	960
tgcagggtca acagtgcagc ttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa	1020
ggcagaccga aggtccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag	1080
gataaagtca gtctgacctg catgataaca gactttcttc ctgaagacat tactgtggag	1140
tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca	1200
gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga	1260
aatacttcca cctgctctgt gttacatgag ggctgcaca accaccatac tgagaagagc	1320
ctctcccaact ctctgggtaa 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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 204

atgggatgga gctggacctt tctcttcttc ctgtcaggaa cttcgggtgt cctctctgag	60
gtccagttgc aacagtcttg 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 gcagtcctatt actgtgcaag attgggctac	360
tatggtaact acgaggactg gtatttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc	420
tcctctgcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccaa	480
actaactcca tggtagacct gggatgectg gtcaagggtt atttccctga gccagtgaca	540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag	600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtccctt ccagcacctg gccagcgag	660

```

accgtcacct gcaacgttgc ccacccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg      720
cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc      780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt      840
gttggtgtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat      900
gtggaggtgc acacagctca gacgcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc      960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc     1020
agggtaaca gtgcagcttt ccctgcccc atcgagaaaa ccacttccaa aaccaaaggc     1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat     1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccttg aagacattac tgtggagtgg     1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat     1260
ggctcttact tcatttacag 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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 206

```

cagattgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc      60
atgacctgca gggccagctc aagtgttaact tccagttact tgaactggta ccagcagaag      120
ccaggatctt cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc aggagtccca      180
gctcgcttca gtggcagtggt gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagtgtggag      240
gctgaggatg ctgccactta ttactgccag cagtatgatt ttttcccatc gacgttcggt      300
ggaggcacca agctggaaat caagcgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca      360
ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc      420
taccctaaag acatcaatgt caagtggaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgctc      480
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccctc      540
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgagge cactcacaag      600
acatcaactt caccatcgt caagagcttc aacaggaatg agtgtt                        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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 208

```

atggattctc aagtgcagat ttccagcttc cttctaataca 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 gcttcagtggt cagtggggtct gggacctctt actctctcac aatcagcagt      300
gtggaggctg aggatgctgc cacttattac tgccagcagt atgatttttt cccatcgacg      360
ttcgggtggag gcaccaagct ggaaatcaag cgggctgatg ctgcaccaac tgtatccatc      420
ttcccaccat ccagtgcagca gttaacatct ggaggtgcct cagtcgtgtg cttottgaac      480
aacttctacc ccaagacat 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> ADN

<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 tcaagggoaa ggccacattg actgtagaca aatcctccaa cacagcctac 240
 atgcagctca acagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagagacg 300
 gccgttatta ctacgaatgc tatggactac tggggctcaag gaacctcagt caccgtctcc 360
 tcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccaactggccc ctggatctgc tgcccaact 420
 aactccatgg tgacctggg atgcctggtc aagggtctatt tccctgagcc agtgacagtg 480
 acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct 540
 gacctctaca ctctgagcag ctcaagtact gtccctccca gcacctggcc cagcgagacc 600
 gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc 660
 agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtccag aagtatcatc tgtcttcac 720

```

ttcccccaa agcccaagga tgtgtcacc attactctga ctcctaaggt cacgtgtgtt      780
gtggtagaca tcagcaagga tgatcccgag gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg      840
gagggtgcaca cagctcagac gcaaccccgaggagcagt tcaacagcac ttccggtca      900
gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tgggtcaatg gcaaggagtt caaatgcagg      960
gtcaacagtg cagctttccc tgcccccatc gagaaaaacca tctccaaaac caaaggcaga    1020
ccgaaggctc cacagggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa    1080
gtcagttctga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag    1140
tggaatgggc agccagcgga gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc    1200
tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggagggc aggaataact    1260
ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc    1320
cactctcctg gtaaaa                                     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> ADN

<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
cacaagtcca agggcaaggc cacattgact gtagacaaat cctccaacac agcctacatg      300
cagctcaaca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag agagacggcc      360
gttattacta cgaatgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca      420
gcaaaaacga ccccccatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac      480
tccatgggtga ccctgggatg cctgggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc      540
tggaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac      600
ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc cctccagca cctggcccag cgagaccgtc      660
acctgcaacg ttgcccaccc ggccagcagc accaaggtgg acaagaaaat tgtgcccagg      720
gatttgtggt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt ctccatcttc      780
cccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgttgtg      840
gtagacatca gcaaggatga tcccaggtc cagttcagct ggtttgtaga tgatgtggag      900
gtgcacacag ctgagacgca 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 gtggcagtg     1200
aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct     1260
tacttcatct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc     1320
acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctccac     1380
tctcctggta aa                                     1392

```

<210> 213

<211> 215

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Polipéptido Sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<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> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Polinucleótido Sintético

<220>

<221> misc_feature

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<400> 214

```

gacatccagc tgacccagag ccccagcttc ctttccgcac ccgttgggtga ccgagtaaca      60
atcacatgcc gcgcctcacc ttacagttaca ttttcttacc ttaattggta tcaacaaaaa      120
ccaggaaaag cacctaaact tcttatatac tctacatcta atctcgcatc aggagttccc      180
tctcgatttt caggatctgg atcaggcaca gaatttacac ttactatata atcactccaa      240
ccagaagact tcgccactta ttactgcaa caatacgatt tttttccaag cacattcgga      300
ggagggtacaa aagtagaaat caagcgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttccc      360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc      420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccttccaatc gggtaactcc      480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg      540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag      600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt      645

```

<210> 215

<211> 237

<212> PRT

<213> artificial Sequência

<220>

<223> Polipéptido Sintético

<220>

<221> MISC FEATURE

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<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> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Polinucleótido Sintético

<220>

<221> misc_feature

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<400> 216

```

atggacatga gggccccgc tcagctcctg gggctcctgc tactctggct cccaggtgcc      60
agatgtgaca tccagctgac ccagagcccc agcttccttt ccgcatccgt tggtgaccga      120
gtaacaatca catgccgcgc ctcatcttca gttacatctt cttatcttaa ttggtatcaa      180
caaaaaccag gaaaagcacc taaacttctt atatactcta catctaattc cgcatacagga      240
gttcctcttc gattttcagg atctggatca ggcacagaat ttacacttac tatatcatca      300
ctccaaccag aagacttcgc cacttattac tgccaacaat acgatttttt tccaagcaca      360
ttcggaggag gtacaaaagt agaaatcaag cgtaagggtg ctgcaccatc tgtcttcac      420
ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttggtg cctgctgaat      480
aattctatc ccagagaggc caaagtagag tgggaagggtg ataacgcctt ccaatcgggt      540
aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc      600
accctgacgc tgagcaaaag agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc      660
catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t              711

```

<210> 217

<211> 447

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Polipéptido Sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<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> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Polinucleótido Sintético

<220>

<221> misc_feature

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<400> 218

```

gaggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtcaagaaac ctggagcaag cgtaaagggt      60
agttgcaaaag catctggata cacatttacc gactactaca tgaattgggt acgacaagcc      120
cctggacaaa gacttgaatg gatgggagac attaaccctt ataacgacga cactacatac      180
aatcataaat ttaaaggaag agttacaatt acaagagata catccgcac aaccgcctat      240
atggaacttt cctcattgag atctgaagac actgctgttt attactgtgc aagagaaact      300
gccgttatta ctactaacgc tatggattac tgggggtcaag gaaccactgt taccgtctct      360
agtgcctcca ccaagggcc atcggtcttc cccctggcgc cctgctccag gagcacctcc      420
gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg      480
tcgtggaact caggcgtctc gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc      540
tcaggactct actccctcag cagcgtgggt accgtgcct 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 ggcctctcac cgttgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag      960
tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaaa     1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag     1080
aaccaggtca gctgacctg cctgggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgcctggag      1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctcccat gctggactcc     1200
gacggctcct tcttctctta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg     1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc     1320
ctctccctgt ctccgggtaa a                                             1341

```

<210> 219

<211> 466

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Polipéptido Sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<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> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Polinucleótido Sintético

<220>

<221> misc_feature

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<400> 220

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccaactccgag	60
gtgcagctgg tgcagagcgg cgccgaggtc aagaaacctg gagcaagcgt aaagggttagt	120
tgcaaagcat ctggatacac atttaccgac tactacatga attgggtacg acaagcccct	180
ggacaaagac ttgaatggat gggagacatt aacccttata acgacgacac tacatacaat	240
cataaattta aaggaagagt tacaattaca agagatacat ccgcataaac 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

```

tggaaactcag ggcgtctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca      600
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgcctcca gcaacttcgg caccagacc      660
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc      720
aaatgttggtg tcgagtgcct accgtgcccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc      780
ctcttccccc caaaacccaa ggacacctc atgatctccc ggaccctga ggtcadgtgc      840
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc      900
gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt      960
gtggtcagcg tcttcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc     1020
aaggtctcca acaaaggcct ccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg     1080
cagccccgag aaccacaggt gtacacctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac     1140
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttetacccca ggcacatgc cgtggagtgg     1200
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac     1260
ggctccttct tctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac     1320
gtcttctcat gctccgtgat gcctgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc     1380
tccctgtctc cgggtaaa

```

<210> 221

<211> 215

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Polipéptido Sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<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> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Polinucleótido Sintético

<220>

<221> misc_feature

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<400> 222

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctctcagcat ccgtaggcga tagagttaca	60
ataacatgca gcgtatcatc aactatatca tcaaatac ttcattgggt ccaacagaaa	120
cccggcaaaag cacctaaatc acttatatac ggcacatcaa atctcgcatc aggcgttcc	180
tcaagatttt caggctctgg ctcaggcacc gactttactc ttacaatatc ctccctccaa	240
cccgaagact tcgcaacctt ttactgtcaa caatggctcc catatccact cacatttggc	300
ggcggcacaa aagtagaaat taaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttccc	360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tctgcctgct gaataacttc	420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg cctccaatc gggtaactcc	480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctc	540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag	600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt	645

<210> 223

<211> 237

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Polipéptido Sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<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

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> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Polinucleótido Sintético

<220>

<221> misc_feature

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<400> 224

```

atggacatga gggccccgc tcagctcctg gggctcctgc tactctggct ccgaggtgcc      60
agatgtgaca tccagatgac ccagctctcca tccctcctct cagcatccgt aggcgataga      120
gttacaataa catgcagcgt atcatcaact atatcatcaa atcatcttca ttgggtccaa      180
cagaaacccg gcaaagcacc taaatcactt atatacggca catcaaactt cgcattcaggc      240
gttccttcaa gattttcagg ctctgggtca ggcaccgact ttactcttac aatctctctc      300
ctccaacccg aagacttcgc aacctattac tgtcaacaat ggtcctcata tccactcaca      360
tttgccggcg gcacaaaagt agaaattaaa cgtacgggtg ctgcaccatc tgtcttcac      420
ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat      480
aactttctat ccagagaggc caaagtacag tggaagggtg ataacgcctt ccaatcgggt      540
aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc      600
acctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc      660
catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaaag agcttcaaca ggggagagtg t              711

```

<210> 225

<211> 451

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Polipéptido Sintético

<220>

<221> MISC FEATURE

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<400> 225

```

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala      1
1              5              10              15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Phe Asn Ile Lys Asp Phe      20
20            25            30

Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile      35
35            40            45

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

Gln Asp Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr      65
65            70            75            80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys      85
85            90            95

Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe      100
100           105           110

Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr      115
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> ADN
 <213> Sequência Artificial
 <220>
 <223> Polinucleótido Sintético
 <400> 226

```

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc      60
tctctgaagg 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 ctctacttg tacttcgatg tctggggccg tggcaccctg      360
gtcaccgtct ctagtgcctc caccaagggc ccctcggtct tccccctggc gccctgctcc      420
aggagcacct ccgagagcac agcgccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa      480
ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgtc ctgaccagcg gcgtgcacac cttccagct      540
gtctctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcaac      600
ttcggcacc cagacctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac caaggaggac      660
aagacagttg agcgcaaatg ttgtgtcgag tgcccaccgt gccagcacc acctgtggca      720
ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc      780
cctgaggtca cgtgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accccgaggt ccagttcaac      840
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaca agccacggga ggagcagttc      900
aacagcacgt tccgtgtggt cagcgtcctc accgttgtgc accaggactg gctgaacggc      960
aaggagtaca agtgcaaggc ctccaacaaa ggctccag ccccatcga gaaaaccatc     1020
tccaaaacca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgagg      1080
gagatgacca agaaccaggc cagcctgacc tgcttggtca aaggcttcta cccagcgac      1140
atcgcgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacacctccc      1200
atgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg      1260
tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgtccc gtgatgcatg aggtctctga caaccactac      1320
acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa                                1353

```

<210> 227
 <211> 470
 <212> PRT
 <213> Sequência Artificial
 <220>
 <223> Polipéptido Sintético
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<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> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Polinucleótido Sintético

<220>

<221> misc_feature

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<400> 228

```

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag      60
gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg gggcctcagt gaaggctctcc      120
tgcaaggctt ctgacttcaa cattaaagac ttctatctac actgggtgcg acaggccctt      180
ggacaagggc ttgagtggat tgggaaggatt gatcctgaga atggtgatac ttatatgac      240
ccgaagtcc aggacaaggt caccatgacc acagacacgt ccaccagcac agcctacatg      300
gagctgagga gcctgagatc tgacgacacg gccgtgtatt actgtgagag agaggcggat      360
tatttccacg atggtacctc ctactggtac ttcatgtctt ggggcccgtg caccctggtc      420
accgtctcta gtgcctccac caagggecca tcggtcttcc ccctggcgcc ctgctccagg      480

```

```

agcacctccg agagcacagc ggccctgggc tgcctgggtca aggactactt ccccgaaaccg      540
gtgacgggtg cgtggaactc aggcgctctg accagcggtg tgcacacctt cccagctgtc      600
ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcaacttc      660
ggcaccacaga cctacacctg caacgtagat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag      720
acagttgagc gcaaatgttg tgtcgagtgc ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga      780
ccgtcagtcct tctcttctcc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctt      840
gaggtcacgt gcgtgggtgt ggacgtgagc caggaagacc ccgaggtcca gttcaactgg      900
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cacgggagga gcagttcaac      960
agcagcttcc gtgtggtcag cgtctcacc gttgtgcacc aggactggct gaacggcaag     1020
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc     1080
aaaaccacaa ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccctc ccgggaggag     1140
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc     1200
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac acctcccatg     1260
ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gacgaggtgg     1320
cagcagggga acgtcttctc atgtccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg     1380
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa      1410

```

<210> 229

<211> 213

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Polipéptido Sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<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> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Polinucleótido Sintético

<220>

<221> misc_feature

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<400> 230

gacatccagt tgaccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtatcagca aaaaccaggg	120
aaagccccta agctcctgat ctatgccaca tccaacctgg cttctggggc cccatcaagg	180
ttcagcggca gtggatctgg gacagaattc actctcaca tcagcagcct gcagcctgaa	240
gattttgcaa cttattactg tcagcagtg agtagtgacc cactcacgtt cggcggaggg	300
accaaggtgg agatcaaacg tacggtgget gcaccatctg tcttcattct cccgccatct	360
gatgagcagt tgaatatctg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc	420
agagaggcca aagtacagt gaaggaggat aacgcctcc 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> Sequência Artificial

<220>

<223> Polipéptido Sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<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> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Polinucleótido Sintético

<220>

<221> misc_feature

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<400> 232

```

atggacatga gggtecccg ctagctcctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc      60
agatgtgaca tccagttgac ccagttctcca tcttctctgt ctgcatctgt aggagacaga      120
gtcaccatca cttgcagggc cagctcaagt ataagttaca tacactggta tcagcaaaaa      180
ccagggaag cccctaagct cctgatctat gccacatcca acctggcttc tggggtecca      240
tcaaggttca gcggcagtg atctgggaca gaattcactc tcacaatcag cagcctgcag      300
cctgaagatt ttgcaactta ttactgtcag cagtggagta gtgaccact cacgttcggc      360
ggagggacca aggtggagat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg      420
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgctgtct gaataacttc      480
tatccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc      540
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg      600
acgttgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag      660
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt      705

```

<210> 233

<211> 447

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Polipéptido Sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<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> ADN
 <213> Sequência Artificial
 <220>
 <223> Polinucleótido Sintético
 <220>
 <221> misc_feature
 <223> Sequência de Anticorpo Humanizado
 <400> 234

```

gagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc      60
tcctgcaagg cttctggatt cgacattaag gactactata tacactgggt gcgacaggcc      120
cctggacaag ggcttgagtg gatcggaagg gttgatcctg acaatgggta gactgaattt      180
gccccgaagt tccccggcaa ggtcaccatg accacagaca cgtccatcag cacagcctac      240
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaagac      300
tacgatggta cctacacctg gtttccttat tggggccaag ggactctggg caccgtctct      360
agtgcctcca ccaaggggcc atcgggtcttc 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 tgagggtcacg      780
tgcggtggtg tggacgtgag ccacgaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac      840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc      900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgttgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag      960
tgcaaggctc ccaacaaagg cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa      1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag      1080
aaccaggtea gctgacctg cctgggtcaa ggcttctacc ccagcgacat cgcctggag      1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctcccat gctggactcc      1200
gacggctcct tcttctctca cagcaagctc accgtggaca agagcagggt gcagcagggg      1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc      1320
ctctccctgt ctccgggtaa a      1341
  
```

<210> 235
 <211> 466
 <212> PRT
 <213> Sequência Artificial
 <220>
 <223> Polipéptido Sintético
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<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> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Polinucleótido Sintético

<220>

<221> misc_feature

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<400> 236

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag	60
gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg gggcctcagt gaaggctctcc	120
tgcaaggctt ctggattcga cattaaggac tactatatac actgggtgcg acaggcccct	180
ggacaagggc ttgagtggat cggaagggtt gatcctgaca atggtgagac tgaatttgcc	240
ccgaagttcc cgggcaaggc caccatgacc acagacacgt ccatcagcac agcctacatg	300

```

gagctgagca ggctgagatc tgacgacacg gccgtgtatt actgtgcgag agaagactac      360
gatggtacct acacctgggt tccttattgg ggccaaggga ctctggtcac cgtctctagt      420
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag      480
agcacagcgg ccttgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg      540
tggaactcag gcgtcttgac cagcggcggt cacaccttcc cagctgtcct acagtctca      600
ggactctact cctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc      660
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc      720
aaatgttgtg tcgagtgcgc accgtgcccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc      780
ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc      840
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc      900
gtggagggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt      960
gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc     1020
aaggctctcca acaaaggcct cccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg     1080
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac     1140
caggtcagcc tgacctgect ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg     1200
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac     1260
ggctcttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcagggtggca gcaggggaac     1320
gtcttctcat gctccgtgat gcattgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc     1380
tcctgtctc cgggtaaa

```

<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

<216> 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> PRAT

<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> ADN
 <213> *Mus musculus*
 <400> 300

atggattttc aggtgcagat ttccagcttc atgctaataca gtgtcacagt catattgtcc 60
 agtggagaaa ttgtgctcac ccagctctcca gcaatcatgg ctgcatctcc aggggagaag 120
 gtcaccatca cctgcagtgt cagctcgagt ataagttcca gcaacttaca ctgggtcccag 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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 302

```

atgggatgga actggatcat cttcttcctg atggcagtggt ttacaggggt caattcagag      60
gtgcagttgc ggcagtcctgg ggcagacctt gtgaagccag gggcctcagt caagttgtcc      120
tgcacagctt ctggcttcaa cattaaagac tactatatac actgggtgaa gcagaggcct      180
gaacagggcc tggagtggat tggaaggatt gatcctgata atggtgaaag tacatatgtc      240
ccgaagtccc agggcaaggc cactataaca gcagacacat catccaacac agcctaccta      300
caactcagaa gcctgacatc tgaggacact gccatctatt attgtgggag agaggggctc      360
gactatgggt actactatgc tgtggactac tggggtcaag gaacctcggt cacagtctcg      420
agc                                     423

```

<210> 303

<211> 130

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Polipéptido Sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<400> 303

```

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp
1          5          10          15

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

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser
35          40          45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asn Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50          55          60

Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
65          70          75          80

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu
85          90          95

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
100         105         110

Gln Trp Thr Thr Thr Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
115         120         125

Lys Arg
130

```

<210> 304
 <211> 390
 <212> ADN
 <213> Sequência Artificial
 <220>
 <223> Polinucleótido Sintético
 <220>
 <221> misc_feature
 <223> Sequência de Anticorpo Humanizado
 <400> 304

```

atggatatgc gcgtgccggc gcagctgctg ggctgctgc tgctgtggct gccgggcgcg      60
cgtctgcgata ttcagctgac ccagagcccg agctttctga gcgcgagcgt gggcgatcgc      120
gtgaccatta cctgcagcgt ggcagcagc attagcagca gcaacctgca ttggtatcag      180
cagaaaccgg gcaaagcgcc gaaactgctg atttatggca ccagcaacct ggcgagcggc      240
gtgccgagcc gctttagcgg cagcggcagc ggcaccgaat ttaccctgac cattagcagc      300
ctgcagccgg aagattttgc gacctattat tgccagcagt ggaccaccac ctataccttt      360
ggccagggca ccaaactgga aattaaacgt                                     390
  
```

<210> 305
 <211> 141
 <212> PRT
 <213> Sequência Artificial
 <220>
 <223> Polipéptido Sintético
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Sequência de Anticorpo Humanizado
 <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> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Polinucleótido Sintético

<220>

<221> misc_feature

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<400> 306

```
atggattgga cctggagcat tctgtttctg gtggcggcgc cgaccggcgc gcatagcgaa      60
gtgcagctgg tgcagagcgg cgcggaagtg aaaaaaccgg gcgcgagcgt gaaagtgagc      120
tgcaaagcga gcggctttta cattaagat tattatatc attgggtgcg ccaggcgccg      180
ggccagggcc tggaatggat gggccgcatt gatccgata acggcgaaag cacctatgtg      240
ccgaaatttc agggccgcgt gaccatgacc accgatacca gcaccagcac cgcgtatatg      300
gaactgcgca gcctgcgcag cgatgatacc gcgggtgtatt attgcgcgcg cgaaggcctg      360
gattatggcg attattatgc ggtggattat tggggccagg gcaccctggt gaccgtctcg      420
agc                                          423
```

<210> 307

<211> 127

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Polipéptido Sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<400> 307

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1 5 10 15

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

Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Asn Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
 35 40 45

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val
 50 55 60

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
85 90 95

Asn Leu Ala Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ile
100 105 110

Lys His Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
115 120 125

<210> 308

<211> 381

<212> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 308

atgatgtcct ctgctcagtt ccttgggtctc ctgttgcctt 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 cctggcacia	300
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag gatattaagc atccgacgtt cgggtggaggc	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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 310

```

atggaatgga tctggatatt tctcttctc ctgtcaggaa ctgcagggtgt ccactctgag      60
gtccagctgc agcagctctgg acctgagctg gtaaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc      120
tgcaaggctt ctgggttcac attcactgac tacattatgc actgggtgaa gcagaagcct      180
gggcaggggc ttgagtggat tggatatatt aatccttaca atgatgatac tgaatacaat      240
gagaagttca aaggcaaggc cacactgact tcagacaaat cctccagcac agcctacatg      300
gatctcagca gtctgacctc tgagggtctc gcgggtctatt actgtgcaag atcgatttat      360
tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcacagt ctcgagc      417

```

<210> 311

<211> 127

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Polipéptido Sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<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> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Polinucleótido Sintético

<220>

<221> misc_feature

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<400> 312

```

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctggtgctct gttttcaagg taccagatgt      60
gatatccaga tgaccagtc tccatctctc ctgtctgcat ctgtaggtga ccgtgtcacc      120
atcacttgcc ggcgaagtc ggatattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca      180
gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccgtt tgaatagtgg ggtcccatca      240
cgcttcagtg gcagtggctc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct      300
gaagattttg caacttaacta ctgtcaacag gatattaaac accctacgtt cgggtcaaggc      360
accaaggtgg agatcaaacg t                                     381

```

<210> 313

<211> 139

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Polipéptido Sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 316

```

atgaagtcac agaccacaggt ctttgtatac atgttgctgt ggttgtcttg tggtgaagga      60
gacattgtga tgaccacagtc tcacaaattc atgtccacgt cagtaggaga cagggtcacc      120
atcacctgca aggccagtc ggaatgtctt actgctgtag cctggatatca acagaaacca      180
ggacaatctc ctaaactact gatttactgg gcatccaccc ggcacactgg agtcctgat      240
cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattagcaa tgtgcagtct      300
gaagacttgg cagattatct ctgtcaacaa tatagcagct atcctctcac gtccggtgct      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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 318

```

atgggatgga actggatcat cttcttcttg atggcagtggt ttacaggggt caattcagag      60
gttcagctgc agcagctctgg ggctgagctt gtgaggccag gggccttagt caagttgtcc      120
tgcaaaagctt ctggcttcaa tattaaagac tactatatgc actgggtgaa gcagaggcct      180
gaacagggcc tggagtggat tgggaaggatt gatcctgaga atggtgatat tatatatgac      240
ccgaagtcc agggcaaggc cagtataaca acagacacat cctccaacac agcctacctg      300
cagctcagca gcctgacgtc tgaggacact gccgtctatt actgtgctta cgatgctggt      360
gaccccgccct ggtttactta ctggggccaa gggactctgg tcaccgtctc g          411

```

<210> 319

<211> 130

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 319

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15

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

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser
 35 40 45

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

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val
 65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 100 105 110

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

Lys Arg
 130

<210> 320

<211> 390

<212> ADN

<213> *Mus musculus*

<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 taccggcgctg	240
ccgagtcgct ttagcggcag cggcagcggc accgatttta ccctgacct tagcagcctg	300
cagccggaag attttgcgac ctattattgc cagcagtata gcagctatcc gctgaccttt	360
ggcggcggca ccaaagtga aattaaacgt	390

<210> 321

<211> 138

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Polipéptido Sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<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> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Polinucleótido Sintético

<220>

<221> misc_feature

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<400> 322

atggattgga cctggagcat tctgtttctg gtggcggcgc cgaccggcgc gcatagcgaa 60

gtgcagctgg tgcagagcgg cgcggaagtg aaaaaaccgg gcgcgagcgt gaaagtgagc 120

tgc aaagcga ggggctttaa cattaaagat tattatatgc attgggtgcg ccaggcgccg 180

ggccagggcc tggaatggat cggccgcatt gatccggaaa acggcgatat tat ttatgat 240

ccgaaatttc agggccgcgt gaccatgacc accgatacca gcaccagcac cgcgtatatg 300

gaactgcgca gcctgcgcag cgatgatacc gcggtgtatt attgcgcgta tgatgcgggc 360

gatccggcgt ggtttaccta ttggggccag ggcacccctg tgaccgtctc gaggc 414

<210> 323

<211> 106

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 323

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

<210> 324

<211> 320

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 324

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

Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
 180 185 190
 Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
 195 200 205
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln
 210 215 220
 Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val
 225 230 235 240
 Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val
 245 250 255
 Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln
 260 265 270
 Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn
 275 280 285
 Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
 290 295 300
 Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
 305 310 315 320

<210> 325

<211> 106

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 325

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

<210> 326

<211> 327

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 326

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 327

<211> 120

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 327

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ile Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Asp Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Gly Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 328

<211> 120

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 328

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ile Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Asp Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Gly Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 329

<211> 120

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 329

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 330

<211> 226

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 330

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ile Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Asp Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Gly Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
 130 135 140
 Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 145 150 155 160
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
 165 170 175
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
 180 185 190
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 195 200 205
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
 210 215 220
 Glu Cys
 225

<210> 331

<211> 447

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 331

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

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

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

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

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

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 332

<211> 107

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 332

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

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

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

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

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

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

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

<210> 333

<211> 324

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 333

Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala
1 5 10 15

Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
 50 55 60
 Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val
 65 70 75 80
 Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
 85 90 95
 Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro
 100 105 110
 Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
 115 120 125
 Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser
 130 135 140
 Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu
 145 150 155 160
 Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
 165 170 175
 Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
 180 185 190
 Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
 195 200 205
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln
 210 215 220
 Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val
 225 230 235 240
 Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val
 245 250 255
 Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln
 260 265 270
 Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn
 275 280 285
 Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
 290 295 300
 Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
 305 310 315 320

Ser Pro Gly Lys

<210> 334

<211> 213

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 334

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

<210> 335

<211> 444

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 335

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Asp Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Gly Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val
 115 120 125
 Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala
 195 200 205
 Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys
 210 215 220
 Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe
 225 230 235 240
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val
 245 250 255
 Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe
 260 265 270
 Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro
 275 280 285
 Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro
 290 295 300
 Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val
 305 310 315 320
 Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr
 325 330 335
 Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys
 340 345 350
 Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp
 355 360 365
 Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro
 370 375 380

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

Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala
405 410 415

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

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

<210> 336

<211> 108

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 336

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Phe Thr Ala
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 337

<211> 324

<212> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 337

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcga tcgcgtgacc 60

attacctgca aagcgagcca ggatgtgttt accgcggtgg cgtggtatca gcagaaaccg 120

ggcaaagcgc cgaaactgct gatttattgg gcgagcacc gccataccgg cgtgccgagt 180

cgcttttagcg gcagcggcag cggcaccgat tttaccctga ccattagcag cctgcagccg 240

gaagattttg cgacctatta ttgccagcag tatagcagct atccgctgac ctttggcggc 300

ggcaccaaaag 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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 339

gaagtgcagc tgggtgcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg 60
 agctgcaaag cgagcggett taacattaaa gattattata tgcattgggt gcgccaggcg 120
 cggggccagg gcctggaatg gatcggccgc attgatccgg aaaacggcga tattatttat 180
 gatccgaaat ttcagggccg cgtgaccatg accaccgata ccagcaccag caccgcgtat 240
 atggaactgc gcagcctgcg cagcgatgat accgcggtgt attattgcgc gtatgatgcg 300
 ggcgatccgg cgtgggtttac ctattggggc cagggcaccc tggtgaccgt ctcgagc 357

<210> 340

<211> 1395

<212> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 340

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag 60
 gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgagggt aagaagcctg ggtcctcggt gaaggtctcc 120
 tgcaaggctt ctggttttac ctccaccgac tatattatgc actgggtgcg tcaggcccct 180
 ggtcaagggc ttgagtggat gggctatatc aacccttata atgatgacac cgaatacaac 240
 gagaagttca agggccgtgt cacgattacc gcgacaaat ccacgagcac agcctacatg 300
 gagctgagca gcctgcgctc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgcg ttcgatttat 360
 tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcaccgt ctctagtgcc 420
 tccaccaagg gcccatcggt ctccccctg gcgcctgct ccaggagcac ctccgagagc 480

```

acagcggccc tgggctgect ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg      540
aactcaggcg ctctgaccag cggcgtgcac accttcccag ctgtectaca gtctcagga      600
ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg cctccagca acttcggcac ccagacctac      660
acctgcaacg tagatcacia gccccagcaac accaagggtg acaagacagt tgagcgcaaa      720
tgttgtgtcg agtgcaccac gtgcccagca ccacctgtgg caggaccgtc agtcttcttc      780
ttccccccaa aaccaagga caccctcatg atctcccga cccctgaggt cacgtgcgtg      840
gtggtggacg tgagccacga agaccccag gtccagttca actggtacgt ggacggcgtg      900
gaggtgcata atgccaaagc aaagccacgg gaggagcagt tcaacagcac gttccgtgtg      960
gtcagcgtcc tcaccgttgt gcaccaggac tggtgaaacg gcaaggagta caagtgaag     1020
gtctccaaca aaggcctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaagggcag     1080
ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag     1140
gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc taccocagcg acatcgccgt ggagtgggag     1200
agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacacctc ccatgctgga ctccgacggc     1260
tccttcttcc tctacagcaa gtcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc     1320
ttctcatgct ccgtgatgca tgaggtctct 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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 342

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggatga 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 cgggtcaaggc 300

accaaggtgg agatcaaacg tacggtggct gcaccatctg ttttcatctt cccgccatct 360

gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 420

agagaggcca aagtacagtg gaagggtgat aacgcctcc 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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 344

```

atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcc      60
agatgtgaca tccagatgac ccagttctcca tcttcctgt ctgcatctgt aggtgaccgt      120
gtcaccatca cttgccgcgc aagtcaggat attagcagct atttaaattg gtatcagcag      180
aaaccaggga aagcccctaa gctcctgac tattctactt cccgtttgaa tagtggggtc      240
ccatcacgct tcagtggcag tggctctggg acagatttca ctctcaccat cagcagctctg      300
caacctgaag attttgcaac ttactactgt caacaggata ttaaacaccc tacgttcggt      360
caaggcacca aggtggagat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg      420
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgctgct gaataacttc      480
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggttaactcc      540
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg      600
acgtgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag      660
ggctgagct cgtccgtcac 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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 346

```

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc      60
tcctgcaagg ctctctggttt taccttcacc gactatatta tgcactgggt gcgtcaggcc      120
cctggtcaag ggcttgagtg gatgggctat atcaaccctt ataatgatga caccgaatac      180
aacgagaagt tcaagggccg tgtaacgatt 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 cagcggcggtg cacaccttcc cagctgtcct acagtccctca      540
ggactctact cctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc      600
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc      660
aaatgttggt tgcagtgccc accgtgcccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcctc      720
ctcttcccc caaaacccaa ggacacctc atgatctccc ggacctctga ggtcacgtgc      780
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc      840
gtggagggtc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt      900
gtggtcagcg tctcaccgt tgtgcaccag gactggtga acggcaagga gtacaagtgc      960
aaggctctcca acaaaggcct ccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg      1020
cagccccgag aaccacaggt gtacacctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac      1080
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaagge ttctacccca ggcacatcgc cgtggagtgg      1140
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac      1200
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac      1260
gtcttctcat gctcgtgat gcattgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc      1320
tccctgtctc cgggtaaa

```

<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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 348

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag	60
gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg ggtcctcggt gaaggtctcc	120
tgcaaggctt ctggttttac cttcaccgac tatattatgc actgggtgcg tcaggccctt	180
ggccaagggc ttgagtggat gggctatatc aacccttata atgatgacac cgaatacaac	240
gagaagttca agggccgtgt cacgattacc gcggacaaat ccacgagcac agcctacatg	300
gagctgagca gectgcgctc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgcg ttcgatttat	360
tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcaccgt ctctagtgcc	420
tccaccaagg gcccatcggt ctccccctg gcgccctgct ccaggagcac ctccgagagc	480
acagcggccc tgggtgcctt ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg	540
aactcaggcg ctctgaccag cggcgtgcac accttcccag ctgtectaca gtcttcagga	600
ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccttcagca acttcggcac ccagacctac	660

```

acctgcaacg tagatcaciaa gcccagcaac accaaggtgg acaagacagt tgagcgcaaa      720
tgttgtgtcg agtggccacc gtgcccagca ccacctgtgg caggaccgtc agtcttcctc      780
ttccccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccggg cccctgaggt cacgtgcgtg      840
gtggtggacg tgagccacga agaccccgag gtccagttca actggtacgt ggacggcgtg      900
gaggtgcata atgccaagac aaagccacgg gaggagcagt tcaacagcac gttccgtgtg      960
gtcagcgtcc tcaccgttgt gcaccaggac tggctgaacg gcaaggagta caagtgcag      1020
gtctccaaca aaggcctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaagggcag      1080
ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag      1140
gtcagcctga cctgcctggg caaaggcttc taccacagcg 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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 349

```

atggaatgga tctggatatt tctcttcttc ctgtcaggaa ctgcaggtgt ccactctgag      60
gtgcagctgg tgcagctctgg ggctgaggtg aagaagcctg ggtcctcggt gaaggctctc      120
tgcaaggctt ctggttttac cttcaccgac tatattatgc actgggtgcg tcaggccctc      180
ggtaaggggc ttgagtggat gggctatata aacccttata atgatgacac cgaatacaac      240
gagaagttaa 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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 354

```

gacattgtgt tgaccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc      60
atcgctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtc ctagttatat gaattggtac      120
caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa tctagaatct      180
gagatcccag ccaggtttag tggcaactggg tctgggacag acttcacct caacatccat      240
cctgtggagg aggaggatat cacaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccgttc      300
acgttcggag gggggaccaa gtgggaaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc      360
atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg      420
aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtgggaaga ttgatggcag tgaacgacaa      480
aatgggctcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc      540
agcacectca 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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 356

atggagacag acacaatcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ctccactggg	60
gacattgtgt tgaccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc	120
atcgccctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggta ctagtatat gaattggtac	180
caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa tctagaatct	240
gagatcccag ccagggtttag tggcactggg tctgggacag acttcacct caacatccat	300
cctgtggagg aggaggatat cacaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccgttc	360
acgttcggag gggggaccaa gttggaaata aaacgggtg atgctgcacc aactgtatcc	420
atcttccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg	480
aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtgaaga ttgatggcag tgaacgacaa	540
aatggcgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc	600
agcacctca cgttgaccaa ggaagagtat 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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 361

cagggtccaac 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 ctgggggtcaa ggaacctcag tcacctctc ctacgcaaa	360

```

acgacacccc catctgtcta tccactggcc cctggatctg ctgccccaac taactccatg      420
gtgaccctgg gatgcctggt caagggtat ttccctgagc cagtgcaggt gacctggaac      480
tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc ttcccagctg tcctgcagtc tgacctctac      540
actctgagca gctcagtgac tgtccctcc agcacctggc ccagcgagac cgtcacctgc      600
aacgttgccc acccggccag cagcaccaag gtggacaaga aaattgtgcc cagggattgt      660
ggttgtaagc cttgcatatg tacagtccca gaagtatcat ctgtcttcat ctcccccca      720
aagcccaagg atgtgctcac cattactctg actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac      780
atcagcaagg atgatcccg ggtccagttc agctggtttg tagatgatgt ggagggtcac      840
acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag ttcaacagca cttcccgctc agtcagtga      900
cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat ggcaaggagt tcaaatgcag ggtcaacagt      960
gcagctttcc ctgcccccat cgagaaaacc atctccaaa ccaaaggcag accgaaggct     1020
ccacagtggt acaccattcc acctcccaag gaggagatgg ccaaggataa agtcagttc      1080
acctgcatga taacagactt ctccctgaa gacattactg tggagtggca gtggaatggg      1140
cagccagcgg agaactacaa gaacactcag cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc      1200
atctacagca agctcaatgt gcagaagagc aactgggagg caggaaatac ttccacctgc      1260
tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac catactgaga agagcctctc ccactctcct      1320
ggtaaataga                                     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> ADN
 <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 catecttccg caagtgaat taggttggat      240
cagaaattca aggacaaggc cacattgact cttgacaaat cctccagcac agcctatatg      300
cacctcagcg gcccgacatc tgtggattct gcggtctatt actgtgcaag atcaggggaa      360
tgggggtcta tggactactg gggtaaggga acctcagtca ccgtctctc agccaaaacg      420
acacccccat ctgtctatcc actggccccct ggatctgctg cccaaactaa ctccatgggtg      480
accctgggat gcctgggtcaa gggctatttc cctgagccag tgacagtgaac ctggaactct      540
ggatccctgt ccagcgggtg gcacaccttc ccagctgtcc tgcagtctga cctctacact      600
ctgagcagct cagtgaactg cccctccagc acctggccca gcgagaccgt cacctgcaac      660
gttgcccacc cggccagcag caccaagggt gacaagaaaa ttgtgcccag ggattgtggt      720
tgtaagcctt gcatatgtac agtcccagaa gtatcatctg tcttcatctt cccccaaaag      780
cccaaggatg tgctcaccat tactctgact cctaaggcca cgtgtgttgt ggtagacatc      840
agcaaggatg atcccagagt ccagttcagc tggttttag atgatgtgga ggtgcacaca      900
gctcagacgc aaccccgga ggagcagttc aacagcactt tccgctcagt cagtgaactt      960
cccatcatgc accaggactg gctcaatggc aaggagttca aatgcagggt caacagtga      1020
gctttccctg ccccatcga gaaaaccatc tccaaaacca aaggcagacc gaaggctcca      1080
caggtgtaca ccattccacc tcccaaggag cagatggcca aggataaagt cagtctgacc      1140
tgcatgataa cagacttctt cctgaagac attactgtgg agtggcagtg gaatgggcag      1200
ccagcggaga actacaagaa cactcagccc atcatggaca cagatggctc ttacttcac      1260
tacagcaagc tcaatgtgca gaagagcaac tgggaggcag gaaatacttt cacctgctct      1320
gtgttacatg agggcctgca caaccacat actgagaaga gcctctccca ctctctggt      1380
aatga                                             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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 365

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtagggtga ccgtgtcacc	60
atcacttgcc gcgcaagtca ggatattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccgtt tgaatagtgg ggtcccatca	180
cgcttcagtg gcagtggtc tgggacagat ttcactctca ccacagcag tctgcaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac accctacgtt cggccaaggc	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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 367

```

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc      60
tcctgcaagg ctctcggttt taccttcacc gactatatta tgcactgggt gcgtcaggcc      120
cctggccaag ggcttgagtg gatgggctat atcaaccctt ataatgatga caccgaatac      180
aacgagaagt tcaagggccg tgtaacgatt 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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 369

```

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcga tcgcgtgacc      60
attacctgca aagcgagcca ggatgtgttt accgcggtgg cgtggtatca gcagaaaccg      120
ggcaaagcgc cgaactgct gatttattgg gcgagcaccg gccataccgg cgtgccgagt      180
cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgat tttacctga 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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 371

gaagtgcagc tgggtgcagag cggcgccggaa gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg	60
agctgcaaag cgagcggcct taacattaaa gattattata tgcattgggt gcgccaggcg	120
ccggggccagg gcctggaatg gatcggccgc attgatccgg aaaacggcga tattatttat	180
gatccgaaat ttccagggccg cgtgaccatg accaccgata ccagcaccag caccgcgtat	240
atggaactgc gcagcctgcg cagcgatgat accgcggtgt attattgcgc gtatgatgcg	300
ggcgatccgg cgtgggtttac 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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 373

gatattcagc	tgacccagag	cccgagcttt	ctgagcgcca	gcgtgggcga	tcgcgtgacc	60
attacctgca	gcgtgagcag	cagcattagc	agcagcaacc	tgcatctggta	tcagcagaaa	120
ccgggcaaaag	cgccgaaact	gctgatttat	ggcaccagca	acctggcgag	cggcgtgccg	180
agccgcttta	gcggcagcgg	cagcggcacc	gaatttaacc	tgaccattag	cagcctgcag	240
ccggaagatt	ttgcgacctt	ttattgccag	cagtggacca	ccacctatac	ctttggccag	300
ggcaccaaac	tgaaaattaa	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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 375

```

gaagtgcagc tgggtgcagag cggcgccggaa gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg      60
agctgcaaag cgagcgggctt taacattaaa gattattata ttcattgggt gcgccaggcg      120
ccggggccagg gccctggaatg gatgggccgc attgatccgg ataaccggcg aagcacctat      180
gtgccgaaat ttcaggggccg cgtgaccatg accaccgata ccagcaccag caccgcgtat      240
atggaaactgc gcagcctgcg cagcgatgat accgcgggtgt attattgcgc gcgcgaaggc      300
ctggattatg gcgattatta tgcggtggat tattggggcc agggcacctt ggtgaccgtc      360
tcgagc

```

<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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 377

```

gacatccaga tgaccacgac tccatctctc ctctccgcat ccgtaggcga ccgcgtaacc      60
ataacatgta gagcatctca agatatttcc aactatttga attggtacca acaaaaaccc      120
ggcaaagcac ctaaactcct catttactat acatcaagac tcctctccgg cgttccatca      180
cgattctcag gctccggctc cggcacagat ttcacactca ctatttcttc cctccaacca      240
gaagattttg caacctatta ctgtcaacaa ggcgatacac tcccatcac attcggcggc      300
ggcacaaaaa ttgaaattaa a

```

<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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 379

gagggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtaaaaaaac caggagcaag cgtaaagt 60
 tcttgtaaaag caagcggata tacatttaca gattacaaca tgcattgggt aagacaagcg 120
 ccaggacaag gattggaatg gatgggagaa attaacccta atagtggagg agcaggctac 180
 aatcaaaaat tcaaaggagg agttacaatg acaacagaca caagcacttc aacagcatat 240
 atggaactgc gatcacttag aagcgacgat acagctgtat actattgcgc acgacttggg 300
 tatgatgata tatatgatga ctgggtatttc 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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 381

gacatccagc tgacccagag cccagcttc ctttcgcgat ccgttggtga ccgagtaaca	60
atcacatgcc gcgcctcadc ttcagttaca tcttcttadc ttaattggta tcaacaaaaa	120
ccaggaaaag cacctaaact ttttatatac tctacatcta atctcgcatc aggagttccc	180
tctcgatttt caggatctgg atcaggcaca gaatttacac ttactatadc atcactccaa	240
ccagaagact tcgccactta ttactgcaa caatacgatt ttttccaag 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

<400> 383

<400> 384

<400> 385

gacatccaga tgaccacagtc tccatcctcc ctctcagcat ccgtaggcga tagagttaca	60
ataacatgca gegtatcacc aactatatca tcaaatcacc ttcattgggt ccaacagaaa	120
cccggcaaaag cacctaaacc acttatatac ggcacatcaa atctcgcatc aggcgttcc	180
tcaagatttt caggctctgg ctccaggcac gactttactc ttacaatacc ctccctccaa	240
ccgaagact tcgcaacctc ttactgtcaa caatggctcc 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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 387

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc	60
tcctgcaagg cttctgactt caacattaaa gacttctatc tacactgggt gcgacaggcc	120
cctggacaag ggcttgagtg gattggaagg attgatcctg agaatgggtga tactttatat	180
gacccgaagt tccaggacaa' ggtcaccatg accacagaca cgtccaccag cacagcctac	240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaggcg	300
gattatttcc acgatggtag 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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 389

gacatccagt tgaccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtatcagca aaaaccaggg 120
 aaagccccta agctcctgat ctatgccaca tccaacctgg cttctggggg cccatcaagg 180
 ttcagcggca gtggatctgg gacagaattc actctcacia tcagcagcct gcagcctgaa 240
 gattttgcaa cttattactg tcagcagtgg agtagtgacc cactcacgtt cggcggaggg 300
 accaaggtgg agatcaaa 318

<210> 390

<211> 121

<212> PRI

<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> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 391

```

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc      60
tcttgcgaagg cttctggatt cgacattaag gactactata tacactgggt gcgacaggcc      120
cctggacaag ggcttgagtg gatcggaagg gttgatcctg acaatgggtga 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> Sequência Artificial

<220>

<223> Polipéptido Sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<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> Sequência Artificial

<220>

<223> Polipéptido Sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<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> Sequência Artificial

<220>

<223> Polipéptido Sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<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> Sequência Artificial

<220>

<223> Polipéptido Sintético

<220>

<221> MISC FEATURE

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<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> Sequência Artificial

<220>

<223> Polipéptido Sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Sequência de Anticorpo Humanizado

<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

Lisboa, 2014-03-24

REIVINDICAÇÕES

1. Anticorpo anti-esclerostina para utilização num método para inibição da ressorção óssea num ser humano, o método compreendendo a administração ao ser humano de um anticorpo anti-esclerostina numa quantidade de 1 mg/kg a 5 mg/kg, onde o anticorpo anti-esclerostina é um anticorpo ou seu fragmento que: (a) demonstra uma afinidade de ligação para com a esclerostina de SEQ ID NO: 1 inferior ou igual a 1×10^{-7} M; e (b) compreende uma CDR-H1 de SEQ ID NO: 245, uma CDR-H2 de SEQ ID NO: 246, uma CDR-H3 de SEQ ID NO: 247, uma CDR-L1 de SEQ ID NO: 78, uma CDR-L2 de SEQ ID NO: 79 e uma CDR-L3 de SEQ ID NO: 80, em que:

- SEQ ID No:245 = Asp Tyr Asn Met His;

1 5

- SEQ ID No:246 = Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly;

1 5 10 15

- SEQ ID No:247 = Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val;

1 5 10

- SEQ ID No: 78 = Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn;

1 5 10

- SEQ ID No: 79 = Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser; e

1 5

- SEQ ID No: 80 = Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr.

1 5

2. Anticorpo para a utilização da reivindicação 1, em que a quantidade de anticorpo anti-esclerostina administrada é de 1 mg/kg a 3 mg/kg.

3. Anticorpo para a utilização da reivindicação 1 ou 2, em que a quantidade de anticorpo anti-esclerostina administrada é de cerca de 2 mg/kg.

4. Anticorpo para a utilização da reivindicação 1 ou 2, em que a quantidade de anticorpo anti-esclerostina administrada é de cerca de 3 mg/kg.

5. Anticorpo para a utilização da reivindicação 1, onde o método compreende a administração de uma dose de 70 a 450 mg.

6. Anticorpo para a utilização da reivindicação 1, onde o método compreende a administração de uma dose de cerca de 140 mg.

7. Anticorpo para a utilização da reivindicação 1, onde o método compreende a administração de uma dose de cerca de 210 mg.

8. Anticorpo para a utilização de qualquer uma das reivindicações precedentes, em que a quantidade de anticorpo anti-esclerostina é administrada ao indivíduo uma vez de duas em duas semanas.

9. Anticorpo para a utilização de qualquer uma das reivindicações 1 a 6, em que o anticorpo anti-esclerostina é administrado ao indivíduo uma vez por mês.

10. Anticorpo para a utilização de qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o anticorpo é um anticorpo humano, um anticorpo humanizado, um anticorpo monoclonal ou um anticorpo quimérico.

11. Anticorpo para a utilização de qualquer uma das reivindicações precedentes, onde o ser humano sofre de uma desordem relacionada com os ossos seleccionada do grupo que consiste em acondroplasia, disostose cleidocraniana, encondromatose, displasia fibrosa, Doença de Gaucher, raquitismo hipofosfatémico, síndrome de Marfan, exostoses múltiplas hereditárias, neurofibromatose, osteogénese imperfeita, osteopetrose, osteopoiquiloze, lesões escleróticas, pseudoartrose, osteomielite piogénica, doença periodontal, perda óssea induzida por fármacos antiepilépticos, hiperparatiroidismo primário e secundário, síndromes de hiperparatiroidismo familiar, perda óssea induzida por ausência de peso, osteoporose no homem, perda óssea pós-menopáusica, osteoartrite, osteodistrofia renal, desordens infiltrativas do osso, perda óssea oral, osteonecrose do maxilar, doença de Paget juvenil,

melorreostose, doenças ósseas metabólicas, mastocitose, anemia/doença de células falciformes, perda óssea relacionada com transplante de órgãos, perda óssea relacionada com transplante de rim, lúpus eritematoso sistémico, espondilite anquilosante, epilepsia, artrites juvenis, talassemia, mucopolissacaridoses, Doença de Fabry, Síndrome de Turner, Síndrome de Down, Síndrome de Klinefelter, lepra, Doença de Perthe, escoliose idiopática do adolescente, doença inflamatória multissistémica com início na infância, Síndrome de Winchester, Doença de Menkes, Doença de Wilson, doença óssea isquémica, doença de Legg-Calve-Perthes, osteoporose regional migratória, estados anémicos, condições causadas por esteróides, perda óssea induzida por glucocorticóides, perda óssea induzida por heparina, desordens da medula óssea, escorbuto, malnutrição, deficiência de cálcio, osteoporose, osteopenia, alcoolismo, doença crónica do fígado, estado pós-menopáusico, condições inflamatórias crónicas, artrite reumatóide, doença inflamatória do intestino, colite ulcerativa, colite inflamatória, doença de Crohn, oligomenorreia, amenorreia, gravidez, diabetes *mellitus*, hipertireoidismo, desordens da tireóide, desordens da paratireóide, doença de Cushing, acromegalia, hipogonadismo, imobilização ou sedentarismo, síndrome da distrofia simpática reflexa, osteoporose regional, osteomalacia, perda óssea associada a substituição de articulações, perda óssea associada ao VIH, perda óssea associada a perda de hormona do crescimento, perda óssea associada a fibrose quística, perda óssea associada a quimioterapia, perda óssea induzida por tumores, perda óssea relacionada com o cancro, perda óssea devida a terapia ablativa hormonal, mieloma múltiplo, perda óssea induzida por fármacos, anorexia nervosa, perda óssea facial associada a doença, perda óssea craniana associada a doença, perda óssea do maxilar associada a doença, perda óssea do crânio associada a doença, perda óssea associada ao envelhecimento, perda óssea facial associada ao envelhecimento, perda óssea craniana associada ao envelhecimento, perda óssea do maxilar associada ao envelhecimento, perda óssea do crânio associada ao envelhecimento e perda óssea associada a viagens espaciais.

12. Anticorpo para a utilização de qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o ser humano é uma mulher pós-menopáusia.

13. Anticorpo para a utilização de qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o ser humano sofre de osteoporose.

Lisboa, 2014-03-24

**Aumento Relacionado com a Dose Observado em P1NP Após
Administração SC de uma Única Dose de Scl-Mab a Mulheres
Saudáveis Pós-menopáusicas**

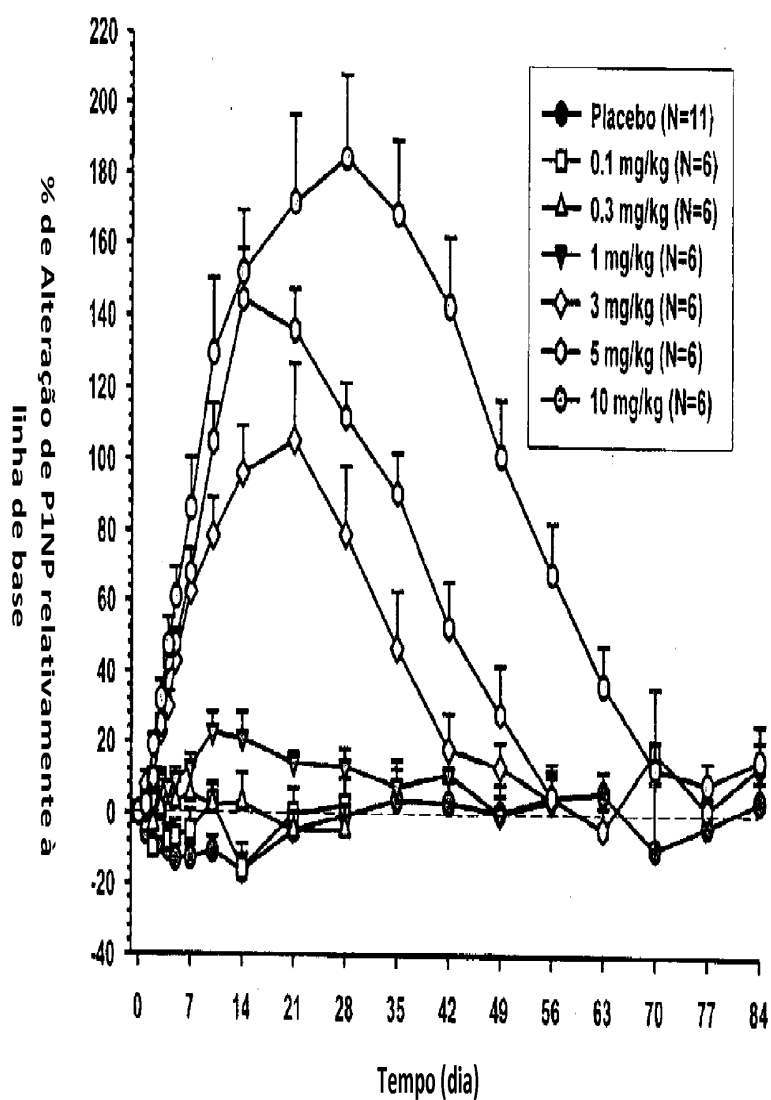


FIGURA 1

Aumento Relacionado com a Dose Observado em BSAP Após Administração SC de uma Única Dose de ScI-Mab a Mulheres Saudáveis Pós-menopáusicas

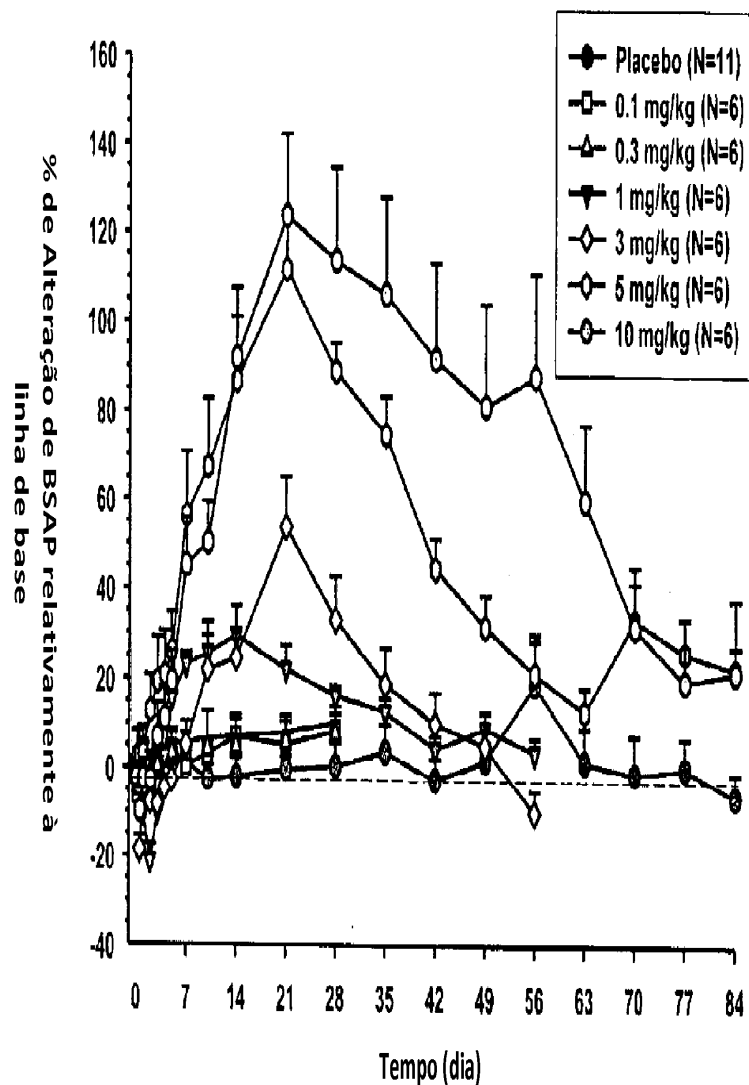


FIGURA 2

**Aumento Relacionado com a Dose Observado em Osteocalcina Após
Administração SC de uma Única Dose de Scl-Mab a Mulheres Saudáveis
Pós-menopáusicas**

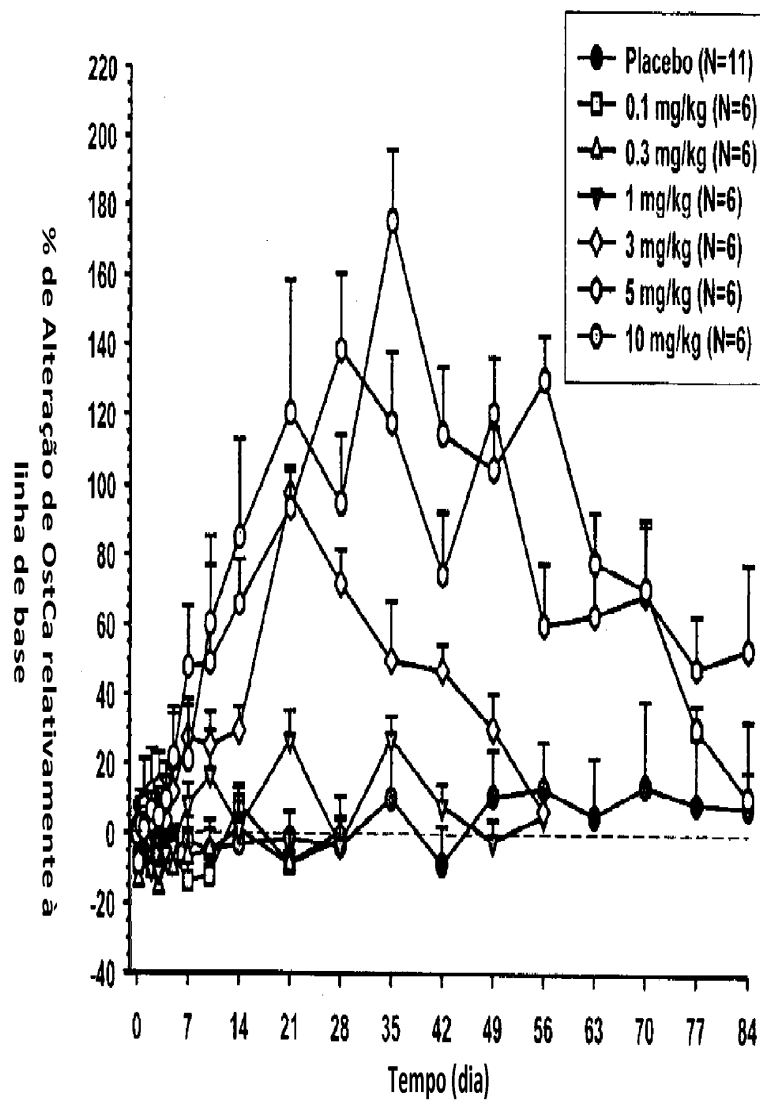


FIGURA 3

Aumento Relacionado com a Dose em sCTX Após Administração SC de uma Única Dose de Scl-Mab a Mulheres Saudáveis Pós- menopáusicas

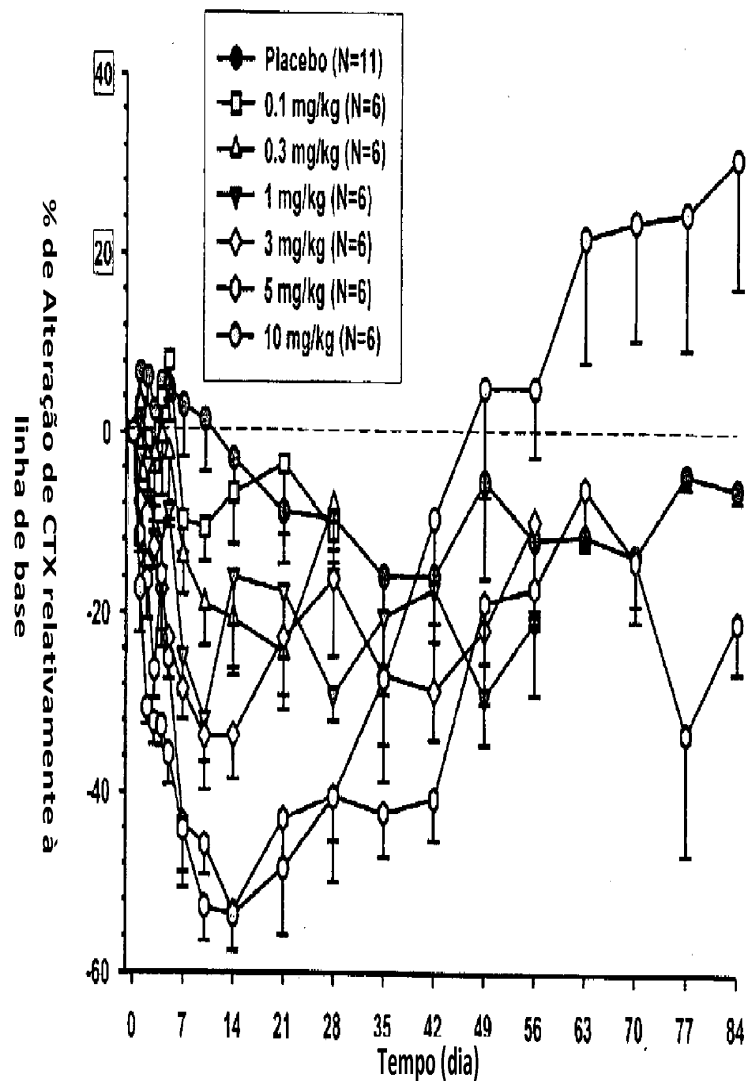


FIGURA 4

Janela Anabólica Ampla Após Doses SC de Únicas de 5 & 10 mg/kg de Scl-Mab a Mulheres Saudáveis Pós-menopáusicas

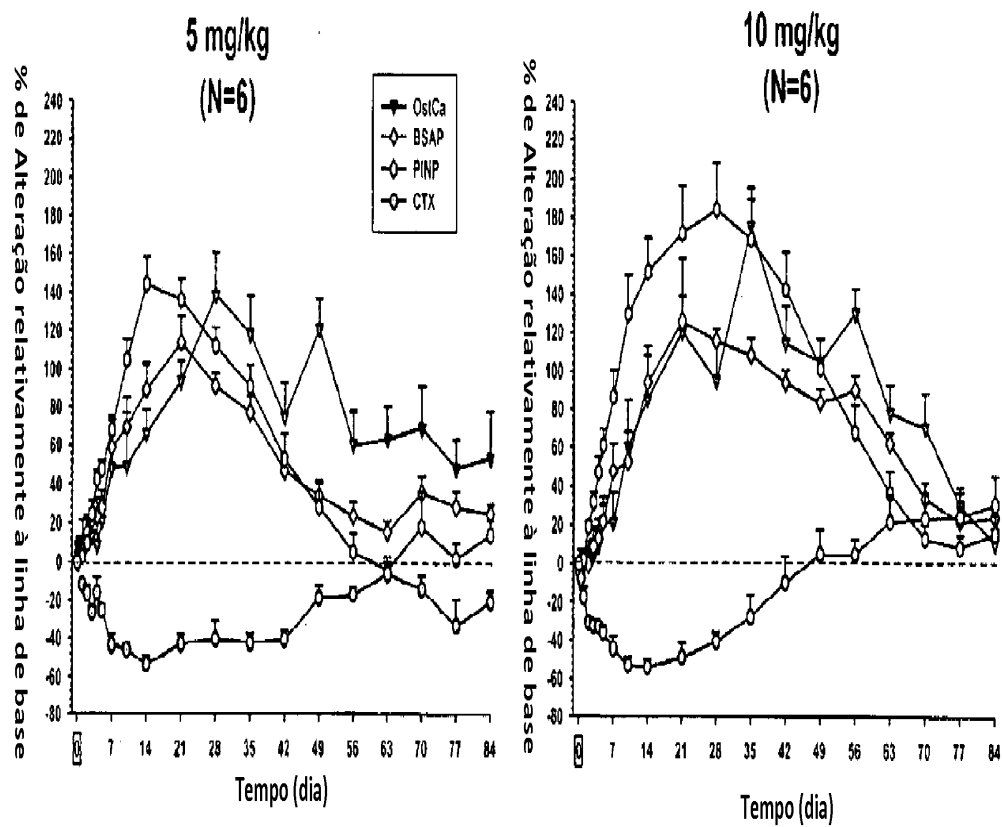


FIGURA 5

Ausência de Alterações Clinicamente Significativas no Cálcio Sérico Após Administração SC de uma Única Dose de Scl-Mab a Mulheres Saudáveis Pós-menopáusicas

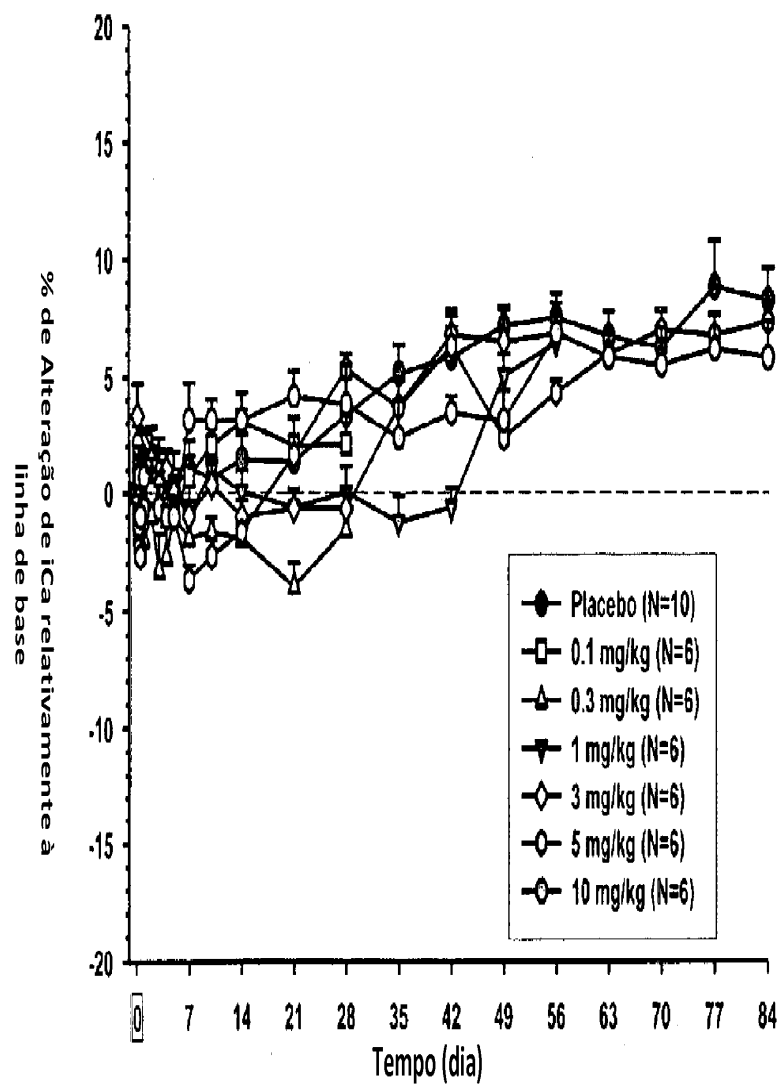


FIGURA 6

Doses Únicas de Scl-Mab Resultaram num Aumento na BMD em Mulheres Saudáveis Pós-menopáusicas

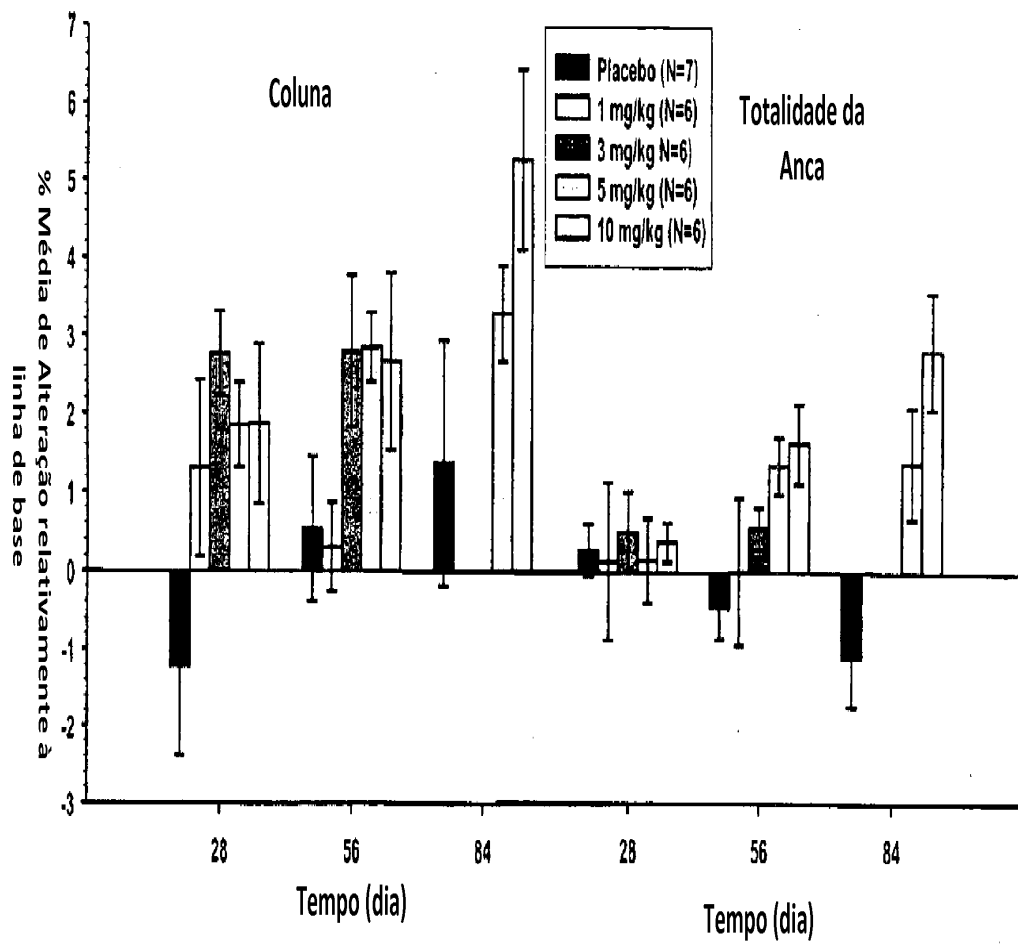


FIGURA 7