República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0708175-8 A2**

* B R P I 0 7 0 8 1 7 5 A 2 *

(22) Data de Depósito: 21/02/2007
(43) Data da Publicação: 17/05/2011
(RPI 2106)

(51) Int.Cl.:
G01N 33/574
G01N 33/68
A61K 38/00
C07K 16/00
C12N 15/62

(54) Título: **MARCADORES DE TUMORES VASCULARES**

(30) Prioridade Unionista: 22/02/2006 EP 06 003644.9

(73) Titular(es): Philogen S.P.A.

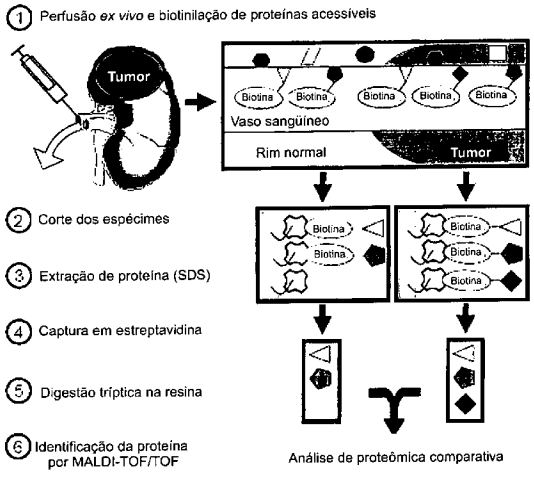
(72) Inventor(es): Chistoph Rösli, Dario Neri, Jascha-Nikolai Raybak

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007001490 de 21/02/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/096142de 30/08/2007

(57) Resumo: MARCADORES DE TUMORES VASCULARES. A presente invenção se refere a um processo para a identificação de estruturas neovasculares no tecido de mamífero, em que as ditas estruturas neovasculares são identificadas através da detecção de pelo menos uma proteína específica no dito tecido. Refere-se ainda a um processo para a identificação de doenças ou estados de saúde associados com a neovascularização, a processos para o direcionamento e/ou a obtenção de magens das estruturas neovasculares e a processos para o direcionamento de doenças ou estados de saúde associados com a neovascularização. Além disso, a presente invenção está direcionada ao uso de ligantes novos e/ou conhecidos, preferencialmente anticorpos, direcionados contra proteínas alvos novas e/ou conhecidas para a identificação de células tumorais no tecido de mamífero, preferencialmente tecido renal de mamífero, mais preferencialmente tecido renal vascular de mamífero. A presente invenção referese ainda a novos ligantes, preferencialmente anticorpos, proteínas de fusão que compreendem os ditos ligantes ou anticorpos, composições farmacêuticas e para diagnóstico que compreendem os ditos ligantes, anticorpos ou proteínas de fusão, processos de diagnóstico e terapêuticos assim como novas proteínas e polinucleotideos correspondentes, vetores e células hospedeiras.



PI0708175-8

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"MARCADORES DE TUMORES VASCULARES"**.

A presente invenção se refere a um método para a identificação de estruturas neovasculares no tecido de mamífero, em que as ditas estruturas neovasculares são identificadas através da detecção de pelo menos uma proteína específica no dito tecido. Refere-se ainda a um método para a identificação de doenças ou estados de saúde associados com a neovascularização, a métodos para o direcionamento e/ou formação de imagens das estruturas neovasculares e a métodos para o direcionamento de doenças ou estados de saúde associados com a neovascularização. Além disso, a presente invenção está direcionada ao uso de novos ligantes e/ou conhecidos, preferencialmente anticorpos, direcionados contra novas e/ou proteínas alvos conhecidas para a identificação de células tumorais no tecido de mamífero, preferencialmente tecido renal de mamífero, mais preferencialmente tecido renal vascular de mamífero. A presente invenção se refere ainda a novos ligantes, preferencialmente anticorpos, proteínas de fusão que compreendem os ditos ligantes ou anticorpos, composições farmacêuticas e para diagnóstico que compreendem os ditos ligantes, anticorpos ou proteínas de fusão, métodos de diagnóstico e terapêuticos assim como novas proteínas e polinucleotídeos correspondentes, vetores e células hospedeiras.

A arte anterior

É bem conhecido no campo da oncologia que o crescimento de tumores sólidos depende de sua capacidade de adquir um fornecimento sangüíneo de suporte. Os agentes antiangiogênicos que previnem a vascularização em um estágio inicial foram uma abordagem antitumor promissora. Um conceito terapêutico mais recente é a destruição direcionada da vasculatura tumoral estabelecida. Já foi mostrado que o direcionamento vascular é uma estratégia antitumor eficiente em modelos animais (Neri, D. e Bicknell, R., Nature reviews. Cancer, vol. 5, 436-446, junho de 2005) e foram iniciados os testes clínicos para um número de compostos promissores. O direcionamento da vasculatura tumoral estabelecida apresenta uma terapia possivelmente complementar alternativa e certamente de ampla faixa.

É sabido há muito tempo que o endotélio e o estroma circundante nos tumores diferem daqueles no tecido normal, mas apenas recentemente estas diferenças começaram a ser caracterizadas no nível molecular. As proteínas que são expressas nas células endoteliais ou no estroma circundante dos tumores foram sugeridas para o direcionamento terapêutico. (Neri e Bicknell, 2005, *supra*). Por exemplo, a toxina ricina foi conjugada com anticorpos de alta afinidade direcionados para um antígeno de MHC de classe II de camundongos em tumores sólidos. O conjugado foi injetado nos camundongos de forma intravenosa e o anticorpo fornecia a ricina especificamente ao endotélio do tumor, onde era internalizada, ativando a morte celular com um colapso subseqüente da vasculatura e a erradicação do tumor sólido (Burrows, F.J. e Thorpe, P.E., PNAS USA 90, 8996-9000 (1993)). As proteínas expressas especificamente na vasculatura tumoral, mas não na vasculatura de tecidos normais podem não somente ser utilizadas para o direcionamento antitumor, mas também para as finalidades de diagnóstico, em particular, de formação de imagens.

Para a identificação de alvos vasculares tumorais, a maior parte dos estudos se baseia em isolados de células endoteliais *in vitro*, que são expostas a condições de cultura que acredita-se que imitem aquelas nos tecidos normais e tumorais e uma faixa de técnicas moleculares foi então empregada para para a identificação de genes expressos de forma diferencial. Embora as diferenças na expressão gênica sejam evidentes, foi provado difícil identificar as proteínas expressas de forma diferencial no nível molecular. Uma outra abordagem popular era produzir anticorpos para estruturas endoteliais diferentes levando à identificação de novos marcadores endoteliais, mas que falhavam na identificação de genes expressos de forma diferencial, possivelmente porque tais proteínas constituem um componente em menor quantidade dos componentes abundantes sobre a superfície celular.

Em uma outra abordagem recente a vasculatura também foi direcionada *in vivo* com anticorpos direcionados para antígenos vasculares. Em uma outra abordagem de direcionamento *in vivo* recente, os presentes

inventores identificaram antígenos acessíveis em órgãos normais e em tumores com base na perfusão terminal de camundongos portando tumor com derivados de éster reativo de biotina (Rybak e outros, Nat. Methods 2, 291, abril de 2005).

Os alvos vasculares específicos ao tumor fornecem informação para o diagnóstico de tumores importante e também permitem especificamente o direcionamento de compostos antitumor. O acúmulo específico na vasculatura tumoral reduz ativamente os efeitos colaterais tóxicos que estão tipicamente associados com os compostos antitumor em outras localizações no tecido normal e, conseqüentemente, permite a redução da concentração dos agentes tóxicos. Além disso, os agentes antitumor específicos à vasculatura podem ser microinjetados no influxo arterial do sangue para dentro de um tumor sólido, ligados à vasculatura e, dessa maneira, fornecer um mínimo de fluxo tóxico.

Em resumo, os alvos vasculares para tumores em geral e, em particular, para tumores específicos, tumores específicos a órgãos etc. fornecem uma ferramente importante para o diagnóstico e para a terapia de tumores.

É o objetivo da presente invenção identificar estruturas neovasculares no tecido de mamíferos, em particular, em tecidos maduros. Um outro objetivo é a identificação de uma doença ou de um estado de saúde relacionado com a neovascularização em um mamífero. Um objetivo adicional é o fornecimento de métodos para o direcionamento e/ou para a formação de imagens de estruturas neovasculares no tecido de mamíferos, em particular, tecidos maduros, mais particular em tecidos afetados por uma doença. Ainda, é o objetivo da presente invenção fornecer alvos de tumores específicos e usos para os mesmos. Um outro objetivo fundamental da presente invenção é o fornecimento de alvos de tumores específicos aos rins, em particular, alvos de tumores renais vasculares.

A presente invenção fornece novos alvos de polipeptídeos para a identificação de estruturas neovasculares, em particular, estruturas neovasculares em doenças associadas com a neovascularização no tecido de

mamífero tais como tumores, degeneração macular, artrite e aterosclerose.

Estruturas de neovasculatura, como definido aqui, são células endoteliais, matriz extracelular, pericitos, outros componentes do estroma e/ou células doentes na proximidade íntima de vasos. Tais estruturas de neovasculatura podem ser encontradas em tumores, mas também em outros distúrbios relacionados com a angiogênese tais como, por exemplo, degeneração macular, aterosclerose, artrite reumatóide etc.

Estes novos alvos de polipeptídeos vasculares são selecionados do grupo que consiste de:

(1) Periostina [precursor] incluindo isoformas da mesma e novas variações de processamento A, B, D, E, (2) suposto receptor 42 acoplado à proteína G incluindo isoformas do mesmo (3) família de carreador de soluto 2, membro 1 do transportador de glicose facilitado, (4) proteína central de Versican [precursor], (5) CEACAM3 incluindo isoformas do mesmo, (6) Fibromodulina, (7) homólogo de Peroxidasina [fragmento], (8) provável receptor 37 acoplado à proteína G [precursor], (9) Proteína sidekick-1 [precursor], (10) canal de cálcio dependente de voltagem-Alpha1A, (11) proteína EMILIN2 [fragmento], (12) proteína 8 da região crítica da síndrome de Down incluindo isoformas da mesma, (13) provável receptor 113 acoplado à proteína G [precursor], (14) proteína ANXA4 [fragmento] incluindo isoformas da mesma, (15) similar 1 à uromodulina [precursor] incluindo isoformas do mesmo, (16) membro 2 da classe F de receptor de eliminação [precursor], (17) proteína 2 contendo o domínio Sushi [precursor], (18) proteína de tumor, controlada de forma transcricional 1, (19) suposto receptor Q8TDU0 acoplado à proteína G, (20) proteína hipotética DKFZp686K0275 [fragmento], (21) Proteína transmembrana TMEM55A, (22) proteína hipotética Q8WYY4, (23) Família com similaridade de seqüência 116, membro A, (24) proteína C6orf66 de UPF0240, (25) CDNA FLJ45811 fis, clone NT2RP7014778, (26) proteína hipotética DKFZp779O1248, (27) Beta-ureidopropionase, (28) proteína hipotética DKFZp434F1919 incluindo isoformas da mesma, (29) Rico em cisteína com proteína 2 com domínio similar a EGF [precursor] incluindo isoformas do mesmo, (30) KIAA0100 da família de proteínas UPF0378 [precursor] (31)

membro 1 da subfamília H do canal com abertura por voltagem de potássio incluindo isoformas do mesmo.

Alguns dos alvos vasculares anteriores são proteínas conhecidas, enquanto outros foram postulados como sendo proteínas partindo da identificação de seqüências de nucleotídeos que podem codificar tal proteína. Uma lista (i) das trinta e uma proteínas anteriores e (ii) dos números de acesso correspondentes de seqüências de aminoácidos e de nucleotídeos disponíveis que codificam as mesmas (Swiss. Prot.) assim como (iii) dos números de identificação de seqüência (SEQ ID NOs) relacionados às seqüências listadas adicionalmente abaixo é fornecida na Tabela 1 a seguir.

Tabela 1

#	**Nome** (sinônimos) *(comentários)*	**Nº de Acesso no Swiss Prot.**	**SEQ ID No.: AA, NA****
	Periostina [precursor] (PN, Fator 2 específico aos osteoblastos, OSF-2)	Q15063	1, 2
	(Outras isoformas:)		
	OTTHUMP00000018269 (Periostina, fator específico aos osteoblastos, isoforma CRA_a, proteína POSTN)	Q5VSY8	3, 4
1	**OTTHUMP00000018270**	Q5VSY7	5, 6
	OTTHUMP00000018271	Q5VSY6	7, 8
	Variação A		9, 10
	Variação B		11, 12
	Variação D		13, 14
	Variação E		15, 16
	Suposto receptor 42 acoplado à proteína G	O15529	17, 18
2	*(Outras isoformas:)*		
	Receptor 3 de ácidos graxos livres (receptor 41 acoplado à proteína G)	O14843	19, 20
3	**Família 2 de carreadores de soluto, membro 1 do transportador de glicose facilitado** (Transportador de glicose do tipo 1, eritrócito/cérebro; transportador de glicose HepG2)	P11166	21, 22

#	**Nome** (sinônimos) *(comentários)*	**Nº de Acesso no Swiss Prot.**	**SEQ ID No.: AA, NA****
4	**Proteína central de Versican [precursor]** (proteoglicana de fibroblastos grande, proteína 2 central da proteoglicana de sulfato de condroitina, PG-M, proteína de ligação ao hialuronato da glia, GHAP)	P13611	23, 24
	CEACAM3	Q6UY47	25, 26
	(Outras isoformas:)		
5	**Molécula 21 de adesão celular relacionada com antígeno carcinoembrionário**	Q3KPI0	27, 28
	R29124_1	O75296	29, 30
6	**Fibromodulina** (Fibromodulina, isoforma CRA_a)	Q8IV47	31, 32
7	**Homólogo de Peroxidasina [fragmento]** (antígeno MG 50 associado com melanoma)	Q92626	33, 34
8	**Provável receptor 37 acoplado à proteína G [precursor]** (proteína 1 similar ao receptor da endotelina B, ETBR-LP-1, receptor similar ao receptor da endotelina associada a Parkin, PAELR)	O15354	35, 36
9	**Proteína sidekick-1 [precursor]** *(identificada anteriormente como FLJ00154 proteína)*	Q8TEN9	37, 38
10	**Canal de cálcio dependente de voltagem-Alpha1A**	Q9NS88	39, 40
11	**Proteína EMILIN2 [fragmento]**	Q8N5L1	41, 42
12	**Proteína 8 da região crítica da síndrome de Down** (proteína 1 associada a melanoma maligno, MMA-1, proteína MTAG2)	Q96T75	43, 44
	(Outras isoformas:)		
	Proteína associada a melanoma maligno	Q6EXA9	45

#	**Nome** (sinônimos) *(comentários)*	**Nº de Acesso no Swiss Prot.**	**SEQ ID No.: AA, NA****
	(gene 8 da região crítica da síndrome de Down, isoforma CRA_b)	Q684H4	46
	Proteína associada a melanoma maligno	Q96T75-2	47
	MTAG6	Q96T75-3	48
	MMA-1a	Q96T75-4	49
	MMA-1b		
13	**Provável 113 receptor acoplado à proteína G [precursor]** (receptor P-GR23 acoplado à proteína G)	Q8IZF5	50, 51
	Proteína ANXA4 [fragmento] (Proteína hipotética ANXA4, proteína 28 indutora da proliferação)	Q6LES2	52, 53
	(Outras isoformas:)		
14	**Anexina A4** (Anexina IV, Lipocortina IV, Endonexina I, Cromobindina-4, Proteína II, P32.5, proteína II anticoagulante placentária, PAP-II, PP4-X, 35-beta calcimedina, proteína de ligação a carboidrato P33/P41, P33/41)	P09525	54, 55
	Similar 1 à Uromodulina [precursor] (Olfactorina)	Q5DID0	56, 57
	(Outras isoformas:)		
15	**Q5DID0-2**	Q5DID0-2	58
	UMOLD1S	Q5DID0-3	59
	UMOLD1L	Q5DID0-4	60
16	**Membro 2 da classe F de receptor de eliminação [precursor]** (Receptor de eliminação expresso por células endoteliais 2 proteína, SREC-II, SRECRP-1)	Q96GP6	61, 62
17	**Proteína 2 contendo o domínio Sushi [precursor]** *(identificada anteriormente como BK65A6.2)*	Q9UGT4	63, 64
18	**Proteína de tumor, controlada 1 de forma transcricional**	Q5W0H4	65, 66

#	**Nome** (sinônimos) *(comentários)*	**Nº de Acesso no Swiss Prot.**	**SEQ ID No.: AA, NA****
19	**Suposto Q8TDU0 receptor acoplado à proteína G** (HCG2044627)	Q8TDU0	67, 68
20	**Proteína hipotética DKFZp686K0275 [fragmento]**	Q7Z3A1	69, 70
21	**Proteína transmembrana TMEM55A** (proteína hipotética TMEM55A, EC 3.1.3 - fosfatidilinositol-4,5-bifosfato 4-fosfatase do tipo II, PtdIns-4,5-P2 4-Ptase II)	Q8N4L2	71, 72
22	**Proteína hipotética Q8WYY4**	Q8WYY4	73, 74
23	**Família 116 com similaridade de seqüência, membro A** (Proteína hipotética FLJ34969)	Q8IWF6	75, 76
24	**Proteína C6orf66 de UPF0240**	Q9P032	77, 78
25	**CDNA FLJ45811 fis, clone NT2RP7014778** *(identificada anteriormente como proteína hipotética FLJ45811)*	Q6ZS59	79, 80
26	**Proteína hipotética DKFZp779O1248**	Q6AHZ8	81, 82
27	**Beta-ureidopropionase** (EC 3.5.1.6 beta-alanina sintase, N-carbamoil-beta-alanina amidohidrolase, BUP-1)	Q9UBR1	83, 84
28	**Proteína hipotética DKFZp434F1919** (Proteína hipotética MDS025, 90B contendo domínio Coiled enrolado, CU-A003)	Q9GZU6	85, 86
	(Outra isoforma:)		
	MDS011 (90B contendo o domínio **Coiled-coil**, MDS025)	Q9GZT6	87, 88
29	**Rico em cisteínas com proteína 2 do domínio similar a EGF [precursor]** (CRELD2 proteína) *(Q9BU47, Q86UC0 e Q6UXH1 eram anteriormente registros separados no Swiss Prot.)*	Q6UXH1	89, 90
	(Outras isoformas:)		
	Alpha	Q6UXH1-2	91

#	**Nome** (sinônimos) *(comentários)*	**Nº de Acesso no Swiss Prot.**	**SEQ ID No.: AA, NA****
	Beta	Q6UXH1-3	92
	Gamma	Q6UXH1-4	93
	Epsilon	Q6UXH1-5	94
	Zeta	Q6UXH1-6	95
30	**Proteína KIAA0100 da família UPF0378 [precursor]** (proteína do gene 1 superexpressa no câncer da mama, antígeno Mlaa-22) *(*identificada anteriormente como proteína hipotética DKFZp686M0843)*	Q5H9T4	96, 97
31	**Membro 1 da subfamília H do canal com abertura por voltagem de potássio** (Subunidade do canal de potássio com abertura por voltagem Kv10.1, canal de potássio 1 "Éter-a-go-go", hEAG1. h-eag) *(*identificada anteriormente como membro 1 da subfamília H do canal com abertura por voltagem de potássio (KCNH1))*	O95259	98, 99
	(Outras isoformas:)		
	hEAG	O95259-2	100

* anteriormente identificada sob este nome no documento prioritário

** AA, NA = seqüência de aminoácidos, seqüência de ácido nucléico

Os termos "[fragmento]" e "[precursor]" no contexto das proteínas listadas acima fazem parte de seu nome real no registro do banco de dados da respectiva proteína e não devem ser considerados de forma alguma como limitantes do âmbito da invenção.

Além disso, é um conhecimento comum na arte que os registros nos bancos de dados algumas vezes contêm erros de seqüenciamento de pouca importância e podem ser submetidas a revisões e alterações. Em adição, as proteínas podem ser submetidas a modificações pós-tradução e processamento diferencial. Portanto, é preferido que qualquer referência contida aqui das trinta e uma proteínas marcadoras de tumores vasculares também

se refira a quaisquer fragmentos de seqüência, variações de processamento, variações modificadas pós-tradução e/ou seqüências dos mesmos contendo extensões adicionais assim como outros sinônimos das proteínas listadas anteriormente. Mais preferido aqui, a referência às proteínas marcadoras de tumores vasculares abrange variações das mesmas que podem ser identificadas através da análise espectrométrica de massa porque contêm as seqüências peptídicas identificadas na tabela no final dos exemplos em letras em negrito.

Os novos alvos polipeptídicos vasculares anteriores foram identificados através de uma perfusão vascular *ex vivo* de rins removidos cirurgicamente com um reagente de biotinilação que marca estruturas vasculares contendo amina primária que podem ser acessadas com biotina. O isolamento, a caracterização e a comparação subseqüente das muitas estruturas de amina marcadas com biotina na vasculatura de rins com e sem tumores eventualmente levaram à identificação dos alvos de tumores vasculares anteriores. Para detalhes do procedimento de identificação ver o exemplo 1 abaixo.

Os alvos vasculares anteriores permitem agora a preparação de ligantes específicos aos alvos vasculares. Os ligantes para uso de acordo com a presente invenção incluem anticorpos, fragmentos de anticorpos ou derivados funcionais dos mesmos assim como moléculas de ligação similares a anticorpo, peptídeos, moléculas orgânicas pequenas, aptâmeros e outras moléculas de ligação que são descritos abaixo que possuem uma afinidade de ligação com uma das proteínas listadas anteriormente na tabela 1.

Estes ligantes específicos aos alvos vasculares são úteis para os métodos e os usos da presente invenção.

Em um primeiro aspecto, a presente invenção se refere a um método para a identificação de estruturas neovasculares no tecido de mamífero, em que as ditas estruturas neovasculares são identificadas através da detecção de pelo menos uma proteína no dito tecido, a pelo menos uma proteína sendo selecionada das proteínas identificadas na Tabela 1 acima. Preferencialmente, o tecido de mamífero é tecido de mamífero maduro, mais

preferencialmente tecido maduro humano, mais preferencialmente tecido renal.

O termo "tecido maduro", com é utilizado aqui, é entendido como significando tecido completamente diferenciado proveniente de mamíferos nascidos, preferencialmente mamíferos adutos e exclui especificamente tecido pré-natal.

Um outro aspecto da presente invenção fornece um método para a identificação de uma doença ou um estado de saúde em um mamífero selecionado do grupo que consiste de tumores, degeneração macular, artrite e/ou aterosclerose, em que a dita doença ou estado de saúde é identificado através da detecção de menos uma proteína dentro e/ou na proximidade íntima do tecido de mamífero de interesse, a dita pelo menos uma proteína sendo selecionada das proteínas identificadas na Tabela 1 acima. Preferencialmente, a dita doença é um tumor, mais preferencialmente um tumor humano, mais preferencialmente um tumor renal humano.

A presente invenção abrange ainda um método para o direcionamento e/ou para a obtenção de imagens de estruturas neovasculares no tecido de mamífero, em que as ditas estruturas neovasculares são direcionadas e/ou suas imagens são obtidas através de um ligante que possui afinidade de ligação específica a pelo menos uma proteína na dita estrutura neovascular, a pelo menos uma proteína sendo selecionada das proteínas identificadas na Tabela 1 anterior. Preferencialmente, o dito tecido de mamífero é tecido de mamífero maduro, mais preferencialmente tecido maduro humano, mais preferencialmente tecido renal.

Um aspecto adicional da invenção está direcionado a um método para o direcionamento e/ou para a obtenção de imagens de um tecido afetado por uma doença ou estado de saúde em um mamífero selecionado do grupo que consiste de tumores, degeneração macular, artrite e/ou aterosclerose, em que saída dita doença ou estado de saúde é direcionado e/ou tem imagens obtidas através de um ligante que possui uma afinidade de ligação específica a pelo menos uma proteína dentro e/ou na proximidade íntima do tecido de mamífero de interesse, a dita pelo menos uma proteína

sendo selecionada das proteínas identificadas na Tabela 1 anterior. Preferencialmente, a dita doença é um tumor, preferencialmente um tumor renal, mais preferencialmente um tumor renal humano.

Embora os anticorpos monoclonais e seus derivados ainda sejam as moléculas de ligação/ligantes preferidos para as aplicações biotecnológicas farmacêuticas, outras classes de moléculas de ligação/ligantes com propriedades de ligação similares às de anticorpo têm sido utilizadas de forma crescente como alternativas para anticorpos para muitas aplicações. Tais análogos funcionais incluem aptâmeros (Brody EN, Gold L., Aptamers as therapeutic and diagnostic agents. J. Biotechnol. março de 2000, 74(1):5-13. Review), proteínas globulares pequenas engenheiradas (por exemplo, através da mutagênese de laços) para o reconhecimento de antígenos cognatos (por exemplo, anticalinas, "affibodies", repetições de ancrina etc. [Binz HK, Amstutz P, Pluckthun A; Engineering novel binding proteins from nonimmunoglobulin domains. Nat Biotechnol. outubro de 2005, 23(10):1257-68. Review.]). As proteínas globulares que possuem proteínas similares a anticorpo podem ser derivadas de grandes bibliotecas de mutantes, por exemplo, podem ser separadas partindo de grandes bibliotecas de exibição por fagos e podem ser isoladas em analogia a anticorpos regulares. Ainda, as proteínas de ligação similares a anticorpo podem ser obtidas através da mutagênese combinatória de resíduos expostos nas superfícies em proteínas globulares. Além disso, moléculas orgânicas sintéticas de baixo peso molecular podem ser utilizadas como agentes de direcionamento de tumores vasculares, contanto que possuam afinidade e especificidade de ligação suficientes pelo antígeno assim como propriedades farmacocinéticas adequadas.

Portanto, em um outro aspecto, a presente invenção se refere ao uso de pelo menos um ligante, preferencialmente pelo menos um anticorpo, fragmento ou derivado funcional do mesmo, que possui afinidade de ligação específica a uma proteína selecionada da Tabela 1 para a identificação de estruturas neovasculares, preferencialmente para a identificação de tumores, no tecido de mamífero.

Em uma modalidade preferida, o pelo menos um ligante, prefe-

rencialmente um anticorpo, um fragmento ou um derivado funcional do mesmo, possui afinidade de ligação específica a um proteína selecionada de: 1A, 1B, 1D, 1E, 2, 5, 7-13, 15-17, 19-23, 25-30.

As proteínas na tabela 1 anterior e as proteínas preferidas listadas diretamente acima foram especificamente identificadas nas estruturas de neo-vasculatura de tecido tumoral humano.

Portanto, em uma modalidade mais preferida a presente invenção se refere ao uso de acordo com a presente invenção para a identificação de tumores em tecido humano.

As proteínas da tabela 1 foram identificadas em estruturas de neo-vasculatura de tecido tumoral renal humano. Portanto, em uma modalidade mais preferida adicional, a presente invenção se refere ao uso de acordo com a invenção para a identificação de estruturas neovasculares, em particular, para a identificação de tumores, no tecido renal de mamífero, preferencialmente tecido renal humano.

Mais preferido, as proteínas para a identificação de estruturas de neo-vasculatura no tecido renal de mamífero, preferencialmente tecido renal humano, são selecionadas do grupo que consiste de: 1, 2, 4 - 13, 15 - 31.

Todas as proteínas na tabela 1 foram especificamente identificadas em estruturas de neo-vasculatura de tumores renais humanos. Estas representam alvos específicos nos rins que podem ser acessados partindo da corrente sangüínea. Portanto, em uma modalidade mais preferida a presente invenção se refere ao uso de pelo menos um ligante, preferencialmente pelo menos um anticorpo, um fragmento ou um derivado funcional do mesmo, que possui afinidade de ligação específica a uma proteína selecionada da Tabela 1 para a identificação de estruturas neovasculares, em particular, tumores, no tecido renal vascular de mamífero, preferencialmente tecido renal vascular humano.

Os usos anteriores de acordo com a presente invenção fornecem métodos de diagnósticos de tumores *in vitro e in vivo*. Por exemplo, os ligantes tais como os anticorpos que possuem afinidade de ligação específica a pelo menos um dos alvos de tumor de neo-vasculatura da tabela 1 po-

dem ser colocados em contato com células, tecido e/ou órgãos sob condições que permitem a ligação dos ditos ligantes, preferencialmente anticorpos, com suas proteínas alvos correspondentes. As células, o tecido e/ou os órgãos ligados ao ligante, preferencialmente ligados ao anticorpo são identificados como células, tecido e/ou órgãos tumorais ou associados a tumor. A identificação de ligantes/anticorpos ligados pode ser realizada através de qualquer uma das muitas técnicas de rotina disponíveis para o perito na arte que se tornaram rotineiras na arte tais como, por exemplo, anticorpos secundários ou a identificação de marcadores conjugados aos ligantes/anticorpos tais como marcações radioativas e marcações químicas. A etapa de contato dos ligantes/anticorpos e/ou da identificação de células tumores, tecido e/ou órgãos ligados ao ligante/anticorpo pode ser realizada *in vivo*, por exemplo, através de um método de obtenção de imagem radioativo. Entretanto, a etapa de contato também pode ser realizada *in vivo* em um mamífero, isolando subseqüentemente células, tecido e/ou o órgão de interesse e identificando células tumorais ligadas ao anticorpo *in vitro/ex vivo*.

Preferencialmente, os ditos ligantes/anticorpos são utilizados para identificar apenas células tumorais *in vitro*. Entende-se que o termo "*in vitro*" significa que o uso dos ditos ligantes/anticorpos de acordo com a invenção está limitado aos métodos que não são praticados no corpo humano ou de animais e, portanto, não violam o Art. 52(4) EPC.

Em um outro aspecto, a presente invenção também está direcionada a um ligante, preferencialmente um anticorpo, um fragmento ou um derivado funcional do mesmo, que possui afinidade de ligação específica a um proteína selecionada do grupo que consiste das proteínas na tabela 1 acima.

Preferencialmente, o ligante, preferencialmente um anticorpo, um fragmento ou um derivado funcional de acordo com a invenção possui uma afinidade de ligação específica a uma proteína selecionada do grupo que consiste de:

(1) varições de processamento A, B, D, E da Periostina (5) CEACAM3 incluindo isoformas da mesma, (7) Homólogo da Peroxidasina

[fragmento], (9) Proteína sidekick-1 [precursor], (12) proteína 8 da região crítica da síndrome de Down incluindo isoformas da mesma, (13) Provável receptor 113 acoplado à proteína G [precursor], (15) similar 1 à uromodulina [precursor] incluindo isoformas do mesmo, (16) membro 2 da classe F do receptor de eliminação [precursor], (17) proteína 2 contendo o domínio Sushi [precursor], (19) suposto receptor Q8TDU0 acoplado à proteína G, (20) proteína hipotética DKFZp686K0275 [fragmento], (21) Proteína transmembrana TMEM55A, (22) proteína hipotética Q8WYY4, (23) Família com similaridade de seqüência 116, membro A, (25) CDNA FLJ45811 fis, clone NT2RP7014778, (28) proteína hipotética DKFZp434F1919 incluindo isoformas da mesma, (30) proteína KIAA0100 da família UPF0378 [precursor].

O termo "afinidade de ligação específica" como é utilizado aqui deve ser entendido como significando que o ligante/anticorpo se liga especificamente à proteína alvo com afinidade significativa e não a outras proteínas com afinidade significativa que também ficam localizadas no mesmo ambiente, isto é, sistema de ensaio, ajuste para diagnóstico ou terapêutico *in vivo* ou *in vitro*, em um órgão, por exemplo, rim e sob as mesmas condições, por exemplo, pH, temperatura, tampão etc. Em geral, uma especificidade de ligação é testada através da realização de um ensaio de ligação com uma molécula alvo específica e com um grande número de substâncias não relacionadas. Além disso, testes funcionais, imunohistoquímica e outros procedimentos podem ser utilizados para avaliar a especificidade de ligação de um certo ligante (por exemplo, um anticorpo).

Para muitos ensaios biológicos (por exemplo, ELISA) baseados nos ligantes, por exemplo, anticorpos ou proteínas globulares, capazes de se ligarem especificamente, uma constante de dissociação de 1 micromolar ou inferior é necessária para produzir sinais de ligação detectáveis que estão freqüentemente associados com um modo de ligação específica. Preferencialmente, os ligantes/anticorpos para uso na presente invenção possuem uma afinidade de ligação específica que corresponde a uma constante de dissociação menor que aproximadamente 5, preferencialmente aproximadamente 1 ou menos micromolar (μM), mais preferencialmente aproximada-

mente 0,1 μM ou menor, mais preferencialmente aproximadamente 1 nM ou menor ou ainda 1 pM ou menor.

Os ligantes tais como anticorpos e fragmentos de acordo com a invenção estão disponíveis rotineiramente através da tecnologia de hibridoma (Kohler, G. e Milstein, C. Nature 256, 495-497, 1975), de exibição por fagos de anticorpos (Winter e outros, Annu. Rev. Immunol. 12, 433-455, 1994), de exibição de ribossomos (Schaffitzel e outros, J. Immunol. Methods, 231, 119-135, 1999) e da seleção com filtro de colônia interativa (Giovannoni e outros, Nucleic Acids Res. 29, E27, 2001) uma vez que o antígeno alvo está disponível. As proteases típicas para a fragmentação dos anticorpos em produtos funcionais são bem conhecidas. Outras técnicas de fragmentação também podem ser utilizadas contanto que o fragmento resultante possua uma alta afinidade específica e, preferencialmente, uma constante de dissociação na faixa de micromolar até picomolar.

Foi mostrado que o desempenho de direcionamento a tumores vasculares de fragmentos de anticorpos no formato scFv é crucialmente dependente (pelo menos para uma constante de dissociação de micromolar até picomolar) da afinidade do anticorpo ao alvo. Por exemplo, foi mostrado que o fragmento de anticorpo de alta afinidade scFv(L19), específico ao domínio EDB da fibronectina, um marcador da angiogênese, se direciona à neovasculatura de tumor mais eficientemente que o fragmento de anticorpo parental scFv(E1), com uma afinidade menor para o antígeno [Viti F, Tarli L, Giovannoni L, Zardi L, Neri D.; Increased binding affinity and valence of recombinant antibody fragments lead to improved targeting of tumoral angiogenesis. Cancer Res. 1999 Jan 15;59(2):347-52.]. Em certos casos, a atividade de ligação (por exemplo, associada com certos formatos de anticorpos homobivalentes) pode compensar uma afinidade de ligação monomérica moderada [Nielsen UB, Adams GP, Weiner LM, Marks JD; Targeting of bivalent anti-ErbB2 diabody antivody fragments to tumor cells is independent of the intrinsic antibody affinity. Cancer Res. 2000 Nov. 15, 60(22):6434-40.].

Um fragmento de anticorpo muito conveniente para as aplicações de direcionamento é o fragmento FV de cadeia simples, em que um

domínio pesado variável e um leve variável são ligados através de um ligante polipeptídico. Outros fragmentos de anticorpo para as aplicações de direcionamento vascular incluem fragmentos Fab, fragmentos Fab_2, minianticorpos (também chamados de proteínas imunológicas pequenas), fusões de scFv-scFv em tandem, assim como fusões de scFv com domínios adequados (por exemplo, com a porção Fc de uma imunoglobulina). Para uma revisão de certos formatos de anticorpos, favor ver Holliger P, Hudson PJ.; Engineered antibody fragments and the rise of single domains. Nat Biotechnol. 2005 Sep., 23(9):1126-36. Review.

Entende-se que o termo "derivado funcional" de um anticorpo para uso na presente invenção inclui qualquer anticorpo ou fragmento do mesmo que foi modificado quimicamente em sua seqüência de aminoácidos, por exemplo, através da adição, da substituição e/ou da deleção de resíduo(s) de aminoácido(s) e/ou foi quimicamente modificado em pelo menos um de seus átomos e/ou grupos químicos funcionais, por exemplo, através de adições, deleções, rearranjos, oxidação, redução etc. contanto que o derivado tenha substancialmente a mesma afinidade de ligação ao antígeno correspondente da tabela 1 e, preferencialmente, tenha uma constante de dissociação na faixa de micro-, nano- ou picomolar. Um derivado mais preferido dos anticorpos para uso na presente invenção é uma proteína de fusão com anticorpo que será definida em maiores detalhes abaixo.

Em uma modalidade preferida, o anticorpo, o fragmento ou o derivado funcional do mesmo de acordo com a invenção é um que é selecionado do grupo que consiste de anticorpos policlonais, anticorpos monoclonais, anticorpos quiméricos, anticorpos humanizados, anticorpos enxertados com CDR, fragmentos Fv, fragmentos Fab e fragmentos Fab_2 e proteínas de ligação similares ao anticorpo.

Depois dos ditos ligantes, preferencialmente anticorpos, fragmentos e derivados um aspecto adicional da presente invenção está direcionado a proteínas de fusão que compreendem um ligante, preferencialmente um anticorpo, um fragmento ou um derivado funcional do mesmo, de acordo com a presente invenção.

Entende-se que o termo "proteína de fusão" como é utilizado no contexto da presente invenção abranja todos os conjugados, em que um ligante/anticorpo, um fragmento ou um derivado funcional de acordo com a presente invenção é de alguma maneira ligado a qualquer componente adicional tal como, por exemplo, polipeptídeo, fator de sinal, por exemplo, interleucina, proteína, grupamento de açúcar, nucleotídeo, molécula pequena biologicamente ativa, toxina, marcação, marcação radioativa etc., por exemplo, através de ligações covalentes e/ou não covalentes, por exemplo, iônicas.

Preferencialmente, a proteína de fusão de acordo com a invenção compreende adicionalmente um componente que possui atividade antitumor. Isto facilitará enormemente a seletividade assim como a especificidade do composto antitumor, permitindo assim a redução da quantidade eficiente do mesmo que será administrada a um paciente que necessita do mesmo assim como a redução dos efeitos colaterais tóxicos associados com os ditos compostos.

Os anticorpos monoclonais intactos representam uma classe bem estabelecida de agentes farmacêuticos com um potencial terapêutico amplo para várias indicações. A parte constante do anticorpo contribui freqüentemente com o potencial terapêutico e a glicosilação pode influenciar a atividade biológica (Li H, Sethuraman N, Stadheim TA, Zha D, Prinz B, Ballew N, Bobrowicz P, Choi BK, Cook WJ, Cukan M, Houston-Cummings NR, Davidson R, Gong B, Hamilton SR, Hoopes JP, Jiang Y, Kim N, Mansfield R, Nett JH, Rios S, Strawbridge R, Wildt S, Gerngross TU; Optimization of humanized IgGs in glycoengineered Pichia pastoris. Nat Biotechnol. Janeiro de 2006). Além disso, um número de derivados de anticorpos de direcionamento vascular pode ser considerado para a intervenção farmacêutica. Estes incluem conjugados de anticorpos com radionuclídeos, fotossensibilizadores, lipossomos e fármacos, assim como proteínas de fusão baseadas em anticorpo com agentes pró-coagulação, citocinas, quimiocinas, toxinas, fusões Fc, assim como anticorpos biespecíficos.

Mais preferencialmente, a proteína de fusão de acordo com a

invenção compreende um componente que possui atividade antitumor que é selecionada do grupo que consiste de anticorpos intactos, fragmentos de anticorpo que contêm Fc ou derivados funcionais de Fc dos mesmos, radionucleotídeos, fotossensibilizadores, lipossomos, fármacos, agentes pró-coagulação, citocinas, quimiocinas, toxinas assim como anticorpos biespecíficos.

É bem estabelecido que ligantes tais como derivados de anticorpos podem contribuir para o diagnóstico e/ou para a obtenção de imagem molecular de uma doença. As possibilidades mais estabelecidas para a obtenção de imagem macroscópica da localização de ligante/anticorpo *in vivo* incluem o uso de ligantes/anticorpos marcados radioativamente (por exemplo, para aplicações de PET ou SPECT) e o uso de ligantes/anticorpos marcados com fluoróforos infravermelhos (por exemplo, para a obtenção de imagens por fluorescência superficial, para a obtenção de imagens endoscópicas, para a tomografia óptica difusa etc.). Além disso, os conjugados de microbolhas de ligante/anticorpo (que serão utilizados como agentes de contraste nos procedimentos de obtenção de imagens por ultrassom; Joseph S, Olbrich C, Kirsch J, Hasbach M, Briel A, Schirner M.; A real-time in vitro assay for studying functional characteristics of target-specific ultrasound contrast agents. Pharm Res. Junho de 2004, 21(6):920-6.) e/ou conjugados de ligante/anticorpo para intensificar a obtenção de imagens por MRI (Kiessling F, Heilmann M, Lammers T, Ulbrich K, Subr V, Peschke P, Waengler B, Mier W, Schrenk HH, Bock M, Schad L, Semmler W. Synthesis and characterization of HE-24.8: a polimeric contrast agent for magnetic resonance angiography. Bioconjug Chem. Janeiro-Feveriro de 2006; 17(1):42-51.) também podem ser utilizados.

Em uma outra modalidade mais preferida, a proteína de fusão de acordo com a presente invenção compreende um componente que possui atividade de diagnóstico, isto é, que permite a identificação seletiva do componente de anticorpo *in vivo* e/ou *ex vivo*.

Preferencialmente, o componente que possui atividade de diagnóstico é selecionado do grupo que consiste de marcações radioativas, fluo-

róforos, biotina, metais quelados ou compostos metálicos e microbolhas.

A proteína de fusão da presente invenção que possui um componente antitumor é útil para a preparação de um medicamento que é eficientemente direcionado para a vasculatura de tumores, preferencialmente para tumores renais. Portanto, um aspecto adicional da presente invenção se refere ao uso de uma proteína de fusão de acordo com a invenção para a preparação de um medicamento para o tratamento de câncer em um mamífero, preferencialmente em um ser humano.

Preferencialmente, o dito medicamento é para o tratamento de câncer renal, preferencialmente câncer renal humano.

A proteína de fusão da presente invenção que compreende um componente que possui atividade de diagnóstico é útil para a preparação de um medicamento que é eficientemente direcionado para a vasculatura de tumores, preferencialmente para tumores renais. Portanto, um aspecto adicional da presente invenção se refere ao uso de uma proteína de fusão de acordo com a invenção para a preparação de uma composição de diagnóstico para a identificação de tumores em um mamífero, preferencialmente um ser humano.

Preferencialmente, a dita composição de diagnóstico é para a identificação de tumores nos rins de um mamífero, preferencialmente rins humanos.

Um outro aspecto da presente invenção se refere a uma composição farmacêutica, que compreende um ligante, preferencialmente um anticorpo, um fragmento ou um derivado do mesmo ou uma proteína de fusão de acordo com a presente invenção e um carreador e/ou um diluente farmaceuticamente aceitável.

Um aspecto adicional da presente invenção se refere a uma composição de diagnóstico, que compreende um ligante, preferencialmente um anticorpo, um fragmento ou um derivado do mesmo ou uma proteína de fusão de acordo com a invenção.

Um outro aspecto da presente invenção está direcionado a um método para a identificação de tumores no tecido de mamífero, preferenci-

almente no tecido humano, compreendendo:

(i) o contato de um ligante, preferencialmente um anticorpo, um fragmento ou um derivado funcional do mesmo e/ou a fusion proteína comprising a ligante, preferencialmente an anticorpo, fragmento ou derivado funcional do mesmo, que possui afinidade de ligação específica a pelo menos uma proteína selecionada do grupo listado anteriormente na tabela 1.

com o tecido de mamífero de interesse, preferencialmente o tecido humano de interesse, *in vivo* e/ou *ex vivo* sob condições que permitam a ligação específica do dito ligante e/ou da dita proteína de fusão com pelo menos uma das ditas proteínas 1 até 31 e

(ii) a identificação do ligante e/ou da proteína de fusão ligada especificamente.

Preferencialmente, a pelo menos uma proteína de tecido é selecionada do grupo que consiste de:

(Todos os números de acordo com a tabela 1) 1A, 1B, 1D, 1E, 2, 5, 7-13, 15-17, 19-23, 25-30.

Mais preferencialmente, a pelo menos uma proteína de tecido é selecionada do grupo que consiste de: 1-2, 4-13, 15-31 e o tecido de mamífero de interesse é o tecido renal.

Ainda, é preferido que o tecido de mamífero de interesse seja o tecido renal vascular, preferencialmente o tecido renal vascular humano.

Mais preferencialmente, as ditas etapas (i) e/ou (ii) do método de acordo com a invenção são realizadas *ex vivo*, isto é, *in vitro*.

Mais preferido, o método de acordo com a presente invenção é um método de obtenção de imagens de estruturas neovasculares, em particular, um método de obtenção de imagens de células tumorais, preferencialmente de tumores renais, mais preferencialmente de tumores renais vasculares *in vivo*.

A presente invenção identifica ainda um número de novas proteínas que possuem utilidade como novos marcadores de tumores, novos marcadores de tumores específicos aos rins, marcadores novos e específicos da vasculatura de tumores renais e que podem ser utilizados como antí-

genos para fornecer anticorpos seletivos e de alta afinidade como meios de diagnóstico e terapêuticos.

Quatro novas variações de processamento da periostina

A periostin é uma proteína de 90 kDa inicialmente identificada como fator 2 específico aos osteoblastos (OSF-2, também chamado de PN), secretada pelos osteoblastos (Takeshita e outros, Biochem J, 294 (Pt 1), 271-8, 1993). Tai e colegas produziram um anticorpo monoclonal antiperiostina através da tecnologia de hibridoma e detectaram, através de Western blotting, a expressão da proteína periostina humana nas glândulas adrenais, nos pulmões, na tiróide, no útero, na vagina, nos ovários, nos testículos, na próstata e no trato gastrointestinal, com uma expressão preferencial no estômago e no colorreto, enquanto níveis mais baixos foram observados no intestino delgado e no esôfago (Tai e outros, Carcinogenesis, 26, 908-15, 2005).

Havia observações de periostina que estava associada a um número de cânceres. Entretanto, a Periostina não foi associada com tumores renais na arte anterior.

Para a periostina humana, Takeshita e colegas (Takeshita, Kikuno e outros, Biochem J, 294 (Pt 1), 271-8, 1993) relataram que cinco produtos da transcrição processados alternativamente podiam ser produzidos e que todos os eventos de processamento da periostina ocorriam dentro da região C-terminal. O mesmo grupo descobriu no camundongo quatro isoformas possíveis da periostina geradas através de uma combinação de seis cassetes diferentes (Horiuchi, Amizuka e outros, J. Bone Miner Res., 14, 1239-49, 1999). A função das isoformas não foi ainda elucidada. Litvin e colegas identificaram uma outra isoforma de periostina de camundongo e a denominaram fator similar à periostina (PLF) (Litvin e outros, J. Cell Biochem., 92, 1044-61, 2004). Uma análise da seqüência do cDNA de PLF de comprimento completo e da seqüência de aa prevista mostrou que se assemelha mais à isoforma 3 de Horuichi da periostina de camundongo (Litvin, Selim e outros, J Cell Biochem, 92, 1044-61, 2004).

A presente invenção demonstra pela primeira vez que a periosti-

na é uma proteína superexpressa no câncer renal. Portanto, pode ser utilizada como um excelente marcador de tumor renal facilmente acessível partindo da corrente sangüínea e, assim, é um alvo útil para as estratégias de direcionamento de tumor baseadas em ligantes.

Uma análise imunohistoquímica com um anticorpo antiperiostina provou ainda que a periostina era altamente superexpressa no estroma de tumor de carcinoma de células claras renais comparado com o tecido renal normal.

Uma amplificação pela PCR da região C-terminal da periostina revelou pelo menos oito variações de processamento diferentes. Nos bancos de dados de proteínas públicos (Expasy e NCBI), apenas quatro isoformas diferentes da periostina humana são descritas (a forma de comprimento completo e as três isoformas de processamento Q5VSY8, Q5VSY7 e Q5VSY6). Depois de todas as isoformas publicadas, quatro novas isoformas, denominadas isoformas A, B, D e E (ver as SEQ ID NOs: 9, 11, 13, 15, respectivamente) foram identificadas. A análise correspondente mostrou uma distribuição diferente dos produtos da transcrição das isoformas nos vários tecidos. Foi observado que os produtos da transcrição da periostina são somente fracamente expressos (ou escassamente detectáveis) no cDNA renal adulto normal, mas poderiam ser amplificados partindo do espécime de carcinoma de células claras em isoformas de comprimento diferente. Esta descoberta é compatível com a identificação da periostina em uma análise proteômica somente no tecido tumoral. Os rins fetais também eram positivos para a periostina, mas a distribuição das isoformas era diferente daquela registrada em todos os tecidos tumorais examinados. A expressão dos produtos da transcrição da periostina também pode ser observada no cérebro e no fígado adultos normais. Entretanto, a distribuição das isoformas da periostina nas bibliotecas de cDNA de cérebro e de fígado mostrou diferenças entre os espécimes de tumor, fetais e de adulto normal. O menor produto da transcrição detectado da periostina era predominantemente expresso em espécimes tumorais, estando presente em pelo menos quatro tumores renais e de fígado diferentes, mas indetectável em espécimes normais e ape-

nas escassamente detectável no cérebro adulto e nos rins fetais normais.

Surpreendentemente, uma análise espectrométrica de massa revelou três peptídeos EIPVTVYKPIIKK, EIPVTVYRPTLTK e IITGPEIK, que são específicos às isoformas, porque abrangem junções de dois éxons existentes apenas em certas isoformas.

É esperado que ligantes, preferencialmente anticorpos direcionados/produzidos contra "peptídeos da junção" existam apenas nas novas isoformas de periostina expressas especificamente em tumores (ou ainda um tipo particular de tumor), forneçam uma ferramenta muito poderosa para o direcionamento e a destruição seletivos destes tumores.

Em um aspecto, a presente invenção está direcionada a uma proteína, um fragmento ou um derivado funcional de variação de processamento da periostina, que compreende um peptídeo que possui os aminoácidos EIPVTVYGPEIK.

Preferencialmente, este aspecto da presente invenção se refere a uma proteína de variação de processamento da periostina A, B, D ou E que possui uma seqüência de aminoácidos selecionada das SEQ ID NOs: 9, 11, 13, 15, respectivamente, um fragmento ou um derivado funcional da mesma, em que a seqüência de aminoácidos do fragmento ou do derivado funcional da mesma compreende pelo menos 20, preferencialmente pelo menos 30, mais preferencialmente pelo menos 50 aminoácidos e mais preferencialmente pelo menos 75 aminoácidos e

a) em que o fragmento ou o derivado funcional da SEQ ID NO: 9 possui uma seqüência de aminoácidos que reflete as deleções na SEQ ID NO: 1 nas posições 670-756 ou nas posições 670-756 e 783-810;

b) em que o fragmento ou o derivado funcional da SEQ ID NO: 11 possui uma seqüência de aminoácidos que reflete as deleções na SEQ ID NO: 1 nas posições 670-726 e 784-810 ou nas posições 784-810; preferencialmente, esta variação de processamento compreende um peptídeo que possui a seqüência de aminoácidos EIPVTVYGPEIK.

c) em que o fragmento ou o derivado funcional da SEQ ID NO: 13 possui uma seqüência de aminoácidos que reflete uma deleção na SEQ

ID NO: 1 nas posições 670-756;

d) em que o fragmento ou o derivado funcional da SEQ ID NO: 15 possui uma seqüência de aminoácidos que compreende o aminoácido valina na posição 421 na SEQ ID NO: 15 e uma seqüência de aminoácidos que reflete uma deleção na SEQ ID NO: 1 nas posições 671-697.

Uma modalidade preferida se refere a uma variação de processamento da periostina de acordo com a invenção que possui pelo menos 80, preferencialmente 85, mais preferencialmente 90, mais preferencialmente pelo menos 95 ou 98 % de identidade de seqüência de aminoácidos com a proteína, o fragmento ou o derivado funcional anterior de acordo com a invenção, em que a seqüência não é uma seqüência de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1, 3, 5 e 7.

Além disso, a presente invenção se refere a um polinucleotídeo que codifica uma proteína, um fragmento ou um derivado funcional anterior da presente invenção de qualquer uma das 4 novas variações de processamento.

Entende-se que um derivado funcional de uma proteína de acordo com a invenção abrange qualquer derivado de seqüência de aminoácidos e/ou químico, que possui resíduos de aminoácidos substancialmente acessíveis suficientes para o estabelecimento da mesma afinidade de ligação com um anticorpo que possui uma afinidade com a proteína original. Preferencialmente, o derivado funcional é um que possui deleções (incluindo truncamentos N-terminais ou C-terminais), adições e/ou substituições, mais preferencialmente substituições conservativas de aminoácidos.

Um fragmento ou um derivado funcional de acordo com a presente invenção possui pelo menos 10, pelo menos 20, pelo menos 30, pelo menos 40, pelo menos 50, pelo menos 75 ou pelo menos 100 aminoácidos da proteína de comprimento completo original.

Para a determinação da identidade de seqüência entre os polipeptídeos, o perito na arte pode reverter para um número de algoritmos padronizados conhecidos pelos peritos na arte. Preferencialmente, os programas de BLAST no http://www.expasy.org/tools/blast/ e no

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/Blast.cgi?CMD=Web&LAYOUT=TwoWindows&AUTO_FORMAT=Semiauto&ALIGNMENTS=250&ALIGNMENT_VIEW=Pairwise&CDD_SEARCH=on&CLIENT=web&DATABASE=nr&DESCRIPTIONS=500&ENTREZ_QUERY=%28none%29&EXPECT=10&FILTER=L&FORMAT_OBJECT=Alignment&FORMAT_TYPE=HTML&I_THRESH=0.005&MATRIX_NOME=BLOSUM62&NCBI_GI=on&PAGE=Proteins&PROGRAM=blastp&SERVICE=plain&SET_DEFAULTS.x=41&SET_DEFAULTS.y=5&SHOW_OVERVIEW=on&END_OF_HTTPGET=Yes&SHOW_LINKOUT=yes&GET_SEQUENCE=yes, mais preferencialmente com os ajustes pré-estabelecidos, são utilizados para a identificação da identidade da seqüência de aminoácidos de uma proteína, um fragmento de proteína ou um derivado de proteína da presente invenção.

Em alguns casos a presente invenção fornece ainda novos polinucleotídeos que codificam as proteínas, os fragmentos ou os derivados funcionais das mesmas da presente invenção caracterizados pelo fato de que possuem a capacidade de se hibridizarem com uma seqüência de ácido nucléico referida especificamente sob condições rigorosas. Depois dos protocolos comuns e/ou padronizados na arte anterior para a determinação da capacidade de se hibridizar com uma seqüência de ácido nucléico referida especificamente sob condições rigorosas, é preferido analisar e determinar a capacidade de se hibridizar com uma seqüência de ácido nucléico referida especificamente sob condições rigoroas através da comparação das seqüências de nucleotídeos das duas proteínas, que podem ser encontradas nos bancos de dados de genes (por exemplo, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db =nucleotide) com ferramentas de alinhamento (por exemplo, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/Blast.cgi?CMD=Web&LAYOUT=TwoWindows&AUTO_FORMAT=Semiauto&PAGE=Nucleotides&NCBI_GI=yes&FILTER=L&HITLIST_SIZE=100&SHOW_OVERVIEW=yes&AUTO_FOR

MAT=yes&SHOW_LINKOUT=yes).

Entende-se que o termo "polinucleotídeo que codifica uma proteína" como é utilizado no contexto da presente invenção inclui variações alélicas e redundâncias no código genético.

Além disso, a presente invenção fornece novas proteínas, fragmentos e derivados das mesmas, assim como nucleotídeos que codificam as mesmas de acordo com qualquer uma das reivindicações 40 até 93.

Mais especificamente a presente invenção fornece as proteínas 5 (3 x), 7, 9, 12 (6 x), 13, 15 (4 x), 16, 19-23, 25, 28 (2 x), 30, 31 (2x) que possuem uma seqüência de aminoácidos que é indicada na SEQ ID NO: correspondente (ver a Tabela 1 para a designação), fragmentos ou derivados funcionais das mesmas.

Além disso, em uma modalidade preferida a presente invenção se refere a proteínas, fragmentos ou derivados funcionais das mesmas que possuem pelo menos 70, preferencialmente 80, mais preferencialmente 90, mais preferencialmente pelo menos 95 % de identidade de seqüência de aminoácidos com proteínas 5 (3 x), 7, 9, 12 (6 x), 13, 15 (4 x), 16, 19-23, 25, 28 (2 x), 30, 31 (2x) anteriores, fragmentos ou derivados funcionais das mesmas.

Além disso, a presente invenção está direcionada aos polinucleotídeos que codificam qualquer uma das proteínas proteínas 5 (3 x), 7, 9, 12 (6 x), 13, 15 (4 x), 16, 19-23, 25, 28 (2 x), 30, 31 (2x) anteriores, fragmentos ou derivados funcionais das mesmas, mencionadas anteriormente de acordo com a presente invenção, que possuem a capacidade de se hibridizar com a seqüência de ácido nucléico correspondente (ver a Tabela 1 para a designação) que codifica a proteína completa sob condições rigorosas.

Ainda, a presente invenção abrange vetores que compreendem os polinucleotídeos que codificam as proteínas, os fragmentos e os derivados funcionais de acordo com a presente invenção assim como células hospedeiras que compreendem as ditas proteínas, fragmentos e derivados funcionais e/ou vetores da presente invenção.

Por último, mas não menos importante, um aspecto adicional da

presente invenção está direcionado aos métodos para a produção de forma recombinante de proteínas, fragmentos e derivados funcionais da presente invenção empregando polinucleotídeos, vetores e/ou células hospedeiras de acordo com a presente invenção.

A seguir são discutidas sucintamente as proteínas alvos que demonstraram sua utilidade como alvos de tumores, em particular, alvos de tumores renais vasculares de acordo com a presente invenção.

Proteína # 2

O peptídeo identificado pode ser derivado de uma ou de ambas as isoformas da proteína (Tabela 1: 2): Receptor 3 de ácidos graxos livres (O14843) e/ou suposto receptor 42 acoplado à proteína G (O15529), respectivamente.

Dentro da família A da superfamília de genes de receptores acoplados à proteína G (também classificada como família 1), há um grupo relacionado filogeneticamente de ~90 receptores que respondem a uma variedade não usualmente ampla de tipos de ligantes, considerando a similaridade relativamente próxima de suas seqüências primárias (Bockaert e Pin, Embo J, 18, 1723-9, 1999).

O receptor 3 de ácidos graxos livres foi detectado no tecido adiposo em todos os três estudos publicados sobre este receptor (Brown e outros, J. Biol. Chem., 278, 11312-9, 2003; Le Poul e outros, J. Biol. Chem., 278, 25481-9, 2003; Xiong e outros, Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, 101, 1045-50, 2004). Até agora, não é conhecido um anticorpo para a discriminação entre GPR41 e GPR42.

Uma expressão ou até mesmo uma superexpressão de qualquer uma destas proteínas em tumores não foi ainda relatada.

Proteína # 3

Família 2 de carreadores de soluto, membro 1 do transportador de glicose facilitado (SLC2A1) (=transportador do tipo 1 da glicose, eritrócito/cérebro (GLUT1)) (P11166)

A maior captação de glicose é uma das alterações metabólicas principais observadas no tecido maligno. Esta captação é mediada por prote-

ínas transportadoras de glicose (Glut), que são proteínas de membrana responsáveis pelo transporte de glicose através das membranas celulares. Estes transportadores de glicose humanos possuem uma distribuição distinta nos tecidos e contribuem para o descarte da glicose sob várias condições (Pessin e Bell, Annu Rev Physiol, 54, 911-30, 1992). Uma família de sete transportadores de glicose foi clonada. Entre estes, Glut1 (que também é chamado de família 2 de carreadores de soluto, membro 1 de transportador de glicose facilitado (SLC2A1)) é expresso em eritrócitos, na barreira sangue-cérebro, no perineuro de nervos periféricos e na placenta (Froehner e outros, J. Neurocytol., 17, 173-8, 1988; Pardridge e outros, J Biol Chem, 265, 18035-40, 1990; Pessin e Bell, Annu. Rev. Physiol., 54, 911-30, 1992; Takata e outros, Cell Tissue Res, 267, 407-12, 1992). O Glut1 foi associado com um número de tumores na arte anterior. Foi mostrado ainda através da imunohistoquímica que o Glut1 é expresso em câncer renal (Nagase e outros, J Urol, 153, 798-801, 1995; North e outros, Clin Neuropathol, 19, 131-7, 2000).

A presente invenção demonstra pela primeira vez, que o Glut1 é uma proteína facilmente acessível partindo da corrente sangüínea, indicando este marcador tumoral como sendo um alvo útil para as estratégias de direcionamento para o tumor baseadas em ligantes.

Proteína # 4

A proteína central de Versican [precursor] (13611) é uma proteoglicana de matriz extracelular grande que está presente em uma variedade de tecidos e desempenha uma função na regulação da adesão e da sobrevivência celular, da proliferação celular, da migração celular e da montagem da matriz extracelular (Wight, Curr Opin Cell Biol, 14, 617-23, 2002). Em adição, há uma evidência que a versican é superexpressa na angiogênese e nos tumores.

A presente invenção demonstra de forma surpreendente a expressão da proteína central de versican no câncer renal, indicando este marcador de tumor como sendo um alvo útil para as estratégias de direcionamento para o tumor baseadas em ligantes.

Proteína # 5

Surpreendentemente, o peptídeo SDPLKLTVK foi identificado apenas em tumor, mas não em amostras de rins normais. Este peptídeo faz parte de três registros de seqüências diferentes no banco de dados Swiss-Prot: CEACAM3 com 292 resíduos de aminoácidos (Q6UY47), molécula de adesão celular relacionada com antígeno carcinoembrionário (nome do gene: CEACAM21) com 293 resíduos de aminoácidos (Q3KPI0) e R29124_1 com 235 resíduos de aminoácidos (O75296). A existência destas proteínas foi postulada com base na análise de seqüência do DNA, mas nunca foi provada experimentalmente. As três seqüências compartilham mais de 98% de identidade com um máximo de 3 combinações erradas. Estes dados indicam que as três seqüências pertencem à mesma proteína e que as diferenças são causadas por erros de seqüenciamento ou que as seqüências correspondem a isoformas diferentes da mesma proteína.

As seqüências exibem similaridade significativa com outras proteínas da família CEACAM, um subgrupo da família da proteína carcinoembrionária Ag humana (CEA) (Beauchemin e outros, Exp Cell Res, 252, 243-9, 1999).

Embora um número de CEACAM tenha sido estudado no nível de proteína, este parece não ser o caso para as proteínas identificadas nesta invenção. A maior similaridade com uma CEACAM que foi realmente estudade no nível de proteína é com o precursor da glicoproteína biliar (CEACAM1) é apenas 44% máxima. Além disso, a seqüência de CEACAM1 não contém o peptídeo identificado.

A presente invenção identifica surpreendentemente o peptídeo SDPLKLTVK e, prova assim a existência de uma proteína com uma seqüência prevista nos registros do banco de dados Q6UY47, Q3KPI0 e O75296. Até agora, não há anticorpos disponíveis que reconheçam especificamente esta proteína.

Em adição, a presente invenção identifica o peptídeo mencionado anteriormente em tumores, mas não nos rins normais, indicando assim a dita proteína como um novo marcador superexpresso em tumores humanos, mais preferencialmente como um marcador de tumores renais humanos,

mais preferencialmente como um marcador de tumores renais humanos que são facilmente acessíveis partindo da corrente sangüínea e, assim, útil como um alvo para as aplicações de direcionamento de tumores baseadas em ligantes.

Proteína #6

Na presente invenção o peptídeo YLPFVPSR foi identificado como parte da proteína fibromodulina (Q8IV47). A fibromodulina foi primeiramente descrita como uma proteína de 59 kDa (Heinegard e outros, J Biol Chem, 261, 13866-72, 1986) que interage com os tipos I e II de colágeno (Hedbom e Heinegard, J Biol Chem, 264, 6898-905, 1989) e está presente nas fibras de colágeno na cartilagem (Hedlund e outros, Matrix Biol., 14, 227-32, 1994). Acredita-se que a fibromodulina desempenha uma função importante na formação de fibras de colágeno como é mostrado pela observação de que camundongos nulos para FM formam fibrilas de colágeno anormais nos tendões (Svensson e outros, J. Biol. Chem., 274, 9636-47, 1999). A proteína foi associada com um número de tumores.

Surpreendentemente, esta invenção revela a superexpressão da proteína fibromodulina no câncer renal, indicando assim a dita proteína como um novo marcador de tumores renais humanos, mais preferencialmente como um marcador de tumores renais humanos acessíveis partindo da corrente sangüínea e, assim, útil como um alvo para as aplicações de direcionamento de tumores baseadas em ligantes.

Proteína #7

O homólogo da peroxidasina [fragmento] (também denominado antígeno MG50 associado com melanoma) (Q92626) foi originalmente identificado através de uma abordagem de subtração de cDNA, em que os clones de cDNA foram isolados com uma sonda de cDNA de melanoma subtraída (linhagem de células de melanoma menos linhagem de células de carcinoma pulmonar) após a verificação de uma biblioteca de expressão de melanoma através da hibridização em placas *in situ* (Hutchins e outros, Cancer Res, 51, 1418-25, 1991).

Surpreendentemente, a presente invenção demonstra que o

homólogo da peroxidasina [fragmento] era somente identificado em espécime de tumor, mas não no tecido normal de rins e indica um uso desta proteína como um marcador de tumor, mais preferencialmente como um marcador de tumores renais, mais preferencialmente como um marcador de tumor facilmente acessível partindo da corrente sangüínea.

É observado que o homólogo da peroxidasina [fragmento] foi até agora postulado partindo da demonstração de certas seqüências de mRNA, mas a existência da proteína ainda não foi demonstrada na natureza.

Proteína # 8

O peptídeo MRAPGALLAR, identificado surpreendentemente apenas em tumores renais, se combina com a seqüência de proteína do provável receptor 37 acoplado à proteína G [precursor] (O15354).

O receptor órfão GPR37 acoplado à proteína G e os genes relacionados codificam uma subfamília de supostos receptores acoplados à proteína G que são altamente expressos no sistema nervoso central de mamíferos.

Toyota e colaboradores descobriram que GPR37 é um dos genes que exibem hipermetilação de regiões ricas e CpG associadas com o promotor, chamadas de ilhas CpG, na leucemia mielóide aguda (AML) (Toyota e outros, Blood, 97, 2823-9, 2001). Tal hipermetilação pode resultar no silenciamento gênico que é clonalmente propagado através da mitose pela ação das enzimas DNA-metiltransferase. Tal silenciamento associado com a metilação desempenha uma função patológica no silenciamento de genes supressores de tumores na neoplasia.

Surpreendentemente, a presente invenção identifica o GPR37 no tumor, mas não nos rins normais e demonstra uma superexpressão desta proteína nos tumores, indicando assim esta proteína como um novo marcador superexpresso em tumores humanos, mais preferencialmente como um marcador de tumores renais humanos, mais preferencialmente como um marcador de tumores renais humanos facilmente acessível partindo da corrente sangüínea e, assim, útil como um alvo para as aplicações de direcionamento de tumor baseadas em ligantes.

Proteína #9

A existência da proteína sidekick-1 [precursor] (Q8TEN9) foi postulada com base no seqüenciamento de cDNAs de comprimento completo (Nagase, T e outros, Kazusa DNA Research Institute, submissão direta ao banco de dados do NCBI), mas nunca provada experimentalmente.

Surpreendentemente, foi demonstrado que tal proteína existe (através da identificação do peptídeo AELTDLK, que é específico para esta proteína) e que é superexpressa nas e/ou em torno das estruturas de neovasculatura de tumores, possibilitando assim aplicações biomédicas de direcionamento vascular.

Proteína # 10

Foi mostrado que a proteína do canal de cálcio dependente de voltagem-Alpha1A é mutada em uma doença chamada ataxia espinocerebelar do tipo 6 (SCA6), que é uma doença neurodegenerativa autossômica dominante (Toru, S e outros, J. Biol. Chem. 275, 10893-8, 2000). Até agora, nenhum dado em relação à expressão em tecido normal ou em tecido tumoral está disponível.

Surpreendentemente, através da identificação do peptídeo tríptico RGALVGAPR a presente invenção demonstra a superexpressão nas e/ou em torno das estruturas de neovasculatura tumorais, indicando assim aplicações biomédicas de direcionamento vascular.

Proteína # 11

A proteína EMILIN2 [fragmento] (Proteína 2 localizada na interfase de microfibrila da elastina, Q8N5L1) é uma glicoproteína associada a fibras elásticas. A expressão do mRNA da proteína EMILIN2 foi mostrada pelo grupo de Colombatti (Doliana, R e outros, J Biol Chem. 276, 12003-11, 2001). A proteína possui um padrão de expressão restrito à medula espinhal, aos leucócitos periféricos, aos pulmões, à placenta e ao coração fetal. Em adição, o grupo apresentou uma imunohistoquímica de células de leiomiossarcoma humano exibindo a co-localização parcial de EMILIN1 e EMILIN2. O grupo de Forrest (Amma, LL e outros, Mol Cell Neurosci. 23, 460-72, 2003) confirmou com uma análise de northern blot o padrão de expressão

restrito da proteína EMILIN2 ao coração, aos pulmões e à cóclea.

Através da identificação do peptídeo RGALVGAPR triptico específico à proteína a superexpressão na e/ou em torno das estruturas de neovasculatura de tumores foi demonstrada de forma surpreendente, indicando assim as aplicações biomédicas de direcionamento vascular.

Proteína # 12

A proteína 8 da região crítica da síndrome de Down (também denominada proteína 1 associada a melanoma maligno) (Q96T75) possui 6 isoformas de processamento diferentes. O peptídeo tríptico LFMPRPK é específico para 5 destas 6 isoformas de processamento (ver a tabela 1).

Surpreendentemente, a superexpressão de uma ou mais das 5 isoformas de processamento Q96T75, Q6EXA9, Q684H4, Q96T75-2 e Q96T75-3 da proteína 8 da região crítica da síndrome de Down (da qual no total 6 isoformas são publicadas), na e/ou em torno das estruturas de neovasculatura de tumores foi demonstrada, indicando assim aplicações biomédicas de direcionamento vascular.

Proteína # 13

A proteína do provável receptor 113 acoplado à proteína G [precursor] (Q8IZF5) foi identificada no curso de um estudo de BLAST em grande escala focalizado nos novos receptores acoplados à proteína G humana (Fredriksson, R e outros, FEBS Lett. 531, 407-14, 2002).

Surpreendentemente, esta invenção identifica o provável receptor 113 acoplado à proteína G [precursor] em tumores. Através da identificação do peptídeo trípico NKISYFR específico à proteína, a superexpressão na e/ou em torno das estruturas de neovasculatura de tumores foi demonstrada, indicando assim aplicações biomédicas de direcionamento vascular.

Proteínas # 14

Os registros nos bancos de dados de proteínas anexina A4 (P09525) e proteína ANXA4 [fragmento] (Q6LES2) possuem a mesma seqüência de aminoácidos exceto para os primeiros 2 aminoácidos de Q6LES2. Assim, a diferença entre dois registros de bancos de dados pode ser uma conseqüência de um erro no seqüenciamento ou existem duas iso-

formas desta proteína. Zimmermann e outros (Zimmermann, U e outros, Cancer Lett. 209, 111-8, 2004) mostraram em seu artigo em relação a carcinoma de células renais de células claras que nas células normais a anexina A4 fica concentrada em torno do núcleo, enquanto a proteína fica localizada na membrana basolateral nas células tumorais. Isto sugere que a distribuição subcelular da anexina IV se correlaciona com a natureza da ligação da célula em sua vizinhança. Estes resultados indicam a possibilidade de que a anexina IV desempenha uma função importante na diversificação morfológica e na disseminação do carcinoma de células renais de células claras.

Surpreendentemente, a presente invenção demonstra a superexpressão nas e/ou em torno das estruturas de neovasculatura de tumores através da identificação do peptídeo tríptico ISQTYQQQYGR específico à proteína, indicando assim as aplicações biomédicas de direcionamento vascular.

Proteína # 15 (4 x)

O similar 1 à uromodulina [precursor] (também denominado olfactorina) (Q5DID0, Q5DID0-2, Q5DID0-3 e Q5DID0-3) foi identificado como uma nova proteína ligada à membrana expressa especificamente por neurônios sonsoriais olfativos e vomeronasais (Di Schiavi, E. e outros, Eur. J. Neurosci. 21, 3291-300, 2005). O grupo transfectou células HEK com a olfactorina fundida com uma marcação flag e identificou esta proteína de fusão com um anticorpo antiflag.

Surpreendentemente, a presente invenção demonstra a superexpressão na e/ou em torno das estruturas de neovasculatura de tumores através da identificação do peptídeo trípico IVNHNLTEKLLNR específico à proteína, indicando assim as aplicações biomédicas de direcionamento vascular. Na arte anterior, a proteína olfactorina é também conhecida como proteína similar à uromodulina, também possuindo quatro isoformas de processamento diferentes (ver a tabela 1).

Proteína # 16

Foi demonstrado que a proteína do membro 2 da classe F do receptor de eliminação [precursor] (Q96GP6) é expressa no camundongo

durante a embriogênese no folículo capilar, no epitélio da pele e nasal assim como nos epitélios da língua e oral, no osso das costelas sofrendo ossificação e na região medular do timo (Hwang, M e outros, Gene Expr Patterns. 5, 801-8, 2005).

Surpreendentemente, a superexpressão na e/ou em torno das estruturas de neovasculatura de tumores foi demonstrada através da identificação do peptídeo tríptico GAGPARRR específico à proteína, indicando assim as aplicações biomédicas de direcionamento vascular.

Proteína # 17

A proteína 2 contendo o domínio sushi [precursor] (Q9UGT4) foi identificada de forma não ambígua através de 2D-PAGE e espectrometira de massa MALDI pelo grupo de Lubec (Lubec, G. e outros, J. Chem. Neuroanat. 26, 171-8, 2003) na linhagem de células neuronais corticais humanas HCN-2.

Surpreendentemente, a superexpressão na e/ou em torno das estruturas de neovasculatura de tumores foi demonstrada através da identificação do peptídeo tríptico VAHQLHQR específico à proteína, indicando assim aplicações biomédicas de direcionamento vascular.

Proteína # 18

A proteína Tumor, controlada na tradução 1 (TCTP) também é conhecida durante mais de 20 anos. Na revisão de Bommer e Thiele (Int. J. Biochem. Cell Biol. 36, 379-85, 2004) a importância de TCTP para o crescimento celular e sua atividade antiapoptótica são evidenciadas.

Surpreendentemente, a superexpressão na e/ou em torno das estruturas de neovasculatura de tumores foi demonstrada através da identificação do peptídeo trípico KWVKINNVK específico à proteína, indicando assim aplicações biomédicas de direcionamento vascular.

Proteína # 19

A existência do suposto receptor acoplado à proteína G (Q8TDU0) foi postulada com base nas buscas de homologia de seqüências no genoma humano (Takeda, S e outros, FEBS Lett. 520, 97-101, 2002), mas nunca foi provada experimentalmente.

A presente invenção demonstra de forma surpreendente que tal proteína exite realmente (através da identificação do peptídeo LSVVEAPCR, que é específico para esta proteína) e mostra ainda que é superexpressa nas e/ou em torno das estruturas de neovasculatura de tumores, indicando assim aplicações biomédicas de direcionamento vascular.

Proteína # 20

A existência da proteína hipotética DKFZp686K0275 (Q7Z3A1) foi postulada com base no seqüenciamento de cDNAs de comprimento completo (Wiemann, S e outros, Molecular Genome Analysis, German Cancer Research Center (DKFZ), submissão direta à homepage do NCBI), mas nunca foi provada experimentalmente.

A presente invenção demonstra de forma surpreendente que tal proteína existe realmente (através da identificação do peptídeo AGQGFGLR, que é específico para esta proteína) e demonstra ainda que é superexpressa nas e/ou em torno das estruturas de neovasculatura de tumores, indicando assim aplicações biomédicas de direcionamento vascular.

Proteína # 21

A existência da proteína transmembrana TMEM55A (Q8N4L2) foi postulada com base no seqüenciamento de cDNAs de comprimento completo (Strausberg, RL. e outros, Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 99, 16899-903, 2002), mas nunca foi provada experimentalmente.

A presente invenção demonstra de forma surpreendente que tal existe realmente (através da identificação do peptídeo KISSVGSALPR, que é específico para esta proteína) e demonstra ainda que é superexpressa nas e/ou em torno das estruturas de neovasculatura de tumores, indicando assim aplicações biomédicas de direcionamento vascular.

Proteína # 22

A existência da proteína hipotética (Q8WYY4) foi postulada com base no seqüenciamento de cDNAs de comprimento completo (Gu, JR. e outros, National Laboratory For Oncogenes & Related Genes, Shanghai Cancer Institute, submissão direta à homepage do NCBI), mas nunca foi provada experimentalmente.

A presente invenção demonstra de forma surpreendente que tal proteína existe realmente (através da identificação do peptídeo VLTAMVGK, que é específico para esta proteína), demonstra ainda que é superexpressa nas e/ou em torno das estruturas de neovasculatura de tumores, indicando assim aplicações biomédicas de direcionamento vascular.

Proteína # 23

A existência da família com similaridade de seqüência 116, membro A (Q8IWF6) foi postulada com base no seqüenciamento de cDNAs de comprimento completo (Strausberg, RL. e outros, Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 99, 16899-903, 2002), mas nunca foi provada experimentalmente.

A presente invenção demonstra de forma surpreendente que tal proteína existe realmente (através da identificação do peptídeo GPAGLGPGSR, que é específico para esta proteína) e demonstra ainda que é superexpressa nas e/ou em torno das estruturas de neovasculatura de tumores, indicando assim aplicações biomédicas de direcionamento vascular.

Proteína # 24

Foi demonstrado que a proteína C6orf66 (Q9P032) da proteína UPF0260, que é também conhecida como HRPAP20 (proteína de 20 kDa associada com a proliferação regulada por hormônio) possui uma maior proliferação na ausência de estímulo hormonal e a sobrevivência aumentava na ausência de soro em células MCF-7 (carcinoma de mama humano) transfectadas de forma estável. Karp e outros (Karp, CM e outros, Cancer Res. 64, 1016-25, 2004) concluem que a HRPAP20 é uma fosfoproteína que é necessária para a proliferação e para a sobrevivência de células tumorais dependentes de hormônio.

A presente invenção demonstra pela primeira vez a superexpressão da proteína (através da identificação do peptídeo tríptico MGALVIR específico à proteína) em um tumor humano e mais preferencialmente em estruturas de neovasculatura de tumores humanos, indicando assim aplicações biomédicas de direcionamento vascular.

Proteína # 25

A existência da proteína CDNA FLJ45811 fis, clone

NT2RP7014778 (Q6ZS59) foi postulada com base no seqüenciamento de cDNAs de comprimento completo (Isogai, T e outros, NEDO human cDNA sequencing project, sumissão direta à homepage do NCBI), mas nunca foi provada experimentalmente.

A presente invenção demonstra de forma surpreendente que tal proteína existe realmente (através da identificação do peptídeo QFWLGGVAR, que é específico para esta proteína) e demonstra ainda que é superexpressa nas e/ou em torno das estruturas de neovasculatura de tumores, indicando assim aplicações biomédicas de direcionamento vascular.

Proteínas # 26 & 27

O peptídeo identificado (EAFEAASR) não permite a distinção entre as duas proteínas hipotéticas DKFZp779O1248 (Q6AHZ8) e beta-ureidopropionase (Q9UBR1). A homepage do RZPD (http://www.rzpd.de) liga a proteína hipotética DKFZp779O1248 com a beta-ureidopropionase. A beta-ureidopropionase é uma proteína cuja eficiência leva a erros inatos da via de degradação de pirimidina (van Kuilenburg, AB e outros, Hum Mol Genet. 13, 2793-801, 2004). Não há dados publicados que implicam a beta-ureidopropionase e câncer. Surpreendentemente, a presente invenção demonstra a superexpressão nas e/ou em torno das estruturas de neovasculatura de tumores, indicando assim aplicações biomédicas de direcionamento vascular.

Proteína # 28

A existência da proteína hipotética DKFZp434F1919 (Q9GZU6) e sua isoforma MDS011 (Q9GZT6) (as duas proteínas possuem 99,6% de identidade de seqüência e aminoácidos) foi postulada com base no seqüenciamento de cDNAs de comprimento completo (Ota, T e outros, *Nature Genetics* 36, 40 – 45, 2004), mas nunca foi provada experimentalmente.

A presente invenção demonstra de forma surpreendente que tal proteína existe realmente (através da identificação do peptídeo IDAEIASLK, que é específico para esta proteína) e demonstra ainda que é superexpressa nas e/ou em torno das estruturas de neovasculatura de tumores, indicando assim aplicações biomédicas de direcionamento vascular.

Proteína # 29

A expressão da proteína rica em cisteína com a proteína 2 com domínio similar a EGF [precursor] (seis isoformas, ver a tabela 1) foi estudade para tecidos humanos normais diferentes (northern blot) e cérebro (imunohistoquímica) (Ortiz, JA e outros, J Neurochem. 95, 1585-96, 2005), mas nenhum dado em relação a tecido tumoral está disponível.

Surpreendentemente, a presente invenção demonstra a superexpressão nas e/ou em torno das estruturas de neovasculatura de tumores, indicando assim aplicações biomédicas de direcionamento vascular.

Proteína # 30

A existência da proteína KIAA0100 da família UPF0378 [precursor] (Q5H9T4) foi postulada com base no seqüenciamento de cDNAs (Ottenwaelder, B. e outros, The German cDNA Consortium, submissão direta ao banco de dados do NCBI), mas nunca foi provada experimentalmente.

A presente invenção demonstra de forma surpreendente que tal proteína existe realmente (através da identificação do peptídeo KLQAELK, que é específico para esta proteína) e demonstra ainda que é superexpressa nas e/ou em torno das estruturas de neovasculatura de tumores, indicando assim aplicações biomédicas de direcionamento vascular.

Proteína # 31

Na presente invenção o peptídeo SPILAEVK foi identificado como parte da proteína membro 1 da subfamília H do canal com abertura por voltagem de potássio (O95259). Há duas isoformas desta proteína, das quais ambas contêm este peptídeo (O95259 & O95259-2 (hEAG)).

Pardo e colegas (Pardo e outros, EMBO J., 18, 5540-5547, 1999) mostraram que a inibição da expressão desta proteína causa uma redução significativa da proliferação celular. Mostraram a expressão de KCNH1 nas células tumorais da mama e do cérebro. Em adição, a expressão foi detectada através da imunohistoquímica no câncer de cérvix (Farias e outros, Cancer Res., 64, 6996-7001, 2004).

Surpreendentemente, esta invenção revela a superexpressão da proteína membro 1 da subfamília H do canal com abertura por voltagem de

potássio em câncer renal, indicando assim a dita proteína como um novo marcador de tumor renal humano, mais preferencialmente como um marcador de tumor renal humano facilmente acessível partindo da corrente sangüínea e, assim, útil como um alvo para aplicações de direcionamento de tumores com base em ligantes.

Breve descrição das figuras

A **Fig. 1. (A)** é uma representação esquemática do procedimento de perfusão renal *ex vivo* empregado para a identificação de marcadores de tumor na vasculatura renal. Dentro do período de dois minutos após a nefrectomia, o rim que porta tumor sofre perfusão com um derivado de éster reativo de biotina, extraindo assim por lavagem componentes do sangue e proteínas acessíveis por biotilinação. Os espécimes de tecidos biotinilados podem ser cortados, processados separadamente para a purificação das proteínas biotiniladas, fornecendo peptídeos trípticos que são separados por nano-HPLC e analisados através da espectrometria por tempo de vôo em tandem de ionização com desorção a laser auxiliada por matriz (MALDI-TOF/TOF). **(B)** Rim que porta tumor, cortado na metade, após perfusão *ex vivo*. As estruturas biotiniladas nas seções de tecidos são detectadas na parte do tumor **(C)** e na parte do rim normal **(D)** utilizando protocolos de coloração à base de avidina-peroxidase de raiz forte. As estruturas vasculares são preferencialmente biotiniladas na massa neoplásica.

A **Fig. 2** mostra a validação do alvo através da análise de PCR semi-quantititativa de bibliotecas de cDNA [carcinoma de células claras, faixa 1; carcinoma de células granulares, faixa 2; carcinoma de células transicionais, faixa 3; rim fetal normal, faixa 4; rim adulto normal, faixa lane 5]. (*) Ao contrário de outras proteínas, a confiança da distribuição de CEACAM3 com o software MASCOT era menor que 95% para o íon do melhor peptídeo e não é desambigua mesmo após a inspeção visual dos espectros de MS-MS.

A **Fig. 3** é o resutlado da análise imunohistoquímica de seções de rins normais e de tumor com anticorpos específicos para a periostina **(A)** e versican **(B)**. A coloração com anticorpo antiperiostina exibia uma colora-

ção de fundo pequena nas amostras de rins normais, mas revelou uma superexpressão forte em 8 dos 8 tumores investigados. A versican foi fortemente superexpressa em 6 dos 8 tumores, mas não corava rins normais e outros tecidos normais. As reações de coloração estavam ausentes nos experimentos de controle negativo, omitindo os anticorpos primários. Barras de escala = XXX.

A **Fig. 4 (A)** mostra o alinhamento de seqüências de proteínas das várias isoformas de periostina limitadas à região carbóxi-terminal da proteína onde o processamento alternativo ocorre.

A **Fig. 4 (B)** é uma representação gráfica das diferentes combinações de éxons que correspondem às regiões mostradas no Painel A. As isoformas identificadas neste estudo são nomeadas de « A » até « E ». O retângulo azul pálido corresponde ao peptídeo EIPVTVYKPIIKK específico à isoforma que foi identificado (ver a Fig. 5).

Fig. 5 Identificação dos peptídeos específicos às isoformas da periostina. (**A**) Espectro de MALDI-TOF de uma fração de HPLC contendo um peptídeo com uma proporção de massa em relação à carga de 1527,98. (**B**) A seqüência deste peptídeo (EIPVTVYKPIIKK) foi determinada por MALDI-TOF/TOF. Na tabela de íons de fragmentos peptídicos teóricos (**C**) e de (**D**) íons de fragmentos internos, os íons identificados estão marcados em negrito. O peptídeo EIPVTVYKPIIKK (retângulo azul pálido na Figura S1, painel B) abrange a junção entre dois éxons que estão presentes apenas nas isoformas Q15063-2 e « B ».

Fig. 6. (A) Análise de eletroforese em gel de poliacrilamida gel (SDS-PAGE) do fragmento recombinante purificado (47 kDa) da periostina que foi utilizado como antígeno nas seleções de exibição por fago de anticorpos. **(B)** Representação gráfica dos resultados de ELISA com clones de scFv selecionados após 2 rodadas de separação contra FAS2-FAS4 ou FAS4. Os sinais de ELISA positivos exibem afinidade de ligação do clone de anticorpo particular com o antígeno. Os melhores clones foram selecionados para caracterização adicional. **(C)** Representação gráfica dos resultados da seleção de ELISA após a primeira rodada de maturação de afinidade do clo-

ne C2 contra FAS2-FAS4.

Fig. 7. Coloração imunohistoquímica nas seções de tecidos de um tumor renal humano. **(A)** A coloração com o anticorpo scFv monoclonal humano selecionado (clone C2) contra os domínios de periostina FAS2-FAS4 mostrou forte coloração positiva de estruturas extracelulares principalmente ao redor de vasos sangüíneos do tumor (as setas brancas apontam para a coloração positiva ao redor de um vaso sangüíneo do tumor). **(B)** Um controle negativo utilizando o mesmo protocolo de coloração, mas omitindo o scFv resultou em coloração não específica.

Fig. 8. Detecção imunohistoquímica da periostina em vários pacientes com carcinoma renal de células claras. A coloração imunohistoquímica revelou uma superexpressão forte da periostina em 8/8 tumores investigados. As setas pretas apontam para áreas selecionadas com coloração positiva. Barras de escala, 100 µm.

Fig. 9. Detecção imunohistoquímica de versican em vários pacientes com carcinoma renal de células claras. A coloração imunohistoquímica revelou uma superexpressão forte de versican em 6/8 tumores investigados. A coloração fica localizada na matriz extracelular, também ao redor dos vasos sangüíneos do tumor. As setas pretas apontam para áreas selecionadas com coloração positiva. Barras de escala, 25 µm.

Fig. 10. Análise de eletroforese em gel de poliacrilamida (SDS-PAGE) do fragmento recombinante purificado (26 kDa) de CEACAM3.

Fig. 11. Análise de eletroforese em gel de poliacrilamida (SDS-PAGE) do fragmento recombinante purificado (27 kDa) de fibromodulina.

Fig. 12. (A) Análise de eletroforese em gel de poliacrilamida (SDS-PAGE) do fragmento recombinante purificado (12 kDa) do antígeno MG50 associado com melanoma que foi utilizado nas seleções com exibição por fago de anticorpos. **(B)** Representação gráfica dos resultados de ELISA com clones de scFv selecionados após 3 rodadas de separação contra o fragmento do antígeno MG50 associado com melanoma. Os sinais positivos de ELISA mostram afinidade de ligação do clone do anticorpo particular com o antígeno. Os melhores clones foram selecionados para caracterização adi-

cional.

Fig. 13. Coloração imunohistoquímica nas seções de tecidos de um tumor renal humano. **(A)** A coloração com o anticorpo scFv monoclonal humano selecionado (clone F6) contra o fragmento dos domínios do antígeno MG50 associado com melanoma mostrou forte coloração positiva principalmente ao redor dos vasos sangüíneos do tumor (as setas pretas apontam para alguns dos pontos de coloração positiva ao redor dos vasos sangüíneos do tumor). **(B)** Um controle negativo utilizando o mesmo protocolo de coloração, mas omitindo o scFv resultou em coloração não específica.

Fig. 14. (A) Análise de eletroforese em gel de poliacrilamida (SDS-PAGE) do fragmento recombinante purificado (24 kDa) da Proteína sidekick-1 que foi utilizado como antígeno nas seleções com exibição por fago do anticorpo. **(B)** Representação gráfica dos resultados de ELISA com clones de scFv selecionados após 3 rodadas de separação contra o fragmento da Proteína sidekick-1. Os sinais positivos de ELISA mostram a afinidade de ligação do clone do anticorpo particular com o antígeno. Os melhores clones foram selecionados para caracterização adicional.

Fig. 15. (A) Análise de eletroforese em gel de poliacrilamida (SDS-PAGE) do fragmento recombinante purificado (37 kDa) da proteína ANXA4 que foi utilizada como antígeno nas seleções com exibição por fago dos anticorpos. **(B)** Representação gráfica dos resultados de ELISA com clones de scFv selecionados após 2 rodadas de separação contra a proteína ANXA4 recombinante. Os sinais positivos de ELISA mostram a afinidade de ligação do clone do anticorpo particular com o antígeno. Os melhores clones foram selecionados para caracterização adicional.

Fig. 16. Coloração imunohistoquímica nas seções de tecidos de um tumor renal humano. **(A)** A coloração com o anticorpo scFv monoclonal humano selecionado (clone E11) contra a proteína ANXA4 recombinante mostrou forte coloração positiva de células tumorais, incluindo aquelas ao redor dos vasos sangüíneos do tumor (as setas brancas apontam alguns dos pontos com coloração positiva; na verdade, a maior parte do tecido é positiva). **(B)** Um controle negativo utilizando o mesmo protocolo de coloração,

mas omitindo o scFv resultou apenas em algumas áreas com coloração fraca. Barras de escala, 100 µm.

Fig. 17. Análise de eletroforese em gel de poliacrilamida (SDS-PAGE) do fragmento recombinante purificado (27 kDa) da proteína KIA-A0100 da família UPF0378.

Fig. 18. (A) Representação esquemática do membro 1 da subfamília H do canal com abertura por voltagem de potássio. O peptídeo utilizado como antígeno nas seleções com exibição por fago correspondia à segunda alça extracelular desta proteína de membrana (ver a seta vermelha). **(B)** Representação gráfica dos resultados da seleção de ELISA após a primeira rodada de maturação da afinidade do clone H9 contra o peptídeo do membro 1 da subfamília H do canal com abertura por voltagem de potássio. Os sinais positivos de ELISA mostram a afinidade de ligação do clone do anticorpo particular com o antígeno.

Fig. 19. Coloração imunohistoquímica nas seções de tecidos de tumores humanos. A coloração com o anticorpo scFv monoclonal humano selecionado (clone H9) contra o membro 1 da subfamília H do canal com abertura por voltagem de potássio mostrou forte coloração positiva de membranas de células tumorais na seção de tecido de tumores renais humanos **(A)** e de tumores pulmonares humanos **(C)** (as setas pretas apontam para a coloração positiva de membranas celulares). Os controles negativos utilizando o mesmo protocolo, mas omitindo o scFv resultaram em coloração não específica tanto no tecido tumoral renal **(B)** quanto no tecido tumoral pulmonar **(D)**.

Fig. 20. Experimentos de FACS com células HeLa. O tratamento das células com scFv(H9) selecionadas contra o membro 1 da subfamília H do canal com abertura por voltagem de potássio como o anticorpo primário, anti-c-myc de camundongo (clone 9E10) como o secundário e Ig anticamundongo marcado com FITC como o anticorpo terciário revelou uma alteração no FACS (painel esquerdo) comparado com células tratadas com o mesmo procedimento omitindo apenas o scFv (painel direito), indicando uma ligação bem sucedida do scFv(H9) com as células HeLa.

Fig. 21. Experimento de imunocitoquímica com células HeLa. A coloração de células HeLa cultivadas com o anticorpo scFv monoclonal humano selecionado (clone H9) contra o membro 1 da subfamília H do canal com abertura por voltagem de potássio mostrou forte coloração positiva de membranas de células tumorais **(A)** (a seta branca aponta para a coloração positiva de membranas celulares). Os controles negativos utilizando o mesmo protocolo de coloração, mas omitindo o scFv resultaram em coloração não específica **(B)**.

Os exemplos a seguir são fornecidos para ilustrar melhor a presente invenção em mais detalhes. Não devem ser interpretados como limitantes do âmbito das reivindicações de forma alguma.

No relatório descritivo e nas reivindicações em anexo, sem ser nos exemplos operacionais ou quando indicado de outra maneira, todos os números que expressam quantidades de ingredientes, codições de reação, porcentagem de identidade, números de aminoácidos, números de nucleotídeos etc. devem ser entendidos como sendo modificados em todos os casos através do termo "aproximadamente". Além disso, todas as faixas numéricas citadas aqui devem ser entendidas como abrangendo especificamente todas as subfaixas concebíveis das mesmas.

O Exemplo 1 abaixo demonstra a superexpressão das proteínas marcadoras identificadas de acordo com a invenção em estruturas neovasculares, em particular, sua superexpressão em tumores, mais especificamente em tumores renais.

Além disso, os exemplos 2 até 10 abaixo demonstram a produção recombinante de proteínas marcadoras vasculares selecionadas (ou fragmentos das mesmas) da presente invenção e sua utilidade como antígenos para a produção de anticorpos contra estas proteínas marcadoras vasculares. Tais anticorpos (ou outros ligantes com a mesma afinidade seletiva) são úteis para as caracterizações adicionais e as aplicações biomédicas destas proteínas marcadoras. Além disso, alguns dos exemplos provam a utilidade prática das proteínas marcadoras selecionadas da presente invenção para a identificação de estruturas neovasculares, em particular, estrutu-

ras neovasculares em tumores.

Exemplos

Exemplo 1

Introdução

Uma abordagem proteômica química baseada na perfusão *ex vivo* e na biotinilação de estruturas acessíveis dentro de rins humanos ressecados cirurgicamente foi utilizada para ganhar informação em relação a antígenos acessíveis e abundantes que são superexpressos no câncer humano. As proteínas biotiniladas foram purificadas em resina de estreptavidina e identificadas utilizando metodologias espectrométricas de massa, revelando 637 proteínas, das quais 184 foram observadas somente em espécimes de tumor e 223 somente em partes de rins. Trinta dos antígenos associados com tumor acessíveis identificados com esta metodologia são alvos adequados para terapias anticâncer baseadas em anticorpo.

O método específico utilizado para a identificação de antígenos acessíveis em órgãos normais e em tumores se baseia na perfusão terminal de camundongos que portam tumores com derivados de éster reativo de biotina que foi recentemente publicada pelos presentes inventores (Rybak e outros 2005 *supra*). Esta metodologia permite a biotinilação eficiente de proteínas acessíveis sobre na membrana de células endoteliais e sobre outras estruturas (por exemplo, componentes da matriz extracelular) que são facilmente acessíveis partindo da corrente sangüínea. A purificação de proteínas biotiniladas de lisados de órgãos na resina de estreptavidina, seguida por uma análise proteômica comparativa baseada na espectrometria de massa, permitiu a identificação de centenas de proteínas acessíveis, das quais foi observado que algumas são expressas de forma diferencial em órgãos e em tumores.

O procedimento de biotinilação anterior foi aplicado na perfusão *ex vivo* de três rins ressecados cirurgicamente de pacientes com carcinoma de células renais (Fig. 1 e Tabela 2). Este procedimento durou 7-9 minutos e permitiu a marcação eficiente e seletiva de estruturas vasculares nas partes tumorais (Fig. 1C), enquanto as estruturas tanto vasculares quanto tubulares

eram marcadas nas partes de rins normais (Fig. 1D).

Após a biotinilação e a extinção do excesso do reagente de biotinilação com uma solução contendo amina primária (Tris), os espécimes foram cortados, homogeneizados na presença de SDS e carregados sobre resina de estreptavidina, enriquecendo assim em relação às proteínas biotiniladas. Uma digestão proteolítica subseqüente, seguida por uma separação de peptídeos por nanoHPLC e análise espectrométrica de massa por MALDI-TOF/TOF permitiu a identificação de um total de 637 proteínas em todos os espécimes.

Como esperado, as proteínas abundantes observadas em espécimes tanto normais quanto neoplásicos incluíam componentes da matriz extracelular, tais como colágenos, laminina, perlecan, lumican, vitronectina, fibronectina e tenascina. As proteínas encontradas exclusivamente nas partes de rins normais incluíam a caderina 16 específica ao rim, vários transportadores, a apolipoproteína E e a uromodulina. Um número de proteínas foi encontrado especificamente nos espécimes de tumor. Algumas destas foram previamente relatadas como sendo superexpressas em certas estruturas neoplásicas [por exemplo, anidrase carbônica IX, TEM4, homólogo de Peroxidasina [fragmento], proteína 8 da região crítica da síndrome de Down, integrina alfa-1, ectonucleotídeo pirofosfatase/-fosfodiesterase 3]. Apenas uma parte dos antígenos de tumor identificados nesta análise (por exemplo, receptor da netrina DCC, família 2 de carreadores de soluto, membro 1 de transportador de glicose facilitado, molécula 1 de adesão de células neurais) foi até agora relatada no "Human Protein Atlas": uma iniciativa ao longo de todo o genoma para a caracterização de padrões de expressão de proteínas em tecidos normais e no câncer.

Uma vez que a detecção de uma proteína nos espécimes de tumor poderia em princípio refletir não somente um padrão de expressão preferencial, mas também uma capacidade de acesso diferencial ao reagente de biotinilação, os candidatos a proteínas selecionados foram caracterizados tanto através da imunohistoquímica quanto através da análise da PCR de bibliotecas de cDNA. A periostina era o antígeno associado a tumor mais

abundante nesta análise e representa um marcador particularmente interessante, tendo sido descoberto que era regulado para mais em tumores ovarianos epiteliais, câncer de mama, na periferia de carcinomas pulmonares e em cânceres colorretais e suas metástases no fígado. Foi relatada a existência de cinco isoformas de processamento diferentes da periostina em seres humanos, mas as seqüências de apenas três isoformas estão publicadas (Swiss-Prot/TrEMBL e NCBI Protein). Entretanto, as seqüências de seis isoformas foram identificadas na análise da PCR de bibliotecas de cDNA, com abundância relativa diferente nos rins normais, fetais e tumorais (Fig. 2 e Fig. 4). Uma análise imunohistoquímica de rins normais e de espécimes de carcinoma de células claras revelou uma superexpressão notável da periostina nos tumores, com um padrão de coloração vascular e de estroma proeminente (Fig. 3). Similarmente, foi observado que a versican era mais abundante em espécimes fetais e tumorais, tanto através da PCR (Fig. 2) quanto através de análises imunohistoquímicas (Fig. 3).

Foi descoberto que alguns dos supostos antígenos associados a tumores estavam presentes também em bibliotecas de cDNA de rins normais (Fig. 2), incluindo fibulinas, o candidato 3 a supressor de tumor (proteína N33) e a proteína hipotética DKFZp686K0275 [fragmento] (Fig. 2). Em contraste, um número de marcadores interessantes forneceram bandas de PCR substancialmente mais fortes em espécimes fetais e tumorais incluindo anidrase carbônica IX, TEM-4, homólogo de Peroxidasina [fragmento], integrina alfa-1, trombospondina 2, suposto receptor 42 acoplado à proteína G, agrecana, provável receptor 37 acoplado à proteína G [precursor], fibromodulina, família 2 de carreadores de soluto, membro 1 de transportador de glicose facilitado e Proteína sidekick-1 [precursor] (Fig. 2).

Dentre as 637 proteínas identificadas nesta análise, aproximadamente 20% correspondiam a proteínas intracelulares. Embora algumas proteínas mais abundantes (por exemplo, actina, tubulina, queratina, histonas) pudessem ser recuperadas através da capacidade de se ligar à resina de estreptavidina ou como uma conseqüência de estruturas necróticas biotiniladas *ex vivo*, foi relatado que algunas proteínas intracelulares se tornam

acessíveis na superfície de células endoteliais em proliferação.

Materiais e Métodos

Pacientes

Este estudo foi iniciado após a aprovação pelo comitê de ética do University Hospital of Liège (Bélgica). Os critérios adotados para a seleção dos pacientes eram como a seguir: 1) diagnóstico de um tumor altamente compatível com um carcinoma de células claras dos rins, que é avaliado através de ultrassom de rotina e varredura por TC do abdômen; 2) uma indicação terapêutica para uma nefrectomia total; 3) um tamanho e uma localização de tumor que permitiam distinguir claramente partes saudáveis dos rins que seriam utilizadas como controles normais. Os procedimentos imunohistoquímicos compatíveis com a detecção de proteínas específicas sem interferência da biotina eram adotados para a análise histopatológica de diagnóstico. O consentimento informado do paciente foi obtido e a sorologia em relação à negatividade ao HIV e às Hepatites A, B e foi realizada. Para a informação específica em relação aos pacientes, ver a Tabela S1.

Perfusão vascular *ex vivo*

A cirurgia foi realizada de acordo com um procedimento padronizado, que inclui a ligação e a seção de artéria, veia renal e ureter e a nefrectomia subseqüente. A artéria renal portava uma sutura mais longa para a identificação imediata na etapa de perfusão. Dentro de 2 min após a nefrectomia, a artéria renal foi canulada, a veia renal foi aberta (através da remoção da sutura) para permitir o fluxo do perfusado e a perfusão ao longo da artéria renal foi iniciada. Os rins sofreram primeiramente perfusão 7-9 min com 500 mL de uma solução a 1 mg/mL de sulfo-NHS-LC-biotina em PBS, lavando os componentes do sangue e marcando estruturas contendo amina primária acessíveis com biotina. Imediatamente depois disso, uma segunda etapa de perfusão com 450 mL de PBS contendo uma solução a 50 mM da amina primária Tris-(hidroximetil)-aminometano (Tris) foi realizada durante 8-9 min para extinguir o reagente de biotinilação que não reagiu. Todas as soluções de perfusão continham 10% de dextran-40 como um agente de aumento de volume de plasma e foram pré-aquecidas a 40°C. Ambas as eta-

pas de perfusão foram realizadas com uma pressão de 100-150 mm de Hg. A perfusão bem sucedida foi indicada pela lavagem de sangue durante os primeiros minutos de perfusão e o fluxo subseqüente de perfusado límpido para fora da veia renal. Após a perfusão, os órgãos foram lavados com 50 mM de Tris em PBS, secos, esfregados com tinta preta para permitir a investigação patológica posterior de margens cirúrgicas e cortados na metade ao longo do eixo sagital (começando na extremidade medial externa) com uma lâmina. A perfusão bem sucedida resultou em uma coloração esbranquiçada do tecido. Os espécimes provenientes do tumor e do tecido renal normal (não afetado pelo tumor) foram cortados (das partes esbranquiçadas que sofreram boa perfusão) e imediatamente congelados instantaneamente para as análises de proteômica e histoquímicas ou fixados com paraformaldeído e embebidos em parafina para as análises histoquímicas. Como um controle negativo, os órgãos que sofreram perfusão após a nefrectomia foram cortados na metade e os espécimes foram coletados como descrito anteriormente do tumor e do tecido renal normal. Para informação específica em relação aos órgãos examinados, ver a Tabela 2.

Coloração histoquímica de seções de tecido com o complexo de avidina-peroxidase biotinilada

As seções dos espécimes de tecido embebidos em parafina fixados com paraformaldeído foram coradas com o complexo de avidina-biotina-peroxidase (Vectastain Elite ABC kit (Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA)) de acordo com procedimentos padronizados.

Preparação de extratos de proteína para a análise de proteômica

Os espécimes de rins saudáveis e de tecido de carcinoma de células claras de pacientes humanos com câncer foram ressuspensos em 40 µL por mg de tecido de um tampão de lise contendo 2% de SDS, 50 mM de Tris, 10 mM de EDTA, coquetel de inibidor de protease CompleteE (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemanha) em PBS, pH 7,4 e homogeneizados utilizando um distribuidor Ultra-Turrax T8 (IKA-Werke, Staufen, Alemanha) aplicando seis intervalos de 2 min com potência total e 2 min de repouso em refrigeração moderada. Os homogenados foram submetidos a ultrassom (6

intervalos de 30 s e 1 min de repouso em refrigeração moderada) utilizando um Vibra-cell (Sonics, New Town, CT, USA), seguido por uma incubação de 15 min a 99°C e uma centrifugação de 20 min a 15000 x g. O sobrenadante foi utilizado como o extrato total de proteína. A concentração de proteína foi determinada utilizando o BCA Protein Assay Reagent Kit (Pierce).

Purificação de proteínas biotiniladas

A suspensão de SA-sepharose (64 µL/mg de proteína total) foi lavada três vezes em tampão A (NP40 a 1%, SDS a 0,1 % em PBS), peletizada e o sobrenadante foi removido. Quinze miligramas do extrato de proteína total de espécimes diferentes foram misturados com a pelota de SA-Sepharose. Foi permitido que a captura de proteínas biotiniladas ocorresse durante 2 h à temperatura ambiente em uma misturadora giratória. O sobrenadante foi removido e a resina foi lavada três vezes com tampão A, duas vezes com tampão B (NP40 0,1%, NaCl a 1 M em PBS) e uma vez com bicarbonato de amônio a 50 mM. Finalmente, a resina foi ressuspensa em 400 µL de uma solução a 50 mM de bicarbonato de amônio e 20 µL de tripsina suína modificada com grau de seqüenciamento (solução estoque de 40 ng/µL de 50 mM de bicarbonato de amônio) (Promega, Madison, WI, USA) foram adicionados. A digestão com protease foi realizada durante a noite a 37°C sob agitação constante. Os sobrenadantes foram coletados e o ácido trifluoroacético foi adicionado a uma concentração final de 0,1%. Os peptídeos foram dessalinizados, purificados e concentrados com microcolunas C18 (ZipTip C18, Millipore, Billerica, MA, USA). Após a liofilização os peptídeos foram armazenados a -20°C.

HPLC em nano capilar com o espalhamento em pontos das frações em linha automatizada sobre placas alvos de MALDI

Os peptídeos trípticos foram separados através da cromatografia líquida de alto desempenho em fase inversa (RP-HPLC) utilizando um sistema LC em nanoescala UltiMate e um FAMOS microautosampler (LC Packings, Amsterdã, Holanda) controlado pelo software Chromeleon (Dionex, Sunnyvale, CA, USA). A fase móvel A consistia de 2% de acetonitrila e 0,1% de ácido trifluoroacético (TFA) em água, a fase móvel B era 80% de acetoni-

trila e 0,1% de TFA em água. A vazão era de 300 nL/min levando a uma pressão da fase móvel A de ~170 bar. Os peptídeos liofilizados derivados da digestão da afinidade de proteínas biotiniladas purificadas partindo de 1,5 mg de proteína total foram dissolvidos em 5 µL de tampão A e carregados na coluna (diâmetro interno: 75 µm, comprimento 15 cm, preenchida com C18 PepMap 100, 3 µm, esferas de 100 Å; LC Packings). Os peptídeos foram eluídos com um gradiente de 0 - 30% B de durante 7 min, 30 - 80% de B durante 67 min, 80 - 100% de B durante 3 min e 100% de B durante 5 min; a coluna foi então equilibrada com 100% de A durante 20 min antes da análise da amostra seguinte. As frações eluídas foram misturadas com uma solução de 3 mg/mL de ácido α-ciano-4-hidróxi cinâmico, 277 pmoles/mL de neurotensina (padrão interno), 0,1% de TFA e 70% de acetonitrila em água e depositadas sobre uma placa alvo de MALDI de 192 poços utilizando um sistema Probot em linha (Dionex). O fluxo da solução da matriz de MALDI foi ajustado em 1,083 µL/min. Assim, cada fração coletada durante 20 s continha 361 nL de solução de matriz de MALDI em 100 nL de amostra. A concentração final de neurotensina era de 100 fmoles por poço de amostra.

Espectrometria de massa de MALDI-TOF/TOF

A análise espectrométrica de massa por tempo de vôo em tandem de ionização com desorção a laser auxiliada por matriz (MALDI-TOF/TOF) foi realizada com o 4700 Proteomics Analyzer (Applied Biosystems, Framingham, MA). Todos os espectros foram adquiridos com um laser de Nd:YAG funcionando a uma freqüência de laser de 200 Hz. Para a seleção dos íons precursores, todas as frações foram medidas no modo MS antes da MS/MS ser realizada. Um máximo de 15 precursores por ponto de amostra foi selecionado para a fragmentação subseqüente através da dissociação induzida por colisão. Os critérios para a seleção dos precursores eram um S/N mínimo de 60 e uma tolerância de massa do precursor "shot-to-shot" de 120 ppm. Os espectros foram processados e analisados pela Global Protein Server Workstation (Applied Biosystems), que utiliza o software interno MASCOT (Matrix Science, UK) para a combinação dos dados de MS e de MS/MS contra os bancos de dados das proteínas digeridas *in silico*. Os

dados obtidos foram verificados contra um banco de dados humano "baixado" na homepage do NCBI (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/). O número de clivagens perdidas foi ajustado em 2. As identificações das proteínas, realizadas através do software MASCOT, foram consideradas como sendo resultados corretos dentro do intervalo de confiança de 95% para o melhor íon do peptídeo. Os acertos selecionados dentro do intervalo de confiança entre 90% e 95% foram verificados através da inspeção manual dos espectros.

Coloração imunohistoquímica

As seções dos espécimes de tecidos embebidos em parafina fixados com paraformaldeído foram coradas através da técnica da imunoperoxidase (Vectastain Elite ABC kit (Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA)) de acordo com procedimentos padronizados. O anticorpo antiperiostina policlonal de coelho purificado por imunoafinidade (Biovendor, Heidelberg, Alemanha) e o anticorpo antiversican monoclonal (clone 12C5; Developmental Studies Hybridoma Bank, University of Iowa, Ames, IA, USA) foram utilizados em uma diluição de 1:500.

Análise de PCR

Um conjunto de cDNAs de tumor renal humano contendo cDNAs de carcinoma de células claras, carcinoma de células granulares, carcinoma de células transicionais, rins adultos e fetais normais foi obtido na BioChain (Hayward, CA, USA). A reação em cadeia da polimerase (PCR) foi realizada utilizando o Hot Start Taq Polimerase kit (Qiagen, Hilden, Alemanha). As condições da PCR eram as seguintes: desnaturação a 95°C durante 15 min, seguida por 35 ciclos de desnaturação a 94°C durante 1 minuto, anelamento a 54°C durante 1 minuto e alongamento a 72°C durante 1 minuto. Foi realizada uma etapa final de alongamento a 72°C durante 10 min. As seqüências dos iniciadores estão disponíveis sob encomenda. Os produtos da reação da PCR foram analisados por eletroforese em gel de agarose a 2%, corados com brometo de etídio e foram obtidas imagens utilizando o sistema de obtenção de imagens BioDoc-It (UVP, Upland, CA, USA). Para a análise das isoformas de processamento da periostina, as bandas foram cortadas do gel de agarose e seqüenciadas (Big Dye Terminator v1.1 Cycle Sequencing kit;

ABI PRISM 310 Genetic Analyzer; Applied Biosystems, Foster City, CA, U-SA).

Identificação de novas variações de processamento da periostina

Para a periostina humana, Takeshita e colegas relataram que cinco produtos da transcrição processados alternativos podem ser obtidos e que todos os eventos de processamento da periostina ocorrem dentro da região C-terminal. A possibilidade de que alguma isoforma particular pode ser expressa de forma seletiva em tumores e não expressa no tecido normal (em analogia ao padrão de expressão da isoforma contendo ED-B bem caracterizada da fibronectina e da isoforma da tenascina C grande contendo domínio C) leva ao planejamento de iniciadores para a amplificação dos domínios processados alternativos através da PCR em bibliotecas de cDNAs humanos. A amplificação pela PCR da região C-terminal da periostina (Fig. 5) revelou pelo menos cinco variações de processamento diferentes. Isto seria coerente com as descobertas de Takeshita e coworkers (*supra*), que, entretanto, não publicaram as seqüências das isoformas que descobriram. Uma análise dos bancos de dados existentes revela a existência de três isoformas (números do SwissProt Q15063, Q15063-2 e Q15063-3) e de um clone de EST (OTTHUMP 0018271), correspondendo a uma quarta isoforma diferente da periostina. Entretanto, o corte das bandas amplificadas mostrado na Fig. 2 e o seqüenciamento das mesmas forneceram seis isoformas diferentes, das quais quatro não correspondiam a qualquer uma das conhecidas. A periostina de comprimento completo e uma isoforma correspondendo à isoforma Q15063-3 também foram identificadas através do seqüenciamento na análise.

Identificação de peptídeos de periostina específicos às isoformas

É importante observar que a análise de proteômica anterior era capaz de identificar peptídeos que são específicos às isoformas que estão presentes especificamente apenas em amostras de tumor, significando que abrangem junções de éxons (ou partes de éxons) que existem apenas em uma isoforma particular e não em outras. (ver a Fig. 5 (A) Espectro de MALDI-TOF de uma fração de HPLC contendo um peptídeo de 1527,5797 m/z.

(B e C)). A seqüência (EIPVTVYKPIIKK) foi determinada através da dissociação induzida por colisão em um experimento de MALDI-TOF/TOF. O peptídeo EIPVTVYKPIIKK (retângulo azul pálido na Figura 4, painel B) abrange a junção entre dois éxons que estão presentes apenas nas isoformas Q15063-2 e « B ». Um outro exemplo de um peptídeo específico à isoforma é representado pelo peptídeo da seqüência AELTDLK que abrange uma junção de domínio presente apenas na proteína hipotética FLJ00154, uma proteína detectada especificamente apenas na parte tumoral de rins humanos e que representa um produto da transcrição em menor quantidade do homólogo humano da proteína 1 similar a Sidekick (dados não mostrados). A identificação de isoformas específicas ao tumor de proteínas presentes de outra maneira em outros tecidos normais merece possibilitar a produção de anticorpos específicos à isoforma que são seletivos no fato de que são capazes de discriminar entre as várias isoformas da mesma proteína e estes anticorpos fornecerão alvos potenciais para a terapia de tumores.

Resultados

Tabela 2. Especificação de casos envolvidos neste estudo. Os rins de cinco pacientes de idade e sexo diferentes afetados por tumores do tamanho e do estágio especificados foram analisados. Três órgãos foram biotinilados *ex vivo* como descrito anteriormente enquanto que os dois outros espécimes de rins que não sofreram perfusão foram coletados e analisados como controles negativos.

#	Idade	Sexo	Tamanho do tumor (cm)	Estágio	Experimento
1	68	masculino	10	pT2	biotinilação *ex vivo*
2	52	feminino	3	pT1A	biotinilação *ex vivo*
3	63		12	pT3A	biotinilação *ex vivo*
4	46		15,5	pT3B	controle negativo que não sofreu perfusão
5	66		3	pt1	controle negativo que não sofreu perfusão

Tabela 3. Seleção de supostas proteínas de membrana e proteínas de matriz extracelular identificadas em rins normais, na parte de tumor ou em ambos. Os números indicam em quantos dos três pacientes, cujos rins foram biotinilados *ex vivo*, a proteína foi identificada.

Pacientes (total =3)

#	No. de Acesso do Swiss Prot.	rim normal	tumor
1	Q15063/Q5VSY8/Q5VSY7/Q5VSY6	0	3
2	O15529/O14843	0	2
3	P11166	0	2
4	P13611	0	2
5	Q6UY47/Q3KPI0/O75296	0	1
6	Q8IV47	0	1
7	Q92626	0	1
8	O15354	0	1
9	Q8TEN9	0	1
10	Q9NS88	0	2
11	Q8N5L1	0	2
12	Q96T75/Q6EXA9/Q684H4/Q96T75-2/Q96T75-3	0	1
13	Q8IZF5	0	1
14	Q6LES2/P09525	0	1
15	Q5DID0/Q5DID0-2/Q5DID0-3/Q5DID0-4	0	1
16	Q96GP6	0	1
17	Q9UGT4	0	1
18	Q5W0H4	0	2
19	Q8TDU0	0	2
20	Q7Z3A1	0	1
21	Q8N4L2	0	1
22	Q8WYY4	0	1
23	Q8IWF6	0	2
24	Q9P032	0	1
25	Q6ZS59	0	1
26 e/ou 27	Q6AHZ8 e/ou Q9UBR1	0	1

#	No. de Acesso do Swiss Prot.	rim normal	tumor
28	Q9GZU6/Q9GZT6	0	1
29	Q6UXH1/Q6UXH1-2/Q6UXH1-3/Q6UXH1-4/Q6UXH1-5/Q6UXH1-6	0	1
30	Q5H9T4	0	1
31	O95259/O95259-2	0	1

Exemplo 2

Introdução

Para a avaliação da utilidade da periostina como marcador de tumor, fragmentos recombinantes desta proteína foram clonados e expressos. Os anticorpos monoclonais humanos contra os fragmentos recombinantes foram produzidos e testados em experimentos de ELISA e de imunohistoquímica.

Materiais e Métodos

Os fragmentos de proteínas recombinantes correspondendo às posições de seqüência de aminoácidos 232–632 (FAS2-FAS4) e 496-632 (FAS4) da periostina (SEQ ID NO: 1) foram clonados para uso como antígeno para experimentos de separação biológica. Os fragmentos foram expressos na cepa TG1 de *E. coli* utilizando o vetor pQE12 (Qiagen, Hilden, Alemanha). As proteínas foram purificadas partindo de lisados de *E. coli* utilizando colunas Ni-NTA (Qiagen). Os anticorpos no formato de Fv de cadeia simples (scFv) contra os fragmentos de periostina foram selecionados da biblioteca de exibição por fagos ETH-2-Gold de acordo com o procedimento relatado em Silacci e outros, Proteomics. Junho de 2005; 5(9):2340-50. A seleção por ELISA em relação a clones expressando o anticorpo scFv que se liga ao antígeno e a coloração imunohistoquímica utilizando preparações de Fv de cadeia simples nas seções de amostras de tecido recém-congeladas foram realizadas como descrito anteriormente em Silacci e outros, Proteomics. Junho de 2005; 5(9):2340-50 e Brack e outros, Clin. Cancer Res. Maio de 2006 15;12(10):3200-8. A maturação da afinidade dos anticorpos selecionados foi feita como descrito em Brack e outros, Clin. Cancer Res. Maio de 2006 15; 12(10):3200-8. As colorações imunohistoquímicas com o anticorpo antiperiostina policlonal de coelho purificado por imunoafini-

dade comercial (Biovendor, Heidelberg, Alemanha) foram realizadas como descrito no Exemplo 1.

Resultados

Os domínios da periostina FAS2 – FAS4 ou o domínio FAS4 foram clonados e expressos. A Fig 6A mostra uma análise de SDS-PAGE da proteína recombinante purificada FAS2 – FAS4 (banda em 47 kDa). As seleções de exibição por fago contra esta proteína resultaram em vários clones expressando anticorpos scFv específicos a FAS2-4 e a FAS4 como mostrado por ELISA na proteína recombinante revestida (ver a Fig. 6B). O melhor clone C2 contra FAS2-4 teve a afinidade adicionalmente maturada para a obtenção de um anticorpo com maior afinidade (ver os resultados de ELISA na Fig. 6C). O anticorpo C3 antiperiostina selecionado foi utilizado em uma análise imunohistoquímica, que exibiu coloração positiva de estruturas vasculares e de matriz extracelular nas seções de tecido de tumores renais humanos (ver a Fig. 7A). O controle negativo, para o qual as seções do mesmo tecido foram submetidas ao mesmo protocolo de coloração omitindo apenas o scFv, não exibiu coloração positiva (ver a Fig. 7B). Além disso, um anticorpo comercial contra a periostina (ver também o Exemplo 1) foi utilizado para avaliar a expressão da periostina em tumores renais de pacientes diferentes (ver a Fig 8). Oito de oito pacientes testados exibiam coloração antiperiostina positiva no tumor renal. Estes resultados demonstram que os anticorpos monoclonais humanos contra a periostina podem ser produzidos e utilizados para a detecção deste antígeno em estruturas neovasculares de tecidos cancerosos humanos. Os resultados imunohistoquímicos indicam que a periostina é expressa em altos níveis em tumores renais humanos da maior parte, se não de todos os pacientes.

Exemplo 3

Introdução

Para estudar adicionalmente o antígeno da versican, foi realizada uma análise imunohistoquímica nas seções de tumores renais de pacientes diferentes.

Materiais e Métodos

As colorações imunohistoquímicas com o anticorpo antiversican monoclonal (clone 12C5) em seções embebidas em parafina fixadas com paraformaldeído de tumores renais humanos foram realizadas como descrito no Exemplo 1.

Resultados

Além disso, um anticorpo comercial contra a versican (ver também o Exemplo 1) foi utilizado para avaliar a expressão da periostina em tumores renais de pacientes diferentes (ver a Fig 9). Seis dos oito pacientes testados exibiram coloração antiversican positiva no tumor renal, mais difusa na matriz extracelular ou mais restrita às áreas em torno dos vasos sangüíneos do tumor. Estes resultados indicam que a versican é expressa em altos níveis em tumores renais humanos da maior parte dos pacientes e provavelmente é acessível partindo da vasculatura.

Exemplo 4

Introdução

Para avaliar o antígeno CEACAM3, um fragmento recombinante desta proteína foi clonado e expresso para uso como um antígeno para a seleção de anticorpos através da exibição por fago.

Materiais e Métodos

Um fragmento de proteína recombinante correspondente às posições da seqüência de aminoácidos 36 – 236 de CEACAM3 (SEQ ID NO: 25) foi clonado e expresso como descrito no exemplo 2 para uso como antígeno para experimentos de separação biológica.

Resultados

Os domínios de CEACAM3 correspondentes às posições da seqüência de aminoácidos 36 – 236 foram clonados e expressos. A Fig 10 mostra uma análise de SDS-PAGE da proteína recombinante purificada (banda em 26 kDa). Estes resultados indicam que fragmentos de CEACAM3 podem ser preparados com a finalidade de utilizá-los como antígeno na seleção de anticorpos. Tais anticorpos poderiam ser utilizados para uma validação adicional de CEACAM3 como um marcador de tumor vascular similar ao exemplo 2.

Exemplo 5

Introdução

Para avaliar a utilidade da fibromodulina como antígeno, um fragmento recombinante desta proteína foi clonado e expresso para a seleção de anticorpos através da exibição por fago.

Materiais e Métodos

Um fragmento da proteína recombinante correspondente às posições da seqüência de aminoácidos 94 – 315 de CEACAM3 (SEQ ID NO: 25) foi clonado e expresso como descrito no exemplo 2 para uso como antígeno para experimentos de separação biológica.

Resultados

O fragmento de fibromodulina correspondente às posições da seqüência de aminoácidos 94 – 315 foi clonado e expresso. A Fig 11 mostra uma análise de SDS-PAGE da proteína recombinante purificada (banda em 27 kDa). Este resultado indica que os fragmentos de fibromodulina podem ser preparados para utilizá-los como antígeno nas seleções de anticorpos. Tais anticorpos poderiam ser utilizados para uma validação adicional da fibromodulina como um marcador de tumor vascular similar ao exemplo 2.

Exemplo 6

Introdução

Para a avaliação do homólogo de Peroxidasina [fragmento] para uso como marcador de tumor, um fragmento recombinante desta proteína foi clonado e expresso. Os anticorpos monoclonais humanos contra o fragmento recombinante foram produzidos e testados em experimentos de ELISA e de imunohistoquímica.

Materiais e Métodos

Um fragmento da proteína recombinante correspondente às posições da seqüência de aminoácidos 539–632 do homólogo de Peroxidasina [fragmento] (SEQ ID NO: 33) foi clonado e expresso e as seleções de anticorpo através de exibição por fago, a seleção por ELISA e a imunohistoquímica foram realizadas como descrito no exemplo 2.

Resultados

O fragmento do homólogo de Peroxidasina foi clonado e expresso. A Fig 12A mostra uma análise de SDS-PAGE do fragmento da proteína recombinante purificado (banda em 12 kDa). As seleções através da exibição por fago contra esta proteína resultaram em vários clones expressando anticorpos scFv específicos para o fragmento de homólogo de Peroxidasina recombinante como mostrado por ELISA na proteína recombinante revestida (ver a Fig. 12B). Um anticorpo anti homólogo de Peroxidasina [fragmento] selecionado foi utilizado em uma análise imunohistoquímica, que exibiu coloração positiva principalmente ao redor dos vasos sangüíneos do tumor nas seções de tecido de tumores renais humanos (ver a Fig. 13A). O controle negativo, omitindo o scFv, não exibia coloração positiva (ver a Fig. 13B). Estes resultados demonstram que os anticorpos monoclonais humanos contra o homólogo de Peroxidasina [fragmento] podem ser produzidos e utilizados para a detecção deste antígeno em estruturas neovasculares de tecidos cancerosos humanos. Os resultados da imunohistoquímica indicam que o homólogo de Peroxidasina [fragmento] é expresso em altos níveis na neovasculatura de tumor humano.

Exemplo 7

Introdução

Para a avaliação do potencial da Proteína sidekick-1 como marcador de tumor, um fragmento recombinante desta proteína foi clonado e expresso. Os anticorpos monoclonais humanos contra o fragmento recombinante foram produzidos e testados em ELISA.

Materiais e Métodos

Um fragmento de proteína recombinante correspondente às posições da seqüência de aminoácidos 851–1052 da Proteína sidekick-1 (SEQ ID NO: 37) foi clonado e expresso e as seleções através da exibição por fago dos anticorpos e a seleção por ELISA foram realizadas como descrito no exemplo 2.

Resultados

O fragmento da Proteína sidekick-1 foi clonado e expresso. A Fig 14A mostra uma análise de SDS-PAGE do fragmento da proteína recombi-

nante purificado (banda em 24 kDa). As seleções através da exibição por fago contra esta proteína resultou em vários clones expressando anticorpos scFv específicos ao fragmento recombinante da Proteína sidekick-1 como mostrado por ELISA na proteína recombinante revestida (ver a Fig. 14B). Estes resultados demonstram que os anticorpos monoclonais humanos contra a Proteína sidekick-1 podem ser produzidos contra fragmentos de antígenos recombinantes. Estes anticorpos poderiam ser utilizados para uma validação adicional da Proteína sidekick-1 como um marcador de tumor, similar ao processo descrito no exemplo 2.

Exemplo 8

Introdução

Para a avaliação da proteína ANXA4 para uso como marcador de tumor, um fragmento recombinante desta proteína foi clonado e expresso. Os anticorpos monoclonais humanos contra os fragmentos recombinantes foram produzidos e testados em experimentos de ELISA e de imunohistoquímica.

Materiais e Métodos

Um fragmento de proteína recombinante correspondente às posições da seqüência de aminoácidos 3–321 da proteína ANXA4 (SEQ ID NO: 52) foi clonado e expresso e as seleções através da exibição por fago, a seleção por ELISA e a imunohistoquímica foram realizadas como descrito no exemplo 2.

Resultados

Quase a proteína ANXA4 completa foi clonada e expressa. A Fig 15A mostra uma análise de SDS-PAGE da proteína ANXA4 recombinante purificada (banda em 37 kDa). As seleções através da exibição por fago contra esta proteína resultaram em vários clones expressando anticorpos scFv específicos para a proteína ANXA4 como mostrado por ELISA na proteína recombinante revestida (ver a Fig. 15B). O melhor clone E11 contra a proteína ANXA4 foi utilizado em uma análise imunohistoquímica, que mostrou coloração positiva de células tumorais (também das células localizadas ao redor dos vasos sangüíneos do tumor) nas seções de tecido de tumores renais

humanos (ver a Fig. 16A). O controle negativo, para o qual as seções provenientes do mesmo tecido foram submetidas ao mesmo protocolo de coloração omitindo apenas o scFv, não exibia coloração positiva (ver a Fig. 16B). Estes resultados demonstram que os anticorpos monoclonais humanos contra a proteína ANXA4 podem ser produzidos e utilizados para a detecção deste antígeno em tecidos cancerosos humanos. Os resultados da imunohistoquímica indicam que este antígeno é expresso em altos níveis em tumores humanos (também ao redor da neovasculatura).

Exemplo 9

Introdução

Para estudar adicionalmente o antígeno da proteína KIAA0100 da família UPF0378, um fragmento recombinante desta proteína foi clonado e expresso com a finalidade de utilizá-lo como antígeno para a seleção de anticorpos através da exibição por fago.

Materiais e Métodos

Um fragmento da proteína recombinante correspondente às posições da seqüência de aminoácidos 755 – 968 da proteína KIAA0100 da família UPF0378 (SEQ ID NO: 96) foi clonado e expresso como descrito no exemplo 2 para uso como antígeno para experimentos de separação biológica.

Resultados e discussão

O fragmento da proteína KIAA0100 da família UPF0378 correspondente às posições da seqüência de aminoácidos 755 – 968 foi clonado e expresso. A Fig. 17 mostra uma análise de SDS-PAGE da proteína recombinante purificada (banda em 32 kDa). Este resultado indica que os fragmentos da proteína KIAA0100 da família UPF0378 podem ser preparados com a finalidade de utilizá-los como antígeno em seleções de anticorpos. Tais anticorpos poderiam ser utilizados para uma validação adicional deste antígeno como um marcador de tumor vascular similar ao exemplo 2.

Exemplo 10

Introdução

Para a avaliação da utilidade do membro 1 da subfamília H do

canal com abertura por voltagem de potássio como marcador de tumor, foram produzidos anticorpos monoclonais humanos contra um peptídeo sintético correspondente à seqüência de aminoácidos de uma alça extracelular desta proteína de membrana; Estes anticorpos foram testados em experimentos de ELISA, imunohistoquímica, FACS e imunocitoquímica.

Materiais e Métodos

Um peptídeo sintético correspondente à segunda alça extracelular (posições da seqüência de aminoácidos 316–349; ver a Fig. 18A para uma representação gráfica) do membro 1 da subfamília H do canal com abertura por voltagem de potássio (SEQ ID NO: 98) foi utilizado como antígeno para experimentos de separação biológica. Os anticorpos no formato de Fv de cadeia simples (scFv) foram selecionados partindo da biblioteca de exibição por fago ETH-2-Gold contra o peptídeo biotinilado de acordo com o procedimento descrito em Silacci e outros, Proteomics. Junho de 2005; 5(9):2340-50. A seleção por ELISA, a coloração imunohistoquímica e a maturação da afinidade dos anticorpos selecionados foram realizadas como descrito no Exemplo 2. A FACS e a coloração imunocitoquímica de células cultivadas foram realizadas de acordo com procedimentos padronizados utilizando o scFv selecionado como anticorpo primário, o anti-c-myc de camundongo (clone 9E10) como secundário e a Ig anticamundongo marcada com FITC como terciário.

Resultados

As seleções através da exibição por fago contra o peptídeo do membro 1 da subfamília H do canal com abertura por voltagem de potássio biotinilado (ver acima e a Fig. 18A) resultaram em vários clones expressando anticorpos scFv de ligação que são testados por ELISA no peptídeo revestido (dados não mostrados). O melhor clone H9 contra teve sua afinidade adicionalmente maturada para a obtenção de um anticorpo com maior afinidade (ver os resultados de ELISA na Fig. 18B). O anticorpo H9 do anti membro 1 da subfamília H do canal com abertura por voltagem de potássio selecionado foi utilizado em uma análise imunohistoquímica, que exibiu coloração positiva de membranas de células tumorais em seções de tecido de tumores re-

nais humanos (ver a Fig. 19A) e de tumores pulmonares humanos (ver a Fig. 19C). Os controles negativos, para os quais as seções dos mesmos tecidos foram submetidas ao mesmo protocolo de coloração omitindo apenas o scFv, não exibiram coloração positiva (ver as Figs. 19B e 19D). Estudos adicionais nas células HeLa (uma linhagem de células de carcinoma de cérvix humano) mostraram que o anticorpo H9 scFv pode reconhecer estas células em FACS (ver a Fig. 20) e fornece uma coloração positiva das membranas celulares na imunocitoquímica (ver a Fig. 21). Estes resultados demonstram que podem ser produzidos anticorpos monoclonais humanos contra o membro 1 da subfamília H do canal com abertura por voltagem de potássio e que o antígeno é expresso na membrana das células tumorais de tecidos cancerosos humanos (também das células tumorais que estão em proximidade íntima da neovasculatura) e nas membranas de linhagens de células tumorais humanas. Assim, é provável que este antígeno seja um alvo adequado para as abordagens de direcionamento de tumores vasculares.

A Tabela a seguir é uma lista das seqüências de aminoácidos dos marcadores de tumores vasculares identificados de acordo com a invenção. As seqüências de aminoácidos parciais identificadas no Exemplo 1 são ilustradas em letras em negrito. As SEQ ID NOs contidas na mesma correspondem à listagem de seqüências em anexo que faz parte da divulgação da presente invenção.

#	Nome	No de Acesso dp Swiss Prot.
1	Periostina [precursor] (+ isoformas)	Q15063

SEQ ID NO: 1

MIPFLPMFSLLLLLIVNPINANNHYDKILAHSRIRGRDQGPNVCALQQILGTK
KKYFSTC
KNWYKKSICGQKTTVLYECCPGYMRMEGMKGCPAVLPIDHVYGTLGIVG
ATTTQRYSDAS
KLREEIEGK**GSFTYFAPSNEAWDNLDSDIRRGLESNVNVELLNALHSHMI**
NKRMLTKDLK
NGMIIPSMYNNLGLFINHYPNGVVTVNCAR**IIHGNQIATNGVVHVIDRVLTQ**
IGTSIQDF
IEAEDDLSSFRAAAITSDILEALGRDGHFTLFAPTNEAFEKLPRGVLERFM
GDKVASEAL
MKYHILNTLQCSESIMGGAVFETLEGNTIEIGCDGDSITVNGIKMVNKK**DIV**
TNNGVIHL
IDQVLIPDSAKQVIELAGKQQTTFTDLVAQLGLASALRPDGEYTLLAPVNN
AFSDDTLSM
VQR**LLKLILQNHILK**VKVGLNELYNGQILETIGGKQLRVFVYRTAVCIENSC
MEKGSKQG
R**NGAIHIFR**EIIKPAEKSLHEK**LKQDKRFSTFLSLLEAADLK**ELLTQPGDW
TLFVPTNDA
FK**GMTSEEKEILIRDKNALQNIILYHLTPGVFIGKGFEPGVTNILK**TTQGSKI
FLKEVND
TLLVNELKSKESDIMTTNGVIHVVDKLLYPADTPVGNDQLLEILNKLIKYIQIK
FVRGST
FKEIPVTVYTTKIITKVVEPKIKVIEGSLQPIIKTEGPTLTK**VKIEGEPEF**RLIKE
GETI
TEVIHGEPIIKKYTK**IIDGVPVEITEKETR**EER**IITGPEIK**YTRISTGGGETEET
LKKLL
QEEVTKVTKFIEGGDGHLFEDEEIKRLLQGDTPVR**KLQANKK**VQGSRRRL
REGRSQ

SEQ ID NO: 3

MIPFLPMFSLLLLLIVNPINANNHYDKILAHSRIRGRDQGPNVCALQQILGTK
KKYFSTC
KNWYKKSICGQKTTVLYECCPGYMRMEGMKGCPAVLPIDHVYGTLGIVG
ATTTQRYSDAS
KLREEIEGK**GSFTYFAPSNEAWDNLDSDIRRGLESNVNVELLNALHSHMI**

NKRMLTKDLK
NGMIIPSMYNNLGLFINHYPNGVVTVNCAR**IIHGNQIATNGVVHVIDRVLTQ**
IGTSIQDF
IEAEDDLSSFRAAAITSDILEALGRDGHFTLFAPTNEAFEKLPRGVLERFM
GDKVASEAL
MKYHILNTLQCSESIMGGAVFETLEGNTIEIGCDGDSITVNGIKMVNKK**DIV**
TNNGVIHL
IDQVLIPDSAKQVIELAGKQQTTFTDLVAQLGLASALRPDGEYTLLAPVNN
AFSDDTLSM
DQR**LLKLILQNHILK**VKVGLNELYNGQILETIGGKQLRVFVYRTAVCIENSC
MEKGSKQG
R**NGAIHIFR**EIIKPAEKSLHEK**LKQDKRFSTFLSLLEAADLK**ELLTQPGDW
TLFVPTNDA
FK**GMTSEEKEILIRDKNALQNIILYHLTPGVFIGKGFEPGVTNILK**TTQGSKI
FLKEVND
TLLVNELKSKESDIMTTNGVIHVVDKLLYPADTPVGNDQLLEILNKLIKYIQIK
FVRGST
FK**EIPVTVYKPIIKK**YTKI**IDGVPVEITEKETR**EER**IITGPEIK**YTRISTGGGET
EETLK
KLLQEEVTKVTKFIEGGDGHLFEDEEIKRLLQGDTPVR**KLQANKK**VQGSR
RRLREGRSQ

SEQ ID NO: 5
MIPFLPMFSLLLLLIVNPINANNHYDKILAHSRIRGRDQGPNVCALQQILGTK
KKYFSTC
KNWYKKSICGQKTTVLYECCPGYMRMEGMKGCPAVLPIDHVYGTLGIVG
ATTTQRYSDAS
KLREEIEGK**GSFTYFAPSNEAWDNLDSDIRRGLESNVNVELLNALHSHMI**
NKRMLTKDLK
NGMIIPSMYNNLGLFINHYPNGVVTVNCAR**IIHGNQIATNGVVHVIDRVLTQ**
IGTSIQDF
IEAEDDLSSFRAAAITSDILEALGRDGHFTLFAPTNEAFEKLPRGVLERFM
GDKVASEAL
MKYHILNTLQCSESIMGGAVFETLEGNTIEIGCDGDSITVNGIKMVNKK**DIV**
TNNGVIHL
IDQVLIPDSAKQVIELAGKQQTTFTDLVAQLGLASALRPDGEYTLLAPVNN
AFSDDTLSM
DQR**LLKLILQNHILK**VKVGLNELYNGQILETIGGKQLRVFVYRTAVCIENSC
MEKGSKQG
R**NGAIHIFR**EIIKPAEKSLHEK**LKQDKRFSTFLSLLEAADLK**ELLTQPGDW
TLFVPTNDA
FK**GMTSEEKEILIRDKNALQNIILYHLTPGVFIGKGFEPGVTNILK**TTQGSKI

FLKEVND
TLLVNELKSKESDIMTTNGVIHVVDKLLYPADTPVGNDQLLEILNKLIKYIQIK
FVRGST
FK**EIPVTVYRPTLTKVKIEGEPEFR**LIKEGETITEVIHGEPIIKKYTK**IIDGVPV**
EITEK
ETREER**IITGPEIK**YTRISTGGGETEETLKKLLQEEVTKVTKFIEGGDGHLFE
DEEIKRL
LQGDTPVR**KLQANKK**VQGSRRRLREGRSQ

SEQ ID NO: 7
MIPFLPMFSLLLLLIVNPINANNHYDKILAHSRIRGRDQGPNVCALQQILGTK
KKYFSTC
KNWYKKSICGQKTTVLYECCPGYMRMEGMKGCPAVLPIDHVYGTLGIVG
ATTTQRYSDAS
KLREEIEGK**GSFTYFAPSNEAWDNLDSDIRRGLESNVNVELLNALHSHMI**
NKRMLTKDLK
NGMIIPSMYNNLGLFINHYPNGVVTVNCAR**IIHGNQIATNGVVHVIDRVLTQ**
IGTSIQDF
IEAEDDLSSFRAAAITSDILEALGRDGHFTLFAPTNEAFEKLPRGVLERFM
GDKVASEAL
MKYHILNTLQCSESIMGGAVFETLEGNTIEIGCDGDSITVNGIKMVNKK**DIV**
TNNGVIHL
IDQVLIPDSAKQVIELAGKQQTTFTDLVAQLGLASALRPDGEYTLLAPVNN
AFSDDTLSM
DQR**LLKLILQNHILK**VKVGLNELYNGQILETIGGKQLRVFVYRTAVCIENSC
MEKGSKQG
R**NGAIHIFR**EIIKPAEKSLHEK**LKQDKRFSTFLSLLEAADLK**ELLTQPGDW
TLFVPTNDA
FK**GMTSEEKEILIRDKNALQNIILYHLTPGVFIGKGFEPGVTNILK**TTQGSKI
FLKEVND
TLLVNELKSKESDIMTTNGVIHVVDKLLYPADTPVGNDQLLEILNKLIKYIQIK
FVRGST
FKEIPVTVYTTKIITKVVEPKIKVIEGSLQPIIKTEGPTLTK**VKIEGEPEF**RLIKE
GETI
TEVIHGEPIIKKYTK**IIDGVPVEITEKETR**EER**IITGPEIK**YTRISTGGGETEET
LKKLL
QEDTPVR**KLQANKK**VQGSRRRLREGRSQ

SEQ ID NO: 9
MIPFLPMFSLLLLLIVNPINANNHYDKILAHSRIRGRDQGPNVCALQQILGTK
KKYFSTC
KNWYKKSICGQKTTVLYECCPGYMRMEGMKGCPAVLPIDHVYGTLGIVG
ATTTQRYSDAS

KLREEIEGK**GSFTYFAPSNEAWDNLDSDIRRGLESNVNVELLNALHSHMI**
NKRMLTKDLK
NGMIIPSMYNNLGLFINHYPNGVVTVNCAR**IIHGNQIATNGVVHVIDRVLTQ**
IGTSIQDF
IEAEDDLSSFRAAAITSDILEALGRDGHFTLFAPTNEAFEKLPRGVLERFM
GDKVASEAL
MKYHILNTLQCSESIMGGAVFETLEGNTIEIGCDGDSITVNGIKMVNKK**DIV**
TNNGVIHL
IDQVLIPDSAKQVIELAGKQQTTFTDLVAQLGLASALRPDGEYTLLAPVNN
AFSDDTLSM
VQR**LLKLILQNHILK**VKVGLNELYNGQILETIGGKQLRVFVYRTAVCIENSC
MEKGSKQG
R**NGAIHIFR**EIIKPAEKSLHEK**LKQDKRFSTFLSLLEAADLK**ELLTQPGDW
TLFVPTNDA
FK**GMTSEEKEILIRDKNALQNIILYHLTPGVFIGKGFEPGVTNILK**TTQGSKI
FLKEVND
TLLVNELKSKESDIMTTNGVIHVVDKLLYPADTPVGNDQLLEILNKLIKYIQIK
FVRGST
FKEIPVTVY**GPEIK**YTRISTGGGETEETLKKLLQEDTPVR**KLQANKK**VQGS
RRRLREGRS
Q

SEQ ID NO: 11
MIPFLPMFSLLLLLIVNPINANNHYDKILAHSRIRGRDQGPNVCALQQILGTK
KKYFSTC
KNWYKKSICGQKTTVLYECCPGYMRMEGMKGCPAVLPIDHVYGTLGIVG
ATTTQRYSDAS
KLREEIEGK**GSFTYFAPSNEAWDNLDSDIRRGLESNVNVELLNALHSHMI**
NKRMLTKDLK
NGMIIPSMYNNLGLFINHYPNGVVTVNCAR**IIHGNQIATNGVVHVIDRVLTQ**
IGTSIQDF
IEAEDDLSSFRAAAITSDILEALGRDGHFTLFAPTNEAFEKLPRGVLERFM
GDKVASEAL
MKYHILNTLQCSESIMGGAVFETLEGNTIEIGCDGDSITVNGIKMVNKK**DIV**
TNNGVIHL
IDQVLIPDSAKQVIELAGKQQTTFTDLVAQLGLASALRPDGEYTLLAPVNN
AFSDDTLSM
VQR**LLKLILQNHILK**VKVGLNELYNGQILETIGGKQLRVFVYRTAVCIENSC
MEKGSKQG
R**NGAIHIFR**EIIKPAEKSLHEK**LKQDKRFSTFLSLLEAADLK**ELLTQPGDW
TLFVPTNDA
FK**GMTSEEKEILIRDKNALQNIILYHLTPGVFIGKGFEPGVTNILK**TTQGSKI

FLKEVND
TLLVNELKSKESDIMTTNGVIHVVDKLLYPADTPVGNDQLLEILNKLIKYIQIK
FVRGST
FK**EIPVTVYKPIIKK**YTK**IIDGVPVEITEKETR**EER**IITGPEIK**YTRISTGGGET
EETLK
KLLQEEDTPVR**KLQANKK**VQGSRRRLREGRSQ

SEQ ID NO: 13
MIPFLPMFSLLLLLIVNPINANNHYDKILAHSRIRGRDQGPNVCALQQILGTK
KKYFSTC
KNWYKKSICGQKTTVLYECCPGYMRMEGMKGCPAVLPIDHVYGTLGIVG
ATTTQRYSDAS
KLREEIEGK**GSFTYFAPSNEAWDNLDSDIRRGLESNVNVELLNALHSHMI**
NKRMLTKDLK
NGMIIPSMYNNLGLFINHYPNGVVTVNCAR**IIHGNQIATNGVVHVIDRVLTQ**
IGTSIQDF
IEAEDDLSSFRAAAITSDILEALGRDGHFTLFAPTNEAFEKLPRGVLERFM
GDKVASEAL
MKYHILNTLQCSESIMGGAVFETLEGNTIEIGCDGDSITVNGIKMVNKK**DIV**
TNNGVIHL
IDQVLIPDSAKQVIELAGKQQTTFTDLVAQLGLASALRPDGEYTLLAPVNN
AFSDDTLSM
VQR**LLKLILQNHILK**VKVGLNELYNGQILETIGGKQLRVFVYRTAVCIENSC
MEKGSKQG
R**NGAIHIFR**EIIKPAEKSLHEK**LKQDKRFSTFLSLLEAADLK**ELLTQPGDW
TLFVPTNDA
FK**GMTSEEKEILIRDKNALQNIILYHLTPGVFIGKGFEPGVTNILK**TTQGSKI
FLKEVND
TLLVNELKSKESDIMTTNGVIHVVDKLLYPADTPVGNDQLLEILNKLIKYIQIK
FVRGST
FKEIPVTVYGPEIKYTRISTGGGETEETLKKLLQEEVTKVTKFIEGGDGHLF
EDEEIKRL
LQGDTPVR**KLQANKK**VQGSRRRLREGRSQ

SEQ ID NO: 15
MIPFLPMFSLLLLLIVNPINANNHYDKILAHSRIRGRDQGPNVCALQQILGTK
KKYFSTC
KNWYKKSICGQKTTVLYECCPGYMRMEGMKGCPAVLPIDHVYGTLGIVG
ATTTQRYSDAS
KLREEIEGK**GSFTYFAPSNEAWDNLDSDIRRGLESNVNVELLNALHSHMI**
NKRMLTKDLK
NGMIIPSMYNNLGLFINHYPNGVVTVNCAR**IIHGNQIATNGVVHVIDRVLTQ**
IGTSIQDF

IEAEDDLSSFRAAAITSDILEALGRDGHFTLFAPTNEAFEKLPRGVLERFM GDKVASEAL MKYHILNTLQCSESIMGGAVFETLEGNTIEIGCDGDSITVNGIKMVNKK**DIV TNNGVIHL IDQVLIPDSAK**QVIELAGKQQTTFTDLVAQLGLASALRPDGEYTLLAPVNN AFSDDTLSM VQR**LLKLILQNHILK**VKVGLNELYNGQILETIGGKQLRVFVYRTAVCIENSC MEKGSKQG RN**GAIHIFR**EIIKPAEKSLHEK**LKQDKRFSTFLSLLEAADLK**ELLTQPGDW TLFVPTNDA FK**GMTSEEKEILIRDKNALQNIILYHLTPGVFIGKGFEPGVTNILK**TTQGSKI FLKEVND TLLVNELKSKESDIMTTNGVIHVVDKLLYPADTPVGNDQLLEILNKLIKYIQIK FVRGST FK**EIPVTVYRPTLTKVKIEGEPEFR**LIKEGETITEVIHGEPIIKKYTK**IIDGVPV EITEK ETR**EER**IITGPEIK**YTRISTGGGETEETLKKLLQEEVTKVTKFIEGGDGHLFE DEEIKRL LQGDTPVR**KLQANKK**VQGSRRRLREGRSQ		
2	Suposto receptor 42 acoplado à proteína G (+ isoformas)	O15529
SEQ ID NO: 17 MDTGPDQSYFSGNHWFVFSVYLLTFLVGLPLNLLALVVFVGKLRCRPVAV DVLLLNLTAS DLLLLLFLPFRMVEAANGMHWPLPFILCPLSGFIFFTTIYLTALFLAAVSIERF LSVAHP LWYKTRPRLGQAGLVSVACWLLASAHCSVVYVIEFSGDISHSQGTNGTCY LEFWKDQLAI LLPVRLEMAVVLFVVPLIITSYCYSR**LVWILGRGGSHR**RQRRVAGLVAATL LNFLVCFGP YNVSHVVGYICGESPVWRIYVTLLSTLNSCVDPFVYYFSSSGFQADFHELL RRLCGLWGQ WQQESSMELKEQKGGEEQRADRPAERKTSEHSQGCGTGGQVACAEN		
SEQ ID NO: 19 MDTGPDQSYFSGNHWFVFSVYLLTFLVGLPLNLLALVVFVGKLQRRPVAV DVLLLNLTAS DLLLLLFLPFRMVEAANGMHWPLPFILCPLSGFIFFTTIYLTALFLAAVSIERF LSVAHP LWYKTRPRLGQAGLVSVACWLLASAHCSVVYVIEFSGDISHSQGTNGTCY LEFRKDQLAI		

LLPVRLEMAVVLFVVPLIITSYCYSR**LVWILGRGGSHR**RQRRVAGLLAATL LNFLVCFGP YNVSHVVGYICGESPAWRIYVTLLSTLNSCVDPFVYYFSSSGFQADFHELL RRLCGLWGQ WQQESSMELKEQKGGEEQRADRPAERKTSEHSQGCGTGGQVACAES		
3	Família 2 de carreadores de soluto, membro 1 de transportador de glicose facilitado	P11166
SEQ ID NO: 21 MEPSSKKLTGRLMLAVGGAVLGSLQFGYNTGVINAPQKVIEEFYNQTWVH RYGESILPTT LTTLWSLSVAIFSVGGMIGSFSVGLFVNRFGRRNSMLMMNLLAFVSAVLM GFSKLGKSFE MLILGRFIIGVYCGLTTGFVPMYVGEVSPTAFRGALGTLHQLGIVVGILIAQV FGLDSIM GNKDLWPLLLSIIFIPALLQCIVLPFCPESPRFLLINRNEENRAKSVLKKLRG TADVTHD LQEMKEESRQMMREKK**VTILELFR**SPAYRQPILIAVVLQLSQQLSGINAVF YYSTSIFEK AGVQQPVYATIGSGIVNTAFTVVSLFVVERAGRRTLHLIGLAGMAGCAILM TIALALLEQ LPWMSYLSIVAIFGFVAFFEVGPGPIPWFIVAELFSQGPRPAAIAVAGFSN WTSNFIVGM CFQYVEQLCGPYVFIIFTVLLVLFFIFTYFKVPETKGRTFDEIASGFRQGGA SQSDKTPE ELFHPLGADSQV		
4	Proteína central de Versican [precursor]	P13611
SEQ ID NO: 23 MFINIKSILWMCSTLIVTHALHKVKVGKSPPVRGSLSGKVSLPCHFSTMPTL PPSYNTSE FLRIKWSKIEVDKNGKDLKETTVLVAQNGNIKIGQDYKGRVSVPTHPEAVG DASLTVVK**L** **LASDAGLYR**CDVMYGIEDTQDTVSLTVDGVVFHYRAATSRYTLNFEAAQK ACLDVGAVIA TPEQLFAAYEDGFEQCDAGWLADQTVRYPIRAPRVGCYGDKMGKAGVR TYGFRSPQETYD VYCYVDHLDGDVFHLTVPSKFTFEEAAKECENQDAR**LATVGELQAAWRN** GFDQCDYGWLS DASVR**HPVTVAR**AQCGGGLLGVRTLYRFENQTGFPPPDSRFDAYCFKPK EATTIDLSILA ETASPSLSKEPQMVSDRTTPIIPLVDELPVIPTEFPPVGNIVSFEQKATVQP		

QAITDSLA
TKLPTPTGSTKKPWDMDDYSPSASGPLGKLDISEIKEEVLQSTTGVSHYAT
DSWDGVVED
KQTQESVTQIEQIEVGPLVTSMEILKHIPSKEFPVTETPLVTARMILESKTEK
KMVSTVS
ELVTTGHYGFTLGEEDDEDRTLTVGSDESTLIFDQIPEVITVSKTSEDTIHT
HLEDLESV
SASTTVSPLIMPDNNGSSMDDWEERQTSGRITEEFLGKYLSTTPFPSQHR
TEIELFPYSG
DKILVEGISTVIYPSLQTEMTHRRERTETLIPEMRTDTYTDEIQEEITKSPFM
GKTEEEV
FSGMKLSTSLSEPIHVTESSVEMTKSFDFPTLITKLSAEPTEVRDMEEDFT
ATPGTTKYD
ENITTVLLAHGTLSVEAATVSKWSWDEDNTTSKPLESTEPSASSKLPPALL
TTVGMNGKD
KDIPSFTEDGADEFTLIPDSTQKQLEEVTDEDIAAHGKFTIRFQPTTSTGIAE
KSTLRDS
TTEEKVPPITSTEGQVYATMEGSALGEVEDVDLSKPVSTVPQFAHTSEVE
GLAFVSYSST
QEPTTYVDSSHTIPLSVIPKTDWGVLVPSVPSEDEVLGEPSQDILVIDQTRL
EATISPET
MRTTKITEGTTQEEFPWKEQTAEKPVPALSSTAWTPKEAVTPLDEQEGD
GSAYTVSEDEL
LTGSERVPVLETTPVGKIDHSVSYPPGAVTEHKVKTDEVVTLTPRIGPKVS
LSPGPEQKY
ETEGSSTTGFTSSLSPFSTHITQLMEETTTEKTSLEDIDLGSGLFEKPKATE
LIEFSTIK
VTVPSDITTAFSSVDRLHTTSAFKPSSAITKKPPLIDREPGEETTSDMVIIGE
STSHVPP
TTLEDIVAKETETDIDREYFTTSSPPATQPTRPPTVEDKEAFGPQALSTPQ
PPASTKFHP
DINVYIIEVRENKTGRMSDLSVIGHPIDSESKEDEPCSEETDPVHDLMAEIL
PEFPDIIE
IDLYHSEENEEEEEECANATDVTTTPSVQYINGKHLVTTVPKDPEAAEARR
GQFESVAPS
QNFSDSSESDTHPFVIAKTELSTAVQPNESTETTESLEVTWKPETYPETSE
HFSGGEPDV
FPTVPFHEEFESGTAKKGAESVTERDTEVGHQAHEHTEPVSLFPEESSGE
IAIDQESQKI
AFARATEVTFGEEVEKSTSVTYTPTIVPSSASAYVSEEEAVTLIGNPWPDD
LLSTKESWV

EATPRQVVELSGSSSIPITEGSGEAEEDEDTMFTMVTDLSQRNTTDTLITL
DTSRIITES
FFEVPATTIYPVSEQPSAKVVPTKFVSETDTSEWISSTTVEEKKRKEEEGT
TGTASTFEV
YSSTQRSDQLILPFELESPNVATSSDSGTRKSFMSLTTPTQSEREMTDST
PVFTETNTLE
NLGAQTTEHSSIHQPGVQEGLTTLPRSPASVFMEQGSGEAAADPETTTVS
SFSLNVEYAI
QAEKEVAGTLSPHVETTFSTEPTGLVLSTVMDRVVAENITQTSREIVISERL
GEPNYGAE
IRGFSTGFPLEEDFSGDFREYSTVSHPIAKEETVMMEGSGDAAFRDTQTS
PSTVPTSVHI
SHISDSEGPSSTMVSTSAFPWEEFTSSAEGSGEQLVTVSSSVVPVLPSAV
QKFSGTASSI
IDEGLGEVGTVNEIDRRSTILPTAEVEGTKAPVEKEEVKVSGTVSTNFPQTI
EPAKLWSR
QEVNPVRQEIESETTSEEQIQEEKSFESPQNSPATEQTIFDSQTFTETELK
TTDYSVLTT
KKTYSDDKEMKEEDTSLVNMSTPDPDANGLESYTTLPEATEKSHFFLATA
LVTESIPAEH
VVTDSPIKKEESTKHFPKGMRPTIQESDTELLFSGLGSGEEVLPTLPTESV
NFTEVEQIN
NTLYPHTSQVESTSSDKIEDFNRMENVAKEVGPLVSQTDIFEGSGSVTSTT
LIEILSDTG
AEGPTVAPLPFSTDIGHPQNQTVRWAEEIQTSRPQTITEQDSNKNSSTAEI
NETTTSSTD
FLARAYGFEMAKEFVTSAPKPSDLYYEPSGEGSGEVDIVDSFHTSATTQA
TRQESSTTFV
SDGSLEKHPEVPSAKAVTADGFPTVSVMLPLHSEQNKSSPDPTSTLSNTV
SYERSTDGSF
QDRFREFEDSTLKPNRKKPTENIIIDLDKEDKDLILTITESTILEILPELTSDKN
TIIDI
DHTKPVYEDILGMQTDIDTEVPSEPHDSNDESNDDSTQVQEIYEAAVNLSL
TEETFEGSA
DVLASYTQATHDESMTYEDRSQLDHMGFHFTTGIPAPSTETELDVLLPTA
TSLPIPRKSA
TVIPEIEGIKAEAKALDDMFESSTLSDGQAIADQSEIIPTLGQFERTQEEYED
KKHAGPS
FQPEFSSGAEEALVDHTPYLSIATTHLMDQSVTEVPDVMEGSNPPYYTDT
TLAVSTFAKL
SSQTPSSPLTIYSGSEASGHTEIPQPSALPGIDVGSSVMSPQDSFKEIHVNI

EATFKPSS EEYLHITEPPSLSPDTKLEPSEDDGKPELLEEMEASPTELIAVEGTEILQDF QNKTDGQV SGEAIKMFPTIKTPEAGTVITTADEIELEGATQWPHSTSASATYGVEAGVV PWLSPQTSE RPTLSSSPEINPETQAALIRGQDSTIAASEQQVAARILDSNDQATVNPVEF NTEVATPPF SLLETSNETDFLIGINEESVEGTAIYLPGPDRCKMNPCLNGGTCYPTETSY VCTCVPGYS GDQCELDFDECHSNPCRNGATCVDGFNTFRCLCLPSYVGALCEQDTETC DYGWHKFQGQC YKYFAHRRTWDAAERECRLQGAHLTSILSHEEQMFVNRVGHDYQWIGLN DKMFEHDFRWT DGSTLQYENWRPNQPDSFFSAGEDCVVIIWHENGQWNDVPCNYHLTYT CKKGTVACGQPP VVENAKTFGKMKPRYEINSLIRYHCKDGFIQRHLPTIRCLGNGRWAIPKITC MNPSAYQR TYSMKYFKNSSSAKDNSINTSKHDHRWSRRWQESRR		
5	CEACAM3 (+ isoformas)	Q6UY47
SEQ ID NO: 25 MGPPSACPHRECIPWQGLLLTASLLTFWNAPTTAWLFIASAPFEVAEGEN VHLSVVYLPE NLYSYGWYKGKTVEPNQLIAAYVIDTHVRTPGPAYSGRETISPSGDLHFQ NVTLEDTGYY NLQVTYRNSQIEQASHHLRVYESVAQPSIQASSTTVTEKGSVVLTCHTNN TGTSFQWIFN NQRLQVTKRMKLSWFNHVLTIDPIRQEDAGEYQCEVSNPVSSNR**SDPLK** **LTVK**YDNTLGI LIGVLVGSLLVAALVCFLLLRKTGRASDQSDFREQQPPASTPGHGPSDSSI S		
SEQ ID NO: 27 MGPPSACPHRECIPWQGLLLTASLLTFWNAPTTAWLFIASAPFEVAEGEN VHLSVVYLPE NLYSYGWYKGKTVEPNQLIAAYVIDTHVRTPGPAYSGRETISPSGDLHFQ NVTLEDTGYY NLQVTYRNSQIEQASHHLRVYESVAQPSIQASSTTVTEKGSVVLTCHTNN TGTSFQWIFN NQRLQVTKRMKLSWFNHVLTIDPIRQEDAGEYQCEVSNPVSSNR**SDPLK** **LTVK**SDDNTLG		

ILIGVLVGSLLVAALVCFLLLRKTGRASDQSDFREQQPPASTPGHGPSDSS IS		
SEQ ID NO: 29 MGPPSACPHRECIPWQGLLLTASLLTFWNAPTTAWLFIASAPFEVAEGEN VHLSVVYLPE NLYSYGWYKGKTVEPNQLIAAYVIDTHVRTPGPAYSGRETISPSGDLHFQ NVTLEDTGYY TLQVTYRNSQIEQASHHLRVYESVAQPSIQASSTTVTEKGSVVLTCHTNNT GTSFQWIFN NQRLQVTKRMKLSWFNHMLTIDPIRQEDAGEYQCEVSNPVSSNR**SDPLK LTVK**CE		
6	Fibromodulina	Q8IV47
SEQ ID NO: 31 MQWTSLLLLAGLFSLSQAQYEDDPHWWFHYLRSQQSTYYDPYDPYPYET YEPYPYGVDEG PAYTYGSPSPPDPRDCPQECDCPPNFPTAMYCDNRNLK**YLPFVPSR**MKY VYFQNNQITSI QEGVFDNATGLLWIALHGNQITSDKVGRKVFSKLRHLERLYLDHNNLTRM PGPLPRSLRE LHLDHNQISRVPNNALEGLENLTALYLQHNEIQEVGSSMRGLRSLILLDLSY NHLRKVPD GLPSALEQLYMEHNNVYTVPDSYFRGAPKLLYVRLSHNSLTNNGLASNTF NSSSLLELDL SYNQLQKIPPVNTNLENLYLQGNRINEFSISSFCTVVDVVNFSKLQVLRLD GNEIKRSAM PADAPLCLRLASLIEI		
7	Homólogo de Peroxidasina [Fragmento]	Q92626
SEQ ID NO: 33 SRPWWLRASERPSAPSAMAKRSRGPGRRCLLALVLFCAWGTLAVVAQK PGAGCPSRCLCF RTTVRCMHLLLEAVPAVAPQTSILDLRFNRIREIQPGAFRRLRNLNTLLLNN NQIKRIPS GAFEDLENLKYLYLYKNEIQSIDRQAFKGLASLEQLYLHFNQIETLDPDSFQ HLPKLERL FLHNNRITHLVPGTFNHLESMKRLRLDSNTLHCDCEILWLADLLKTYAESG NAQAAAICE YPRRIQGRSVATITPEELNCERPRITSEPQDADVTSGNTVYFTCRAEGNPK PEIIWLRNN NELSMKTDSRLNLLDDGTLMIQNTQETDQGIYQCMAKNVAGEVKTQEVTL RYFGSPARPT		

FVIQPQNTEVLVGESVTLECSATGHPPPRISWTRGDRTPLPVDPRVNITPS GGLYIQNVV QGDSGEYACSATNNIDSVHATAFIIVQALPQFTVTPQDRVVIEGQTVDFQC EAKGNPPPV IAWTKGGSQLSVDRRHLVLSSGTLRISGVALHDQGQYECQAVNIIGSQKV VAHLTVQPRV TPVFASIPSDTTVEVGANVQLPCSSQGEPEPAITWNKDGVQVTESGKFHI SPEGFLTIND VGPADAGRYECVARNTIGSASVSMVLSVNVPDVSRNGDPFVATSIVEAIAT VDRAINSTR THLFDSRPR**SPNDLLALFR**YPRDPYTVEQARAGEIFERTLQLIQEHVQHG LMVDLNGTSY HYNDLVSPQYLNLIANLSGCTAHRRVNNCSDMCFHQKYRTHDGTCNNLQ HPMWGASLTAF ERLLKSVYENGFNTPRGINPHRLYNGHALPMPRLVSTTLIGTETVTPDEQF THMLMQWGQ FLDHDLDSTVVALSQARFSDGQHCSNVCSNDPPCFSVMIPPNDSRARSG ARCMFFVRSSP VCGSGMTSLLMNSVYPREQINQLTSYIDASNVYGSTEHEARSIRDLASHR GLLRQGIVQR SGKPLLPFATGPPTECMRDENESPIPCFLAGDHRANEQLGLTSMHTLWFR EHNRIATELL KLNPHWDGDTIYYETRKIVGAEIQHITYQHWLPKILGEVGMRTLGEYHGYD PGINAGIFN AFATAAFRFGHTLVNPLLYRLDENFQPIAQDHLPLHKAFFSPFRIVNEGGID PLLRGLFG VAGKMRVPSQLLNTELTERLFSMAHTVALDLAAINIQRGRDHGIPPYHDYR VYCNLSAAH TFEDLKNEIKNPEIREKLKRLYGSTLNIDLFPALVVEDLVPGSRLGPTLMCL LSTQFKRL RDGDRLWYENPGVFSPAQLTQIKQTSLARILCDNADNITRVQSDVFRVAE FPHGYGSCDE IPRVDLRVWQDCCEDCRTRGQFNAFSYHFRGRRSLEFSYQEDKPTKKTR PRKIPSVGRQG EHLSNSTSAFSTRSDASGTNDFREFVLEMQKTITDLRTQIKKLESRLSTTE CVDAGGESH ANNTKWKKDACTICECKDGQVTCFVEACPPATCAVPVNIPGACCPVCLQK RAEEKP		
8	Provável receptor 37 acoplado à proteína G [precursor]	O15354
SEQ ID NO: 35		

MRAPGALLARMSRLLLLLLLKVSASSALGVAPASRNETCLGESCAPTVIQ RRGRDAWGPG NSARDVLRARAPREEQGAAFLAGPSWDLPAAPGRDPAAGRGAEASAAG PPGPPTRPPGPW RWKGARGQEPSETLGRGNPTALQLFLQISEEEEKGPRGAGISGRSQEQS VKTVPGASDLF YWPRRAGKLQGSHHKPLSKTANGLAGHEGWTIALPGRALAQNGSLGEGI HEPGGPRRGNS TNRRVRLKNPFYPLTQESYGAYAVMCLSVVIFGTGIIGNLAVMCIVCHNYY MRSISNSLL ANLAFWDFLIIFFCLPLVIFHELTKKWLLEDFSCKIVPYIEVASLGVTTFTLCA LCIDRF RAATNVQMYYEMIENCSSTTAKLAVIWVGALLLALPEVVLRQLSKEDLGFS GRAPAERCI IKISPDLPDTIYVLALTYDSARLWWYFGCYFCLPTLFTITCSLVTARKIRKAE KACTRGN KRQIQLESQMNCTVVALTILYGFCIIPENICNIVTAYMATGVSQQTMDLLNII SQFLLFF KSCVTPVLLFCLCKPFSRAFMECCCCCCEECIQKSSTVTSDDNDNEYTTE LELSPFSTIR REMSTFASVGTHC		
9	Proteína sidekick-1 [precursor]	Q8TEN9
SEQ ID NO: 37 PEMTGVTVSGLTPARTYQFRVCAVNEVGRGQYSAETSRLMLPEEPPSAP PKNIVASGRTN QSIMVQWQPPPETEHNGVLRGYILRYRLAGLPGEYQQRNITSPEVNYCLV TDLIIWTQYE IQVAAYNGAGLGVFSRAVTEYTLQGVPTAPPQNVQTEAVNSTTIQFLWNP PPQQFINGIN QGGYKLLAWPADAPEAVTVVTIAPDFHGVHHGHITNLKKFTAYFTSVLCFTT PGDGPPSTP QLVWTQEDKPGAVGHLSFTEILDTSLKVSWQEPLEKNGIITGYQISWEVYG RNNSRLTHT LNSTTHEYKIQGLSSLTTYTIDVAAVTAVGTGLVTSSTISSGVPPDLPGAPS NLVISNIS PRSATLQFRPGYDGKTSISRWIVEGQVGAIGDEEEWVTLYEEENEPDAQ MLEIPNLTPYT HYRFRMKQVNIVGPSPYSPSSRVIQTLQAPPDVAPTSVTVRTASETSLRLR WVPLPDSQY NGNPESVGYRIKYWRSDLQSSAVAQVVSDRLEREFTIEELEEWMEYELQ MQAFNAVGAGP		

WSEVVRGRTRESVPSAAPENVSAEAVSSTQILLTWTSVPEQDQNGLILGY KILFRAKDLD PEPRSHIVRGNHTQSALLAGLRKFVLYELQVLAFTRIGNGVPSTPLILERTK DDAPGPPV RLVFPEVRLTSVRIVWQPPEEPNGIILGYQIAYRLASSSPHTFTTVEVGATV RQFTATDL APESAYIFRLSAKTRQGWGEPLEATVITTEKRERPAPPRELLVPQAEVTAR SLRLQWVPG SDGASPIRYFTMQVRELPRGEWQTYSSSISHEATACVVDRLRPFTSYKLR LKATNDIGDS DFSSETEAVTTLQDVPGEPPGSVSATPHTTSSVLIQWQPPRDESLNGLLQ GYRIYYRELE YEAGSGTEAKTLKNPIALR**AELTDLK**KYRRYEVIMTAYNIIGESPASAPVEV FVGEAAPA MAPQNVQVTPLTASQLEVTWDPPPPESQNGNIQGYKIYYWEADSQNETE KMKVLFLPEPV VRLKNLTSHTKYLVSISAFNAAGDGPKSDPQQGRTHQAAPGAPSFLAFSEI TSTTLNVSW GEPAAANGILQGYRVVYEPLAPVQGVSKVVTVEVRGNWQRWLKVRDLTK GVTYFFRVQAR TITYGPELQANITAGPAEGSPGSPRDVLVTKSASELTLQWTEGHSGDTPT TGYVIEARPS DEGLWDMFVKDIPRSATSYTLSLDKLRQGVTYEFRVVAVNEAGYGEPSN PSTAVSAQVEA PFYEEWWFLLVMALSSLIVILLVVFALVLHGQNKKYKNCSTGKGISTMEES VTLDNGGFA ALELSSRHLNVKSTFSKKNGTRSPPRPSPGGLHYSDEDICNKYNGAVLTE SVSLKEKSAD ASESEATDSDYEDALPKHSFVNHYMSDPTYYNSWKRRAQGRAPAPHRY EAVAGSEAGAQL HPVITTQSAGGVYTPAGPGARTPLTGFSSFV		
10	Canal de cálcio dependente de voltagem-Alpha1A	Q9NS88
SEQ ID NO: 39 MARFGDEMPARYGGGGSGAAAGVVVGSGGGRGAGGSRQGGQPGAQR MYKQSMAQRARTMA LYNPIPVRQNCLTVNRSLFLFSEDNVVRKYAKKITEWPPFEYMILATIIANCI VLALEQH LPDDDKTPMSERLDDTEPYFIGIFCFEAGIKIIALGFAFHKGSYLRNGWNVM DFVVVLTG ILATVGTEFDLRTLRAVRVLRPLKLVSGIPSLQVVLKSIMKAMIPLLQIGLLLF		

FAILIF
AIIGLEFYMGKFHTTCFEEGTDDIQGESPAPCGTEEPARTCPNGTKCQPY
WEGPNNGITQ
FDNILFAVLTVFQCITMEGWTDLLYNSNDASGNTWNWLYFIPLIIIGSFFML
NLVLGVLS
GEFAKERERVENRRAFLKLRRQQQIERELNGYMEWISKAEEVILAEDETD
GEQRHPFDAL
RRTTIKKSKTDLLNPEEAEDQLADIASVGSPFARASIKSAKLENSTFFHKKE
RRMRFYIR
RMVKTQAFYWTVLSLVALNTLCVAIVHYNQPEWLSDFLYYAEFIFLGLFMS
EMFIKMYGL
GTRPYFHSSFNCFDCGVIIGSIFEVIWAVIKPGTSFGISVLRALRLLRIFKVTK
YWASLR
NLVVSLLNSMKSIISLLFLLFLFIVVFALLGMQLFGGQFNFDEGTPPTNFDTF
PAAIMTV
FQILTGEDWNEVMYDGIKSQGGVQGGMVFSIYFIVLTLFGNYTLLNVFLAIA
VDNLANAQ
ELTKDEQEEEEAANQKLALQKAKEVAEVSPLSAANMSIAVKEQQKNQKPA
KSVWEQRTSE
MRK**QNLLASR**EALYNEMDPDERWKAAYTRHLRPDMKTHLDRPLVVDPQ
ENRNNNTNKSRA
AEPTVDQRLGQQRAEDFLRKQARYHDRARDPSGSAGLDARRPWAGSQE
AELSREDPYGRE
SDHHAREGSLEQPGFWEGEAERGKAGDPHRRHVHRQGGSRESRSGSP
RTGANGEHRRHRA
HRSPGEEGPEDKAERRARHREGSRPARGGEGEGEGPDGGERRRRHRH
GAPATYEGDARRE
DKERRHRRRKENQGSGVPVSGPNLSTTRPIQQDLGRQDPPLAEDIDNMK
NNKLATAESAA
PHGSLGHAGLPQSPAKMGNSTDPSPMLAIPAMATNPQNAASRRTPNNPG
NPSNPGPPKTP
ENSLIVTNPSGTQTNSAKTARKPDHTTVDIPPACPPPLNHTVVQVNKNANP
DPLPKKEEE
KKEEEEDDRGEDGPKPMPPYSSMFILSTTNPLRRLCHYILNLRYFEMCILM
VIAMSSIAL
AAEDPVQPNAPRNNVLRYFDYVFTGVFTFEMVIKMIDLGLVLHQGAYFRD
LWNILDFIVV
SGALVAFAFTGNSKGKDINTIKSLRVLRVLRPLKTIKRLPKLKAVFDCVVNS
LKNVFNIL
IVYMLFMFIFAVVAVQLFKGKFFHCTDESKEFEKDCRGKYLLYEKNEVKAR
DREWKKYEF

HYDNVLWALLTLFTVSTGEGWPQVLKHSVDATFENQGPSPGYRMEMSIF YVVYFVVFPFF FVNIFVALIIITFQEQGDKMMEEYSLEKNERACIDFAISAKPLTRHMPQNKQ SFQYRMWQ FVVSPPFEYTIMAMIALNTIVLMMKFYGASVAYENALRVFNIVFTSLFSLEC VLKVMAFG ILNYFRDAWNIFDFVTVLGSITDILVTEFGNNFINLSFLRLFRAARLIKLLRQG YTIRIL LWTFVQSFKALPYVCLLIAMLFFIYAIIGMQVFGNIGIDVEDEDSDEDEFQIT EHNNFRT FFQALMLLFRSATGEAWHNIMLSCLSGKPCDKNSGILTRECGNEFAYFYF VSFIFLCSFL MLNLFVAVIMDNFEYLTRDSSILGPHHLDEYVRVWAEYDPAAWGRMPYLD MYQMLRHMSP PLGLGKKCPARVAYKRLLRMDLPVADDNTVHFNSTLMALIRTALDIKIAKG GADKQQMDA ELRKEMMAIWPNLSQKTLDLLVTPHKSTDLTVGKIYAAMMIMEYYRQSKA KKLQAMREEQ DRTPLMFQRMEPPSPTQEGGPGQNALPSTQLDPGGALMAHESGLKESP SWVTQRAQEMFQ KTGTWSPEQGPPTDMPNSQPNSQSVEMREMGRDGYSDSEHYLPMEGQ GRAASMPRLPAEN QRRRGRPRGNNLSTISDTSPMKRSASVLGPKARRLDDYSLERVPPEENQ RHHQRRRDRSH RASERSLGRYTDVDTGLGTDLSMTTQSGDLPSKERDQERGRPKDRKHR QHHHHHHHHHHP PPPDKDRYAQERPDHGRARARDQRWSRSPSEGREHMAHRQGSSSVSG SPAPSTSGTSTPR RGRRQLPQTPSTPRPHVSYSPVIRKAGGSGPPQQQQQQQQQQQQQAV ARPGRAATSGPRR YPGPTAEPLAGDRPPTGGHSSGRSPRMERRVPGPARSESPRACRHGGA RWPASGPHVSEG PPGPRHHGYYRGSDYDEADGPGSGGGEEAMAGAYDAPPPVRHASSGA TGRSPRTPRASGP ACASPSRHGRRLPNGYYPAHGLARPRGPGSRKGLHEPYSESDDDWC		
11	Proteína EMILIN2 [fragmento]	Q8N5L1
SEQ ID NO: 41 **RGALVGAPR**SARASCLRGRRPGRRQPCGRCPDPPRSGPGQAGRARCA RDVAAQTALAPRA LALGAGAAGPGWRGAVPRRPAARVSRAAQRQEQELVRLHREQECELQP EPAPPRPSGPAT		

AEDPGRRPVLPQRPPEERPPQPPGSTGVIAETGQAGPPAGAGAPGYPKS PPVASPGAPVP SLVSFSAGLTQKPFPSDGGVVLFNKVLVNDGDVYNPSTGVFTAPYDGRYL ITATLTPERD AYVEAVLSVSNASVAQLHTAGYRREFLEYHRPPGALHTCGGPGAFHLIVH LKAGDAVNVV VTGGKLAHTDFDEMYSTFSGVFLYPFLSHL		
12	Proteína 8 da região crítica da síndrome de Down (+ isoformas)	Q96T75
SEQ ID NO: 43 MKEPGPNFVTVRKGLHSFKMAFVKHLLLFLSPRLECSGSITDHCSLHLPV QEILMSQPPE QLGLQTNLGNQESSGMMK**LFMPRPK**VLAQYESIQFMP		
SEQ ID NO: 45 MHNIMMVKLKKKKSTTNLGNQESSGMMK**LFMPRPK**VLAQYESIQFMP		
SEQ ID NO: 46 MSQPPEQLGLQTNLGNQESSGMMK**LFMPRPK**VLAQYESIQFMP		
SEQ ID NO: 47 MYSYWRLECSGSITDHCSLHLPVQEILMSQPPEQLGLQTNLGNQESSGM MK**LFMPRPK**VL AQYESIQFMP		
SEQ ID NO: 48 MKEPGPNFVTVRKGLHSFKMAFVKHLLLECSGSITDHCSLHLPVQEILMS QPPEQLGLQT NLGNQESSGMMK**LFMPRPK**VLAQYESIQFMP		
SEQ ID NO: 49 MKEPGPNFVTVRKGLHSFKMAFVKHLLQTLEIKKVLE		
13	Provável 113 receptor acoplado à proteína G [precursor]	Q8IZF5
SEQ ID NO: 50 MVCSAAPLLLLATTLPLLGSPVAQASQPVSETGVRPREGLQRRQWGPLIG RDKAWNERID RPFPACPIPLSSSFGRWPKGQTMWAQTSTLTLTEEELGQSQAGGESGSG QLLDQENGAGE SALVSVYVHLDFPDKTWPPELSRTLTLPAASASSSPRPLLTGLRLTTECNV NHKGNFYCA CLSGYQWNTSICLHYPPCQSLHNHQPCGCLVFSHPEPGYCQLLPPGSPV TCLPAVPGILN LNSQLQMPGDTLSLTLHLSQEATNLSWFLRHPGSPSPILLQPGTQVSVTS		

SHGQAALSVS NMSHHWAGEYMSCFEAQGFKWNLYEVVRVPLKATDVARLPYQLSISCAT SPGFQLSCCIP STNLAYTAAWSPGEGSKASSFNESGSQCFVLAVQRCPMADTTYACDLQS LGLAPLRVPIS ITIIQDGDITCPEDASVLTWNVTKAGHVAQAPCPESKRGIVRRLCGADGVW GPVHSSCTD ARLLALFTRTKLLQAGQGSPAEEVPQILAQLPGQAAEASSPSDLLTLLSTM KYVAKVVAE ARIQLDRRALKNLLIATDKVLDMDTRSLWTLAQARKPWAGSTLLLAVETLA CSLCPQDHP FAFSLPNVLLQSQLFGPTFPADYSISFPTRPPLQAQIPRHSLAPLVRNGTEI SITSLVLR KLDHLLPSNYGQQLGDSLYATPGLVLVISIMAGDRAFSQGEVIMDFGNTD GSPHCVFWDH SLFQGRGGWSKEGCQAQVASASPTAQCLCQHLTAFSVLMSPHTVPEEP ALALLTQVGLGA SILALLVCLGVYWLVWRVVVR**NKISYFR**HAALLNMVFCLLAADTCFLGAPF LSPGPRSPL CLAAAFLCHFLYLATFFWMLAQALVLAHQLLFVFHQLAKHRVLPLMVLLGY LCPLGLAGV TLGLYLPQGQYLREGECWLDGKGGALYTFVGPVLAIIGVNGLVLAMAMLK LLRPSLSEGP PAEKRQALLGVIKALLILTPIFGLTWGLGLATLLEEVSTVPHYIFTILNTLQGV FILLFG CLMDRKIQEALRKRFCRAQAPSSTISLVSCCLQILSCASKSMSEGIPWPSS EDMGTARS		
14	Proteína ANXA4 [fragmento] (+ isoformas)	Q6LES2
SEQ ID NO: 52 MAMATKGGTVKAASGFNOMEDAQTLRKAMKGLGTDEDAIISVLAYRNTA QRQEIRTAYKS TIGRDLIDDLKSELSGNFEQVIVGMMTPTVLYDVQELRRAMKGAGTDEGC LIEILASRTP EEIRR**ISQTYQQQYGR**SLEDDIRSDTSFMFQRVLVSLSAGGRDEGNYLDD ALVRQDAQDL YEAGEKKWGTDEVKFLTVLCSRNRNHLLHVFDEYKRISQKDIEQSIKSETS GSFEDALLA IVKCMRNKSAYFAEKLYKSMKGLGTDDNTLIRVMVSRAEIDMLDIRAHFKR LYGKSLYSF IKGDTSGDYRKVLLVLCGGDD		

SEQ ID NO: 54
ATKGGTVKAASGFNOMEDAQTLRKAMKGLGTDEDAIISVLAYRNTAQRQE
IRTAYKSTIG
RDLIDDLKSELSGNFEQVIVGMMTPTVLYDVQELRRAMKGAGTDEGCLIEI
LASRTPEEI
RR**ISQTYQQQYGR**SLEDDIRSDTSFMFQRVLVSLSAGGRDEGNYLDDALV
RQDAQDLYEA
GEKKWGTDEVKFLTVLCSRNRNHLLHVFDEYKRISQKDIEQSIKSETSGSF
EDALLAIVK
CMRNKSAYFAEKLYKSMKGLGTDDNTLIRVMVSRAEIDMLDIRAHFKRLY
GKSLYSFIKG
DTSGDYRKVLLVLCGGDD

15	Similar 1 à uromodulina [precursor] (+ isoformas)	Q5DID0

SEQ ID NO: 56
MLRTSGLALLALVSAVGPSQASGFTEKGLSLLGYQLCSHRVTHTVQKVEA
VQTSYTSYVS
CGGWIPWRRCPKMVYRTQYLVVEVPESRNVTDCCEGYEQLGLYCVLPLN
QSGQFTSRPGA
CPAEGPEPSTSPCSLDIDCPGLEKCCPWSGGRYCMAPAPQAPERDPVG
SWYNVTILVKMD
FKELQQVDPRLLNHMRLLHSLVTSALQPMASTVHHLHSAPGNASTTVSRL
LLGLPRPLPV
ADVSTLLGDIAKRVYEVISVQVQDVNECFYEELNACSGRELCANLEGSYW
CVCHQEAPAT
SPRKLNLEWEDCPPVSDYVVLNVTSDSFQVSWRLNSTQNHTFHVRVYRG
MELLRSARTQS
QALAVAGLEAGVLYRVKTSYQGCGADVSTTLTIKTNAQVFEVTIK**IVNHNL**
TEKLLNRSS
VEYQDFSRQLLHEVESSFPPVVSDLYRSGKLRMQIVSLQAGSVVVRLKLT
VQDPGFPMGI
STLAPILQPLLASTVFQIDRQGTRVQDWDECVDSAEHDCSPAAWCINLEG
SYTCQCRTTR
DATPSRAGRACEGDLVSPMGGGLSAATGVTVPGLGTGTAALGLENFTLS
PSPGYPQGTPA
AGQAWTPEPSPRRGGSNVVGYDRNNTGKGVEQELQGNSIMEPPSWPSP
TEDPTGHFLWHA
TRSTRETLLNPTWLRNEDSGPSGSVDLPLTSTLTALKTPACVPVSIGRIMV
SNVTSTGFH
LAWEADLAMDSTFQLTLTSMWSPAVVLETWNTSVTLSGLEPGVLHLVEIM

AKACGKEGAR
AHLKVRTAARKLIGKVRIKNVRYSESFRNASSQEYRDFLELFFRMVRGSLP
ATMCQHMDA
GGVRMEVVSVTNGSIVVEFHLLIIADVDVQEVSAAFLTAFQTVPLLEVIRGD
TFIQDYDE
CERKEDDCVPGTSCRNTLGSFTCSCEGGAPDFPVEYSERPCEGDSPGN
ETWATSPERPLT
TAGTKAAFVQGTSPTPQGLPQRLNLTGAVRVLCEIEKVVVAIQKRFLQQES
IPESSLYLS
HPSCNVSHSNGTHVLLEAGWSECGTLMQSNMTNTVVRTTLRNDLSQEGII
HHLKILSPIY
CAFQNDLLTSSGFTLEWGVYTIIEDLHGAGNFVTEMQLFIGDSPIPQNYSV
SASDDVRIE
VGLYRQKSNLKVVLTECWATPSSNARDPITFSFINNSCPVPNTYTNVIENG
NSNKAQFKL
RIFSFINDSIVYLHCKLRVCMESPGATCKINCNNFRLLQNSETSATHQMSW
GPLIRSEGE
PPHAEAGLGAGYVVLIVVAIFVLVAGTATLLIVRYQRMNGRYNFKIQSNNFS
YQVFYE

SEQ ID NO: 58
MLRTSGLALLALVSAVGPSQASGFTEKGLSLLGYQLCSHRVTHTVQKVEA
VQTSYTSYVS
CGGWIPWRRCPKMVYRTQYLVVEVPESRNVTDCCEGYEQLGLYCVLPLN
QSGQFTSRPGA
CPAEGPEPSTSPCSLDIDCPGLEKCCPWSGGRYCMAPAPQAPERDPVG
SWYNVTILVKMD
FKELQQVDPRLLNHMRLLHSLVTSALQPMASTVHHLHSAPGNASTTVSRL
LLGLPRPLPV
ADVSTLLGDIAKRVYEVISVQVQDVNECFYEELNACSGRELCANLEGSYW
CVCHQEAPAT
SPRKLNLEWEDCPPVSDYVVLNVTSDSFQVSWRLNSTQNHTFHVRVYRG
MELLRSARTQS
QALAVAGLEAGVLYRVKTSYQGCGADVSTTLTIKTNAQVFEVTIK**IVNHNL**
TEKLLNRSS
VEYQDFSRQLLHEVESSFPPVVSDLYRSGKLRMQIVSLQAGSVVVRLKLT
VQDPGFPMGI
STLAPILQPLLASTVFQIDRQGTRVQDWDECVDSAEHDCSPAAWCINLEG
SYTCQCRTTR
DATPSRAGRACEGDLVSPMGGGLSAATGVTVPGLGTGTAALGLENFTLS
PSPGYPQGTPA
AGQAWTPEPSPRRGGSNVVGYDRNNTGKGVEQEVPSTAPGLGMDQGS

PSQVNPSQGSPSQ
GSLRQESTSQASPSQRSTSQGSPSQVNPSQGSTSHANSSQGSPSQGSP
SQESPSQGSTSQ
ASPSHRNTIGVIGTTSSPKATGSTHSFPPGATDGPLALPGQLQGNSIMEPP
SWPSPTEDP
TGHFLWHATRSTRETLLNPTWLRNEDSGPSGSVDLPLTSTLTALKTPACV
PVSIGRIMVS
NVTSTGFHLAWEADLAMDSTFQLTLTSMWSPAVVLETWNTSVTLSGLEP
GVLHLVEIMAK
ACGKEGARAHLKVRTAARKLIGKVRIKNVRYSESFRNASSQEYRDFLELFF
RMVRGSLPA
TMCQHMDAGGVRMEVVSVTNGSIVVEFHLLIIADVDVQEVSAAFLTAFQT
VPLLEVIRGD
TFIQDYDECERKEDDCVPGTSCRNTLGSFTCSCEGGAPDFPVEYSERPC
EGDSPGNETWA
TSPERPLTTAGTKAAFVQGTSPTPQGLPQRLNLTGAVRVLCEIEKVVVAIQ
KRFLQQESI
PESSLYLSHPSCNVSHSNGTHVLLEAGWSECGTLMQSNMTNTVVRTTLR
NDLSQEGIIHH
LKILSPIYCAFQNDLLTSSGFTLEWGVYTIIEDLHGAGNFVTEMQLFIGDSPI
PQNYSVS
ASDDVRIEVGLYRQKSNLKVVLTECWATPSSNARDPITFSFINNSCPVPNT
YTNVIENGN
SNKAQFKLRIFSFINDSIVYLHCKLRVCMESPGATCKINCNNFRLLQNSETS
ATHQMSWG
PLIRSEGEPPHAEAGLGAGYVVLIVVAIFVLVAGTATLLIVRYQRMNGRYNF
KIQSNNFS
YQVFYE

SEQ ID NO: 59
MVYRTQYLVVEVPESRNVTDCCEGYEQLGLYCVLPLNQSGQFTSRPGAC
PAEGPEPSTSP
CSLDIDCPGLEKCCPWSGGRYCMAPAPQAPERDPVGSWYNVTILVKMDF
KELQQVDPRLL
NHMRLLHSLVTSALQPMASTVHHLHSAPGNASTTVSRLLLGLPRPLPVAD
VSTLLGDIAK
RVYEVISVQVQDVNECFYEELNACSGRELCANLEGSYWCVCHQEAPATS
PRKLNLEWEDC
PPVSDYVVLNVTSDSFQVSWRLNSTQNHTFHVRVYRGMELLRSARTQSQ
ALAVAGLEAGV
LYRVKTSYQGCGADVSTTLTIKTNAQVFEVTIK**IVNHNLTEKLLNR**SSVEY
QDFSRQLLH

EVESSFPPVVSDLYRSGKLRMQIVSLQAGSVVVRLKLTVQDPGFPMGIST
LAPILQPLLA
STVFQIDRQGTRVQDWDECVDSAEHDCSPAAWCINLEGSYTCQCRTTRD
ATPSRAGRACE
GDLVSPMGGGLSAATGVTVPGLGTGTAALGLENFTLSPSPGYPQGTPAA
GQAWTPEPSPR
RGGSNVVGYDRNNTGKGVEQELQGNSIMEPPSWPSPTEDPTGHFLWHA
TRSTRETLLNPT
WLRNEDSGPSGSVDLPLTSTLTALKTPACVPVSIGRIMVSNVTSTGFHLA
WEADLAMDST
FQLTLTSMWSPAVVLETWNTSVTLSGLEPGVLHLVEIMAKACGKEGARAH
LKVRTAARKL
IGKVRIKNVRYSESFRNASSQEYRDFLELFFRMVRGSLPATMCQHMDAG
GVRMEVVSVTN
GSIVVEFHLLIIADVDVQEVSAAFLTAFQTVPLLEVIRGDTFIQDYDECERKE
DDCVPGT
SCRNTLGSFTCSCEGGAPDFPVEYSERPCEGDSPGNETWATSPERPLTT
AGTKAAFVQGT
SPTPQGLPQRLNLTGAVRVLCEIEKVVVAIQKRFLQQESIPESSLYLSHPS
CNVSHSNGT
HVLLEAGWSECGTLMQSNMTNTVVRTTLRNDLSQEGIIHHLKILSPIYCAF
QNDLLTSSG
FTLEWGVYTIIEDLHGAGNFVTEMQLFIGDSPIPQNYSVSASDDVRIEVGLY
RQKSNLKV
VLTECWATPSSNARDPITFSFINNSCPVPNTYTNVIENGNSNKAQFKLRIFS
FINDSIVY
LHCKLRVCMESPGATCKINCNNFRLLQNSETSATHQMSWGPLIRSEGEPP
HAEAGLGAGY
VVLIVVAIFVLVAGTATLLIVRYQRMNGRYNFKIQSNNFSYQVFYE

SEQ ID NO: 60

MVYRTQYLVVEVPESRNVTDCCEGYEQLGLYCVLPLNQSGQFTSRPGAC
PAEGPEPSTSP
CSLDIDCPGLEKCCPWSGGRYCMAPAPQAPERDPVGSWYNVTILVKMDF
KELQQVDPRLL
NHMRLLHSLVTSALQPMASTVHHLHSAPGNASTTVSRLLLGLPRPLPVAD
VSTLLGDIAK
RVYEVISVQVQDVNECFYEELNACSGRELCANLEGSYWCVCHQEAPATS
PRKLNLEWEDC
PPVSDYVVLNVTSDSFQVSWRLNSTQNHTFHVRVYRGMELLRSARTQSQ
ALAVAGLEAGV
LYRVKTSYQGCGADVSTTLTIKTNAQVFEVTIK**IVNHNLTEKLLNR**SSVEY

QDFSRQLLH EVESSFPPVVSDLYRSGKLRMQIVSLQAGSVVVRLKLTVQDPGFPMGIST LAPILQPLLA STVFQIDRQGTRVQDWDECVDSAEHDCSPAAWCINLEGSYTCQCRTTRD ATPSRAGRACE GDLVSPMGGGLSAATGVTVPGLGTGTAALGLENFTLSPSPGYPQGTPAA GQAWTPEPSPR RGGSNVVGYDRNNTGKGVEQEVPSTAPGLGMDQGSPSQVNPSQGSPS QGSLRQESTSQAS PSQRSTSQGSPSQVNPSQGSTSHANSSQGSPSQGSPSQESPSQGSTSQ ASPSHRNTIGVI GTTSSPKATGSTHSFPPGATDGPLALPGQLQGNSIMEPPSWPSPTEDPT GHFLWHATRST RETLLNPTWLRNEDSGPSGSVDLPLTSTLTALKTPACVPVSIGRIMVSNVT STGFHLAWE ADLAMDSTFQLTLTSMWSPAVVLETWNTSVTLSGLEPGVLHLVEIMAKAC GKEGARAHLK VRTAARKLIGKVRIKNVRYSESFRNASSQEYRDFLELFFRMVRGSLPATM CQHMDAGGVR MEVVSVTNGSIVVEFHLLIIADVDVQEVSAAFLTAFQTVPLLEVIRGDTFIQD YDECERK EDDCVPGTSCRNTLGSFTCSCEGGAPDFPVEYSERPCEGDSPGNETWA TSPERPLTTAGT KAAFVQGTSPTPQGLPQRLNLTGAVRVLCEIEKVVVAIQKRFLQQESIPES SLYLSHPSC NVSHSNGTHVLLEAGWSECGTLMQSNMTNTVVRTTLRNDLSQEGIIHHLK ILSPIYCAFQ NDLLTSSGFTLEWGVYTIIEDLHGAGNFVTEMQLFIGDSPIPQNYSVSASD DVRIEVGLY RQKSNLKVVLTECWATPSSNARDPITFSFINNSCPVPNTYTNVIENGNSNK AQFKLRIFS FINDSIVYLHCKLRVCMESPGATCKINCNNFRLLQNSETSATHQMSWGPLI RSEGEPPHA EAGLGAGYVVLIVVAIFVLVAGTATLLIVRYQRMNGRYNFKIQSNNFSYQVF YE		
16	Membro 2 da classe F do receptor de eliminação [precursor]	Q96GP6
SEQ ID NO: 61 MEGAGPR**GAGPARRR**GAGGPPSPLLPSLLLLLLLWMLPDTVAPQELNPR GRNVCRAPGSQ VPTCCAGWRQQGDECGIAVCEGNSTCSENEVCVRPGECRCRHGYFGAN		

CDTKCPRQFWGP DCKELCSCHPHGQCEDVTGQCTCHARRWGARCEHACQCQHGTCHPRS GACRCEPGWWGAQ CASACYCSATSRCDPQTGACLCHAGWWGRSCNNQCACNSSPCEQQSG RCQCRERTFGARC DRYCQCFRGRCHPVDGTCACEPGYRGKYCREPCPAGFYGLGCRRRCG QCKGQQPCTVAEG RCLTCEPGWNGTKCDQPCATGFYGEGCSHRCPPCRDGHACNHVTGKC TRCNAGWIGDRCE TKCSNGTYGEDCAFVCADCGSGHCDFQSGRCLCSPGVHGPHCNVTCPP GLHGADCAQACS CHEDTCDPVTGACHLETNQRKGVMGAGALLVLLVCLLLSLLGCCCACRG KDPTRRELSLG RKKAPHRLCGRFSRISMKLPRIPLRRQKLPKVVVAHHDLDNTLNCSFLEPP SGLEQPSPS WSSRASFSSFDTTDEGPVYCVPHEEAPAESRDPEVPTVPAEAPAPSPVP LTTPASAEEAI PLPASSDSERSASSVEGPGGALYARVARREARPARARGEIGGLSLSPSPE RRKPPPPDPA TKPKVSWIHGKHSAAAAGRAPSPPPPGSEAAPSPSKRKRTPSDKSAHTV EHGSPRTRDPT PRPPGLPEEATALAAPSPPRARARGRGPGLLEPTDAGGPPRSAPEAASM LAAELRGKTRS LGRAEVALGAQGPREKPAPPQKAKRSVPPASPARAPPATETPGPEKAAT DLPAPETPRKK TPIQKPPRKKSREAAGELGRAGAPTL		
17	Proteína 2 contendo o domínio Sushi [pre-cursor]	Q9UGT4
SEQ ID NO: 63 MKPALLPWALLLLATALGPGPGPTADAQESCSMRCGALDGPCSCHPTCS GLGTCCLDFRD FCLEILPYSGSMMGGKDFVVRHFKMSSPTDASVICRFKDSIQTLGHVDSS GQVHCVSPLL YESGRIPFTVSLDNGHSFPRAGTWLAVHPNKVSMMEKSELVNETRWQYY GTANTSGNLSL TWHVKSLPTQTITIELWGYEETGMPYSQEWTAKWSYLYPLATHIPNSGSF TFTPKPAPPS YQRWRVGALRIIDSKNYAGQKDVQALWTNDHALAWHLSDDFREDPVAW ARTQCQAWEELE DQLPNFLEELPDCPCTLTQARADSGRFFTDYGCDMEQGSVCTYHPGAVH CVRSVQASLRY		

GSGQQCCYTADGTQLLTADSSGGSTPDRGHDWGAPPFRTPPRVPSMSH WLYDVLSFYYCC LWAPDCPRYMQRRPSNDCRNYRPPRLASAFGDPHFVTFDGTNFTFNGR GEYVLLEAALTD LRVQARAQPGTMSNGTETRGTGLTAVAVQEGNSDVVEVRLANRTGGLEV LLNQEVLSFTE QSWMDLKGMFLSVAAGDRVSIMLASGAGLEVSVQGPFLSVSVLLPEKFLT HTHGLLGTLN NDPTDDFTLHSGRVLPPGTSPQELFLFGANWTVHNASSLLTYDSWFLVH NFLYQPKHDPT FEPLFPSETTLNPSLAQEAAKLCGDDHFCNFDVAATGSLSTGTATR**VAHQ LHQR**RMQSLQ PVVSCGWLAPPPNGQKEGNRYLAGSTIYFHCDNGYSLAGAETSTCQADG TWSSPTPKCQP GRSYAVLLGIIFGGLAVVAAVALVYVLLRRRKGNTHVWGAQP		
18	Proteína de tumor, controlado 1 de forma transcricional	Q5W0H4
SEQ ID NO: 65 MIIYRDLISHDEMFSDIYKIREIADGLCLEVEGKMVSRTEGNIDDSLIGGNAS AEGPEGE GTESTVITGVDIVMNHHLQETSFTKEAYKKYIKDYMKSIKGKLEEQRPERV KPFMTGAAE QIKHILANFKNYQFFIGENMNPDGMVALLDYREDGVTPYMIFFKDGLEMEK CVSTR**KWVK** **INNVK**KTF		
19	Suposto receptor acoplado à proteína G	Q8TDU0
SEQ ID NO: 67 MVLCCRGSLLWMVLCCGWFSVIEGLCCGGSLLWMVLCCGWVSVVGGSL LWRVLCCGGFSV VEGSLLWRVSVGDGSLLWRLSVVEVLCCGGSLLWMVLCCGGFCVVEGS LLWRVSVVDGSL SWR**LSVVEAPCR**GGSLSWRVSVVGGSLLWRVSVVDGSLLWRVSVVEGL CCGGFSVVEGLC CGGFSVVEGCLLWRVLCCGASLLWRVSVVEGSLLWRVCCGGFSVVESL CCGWFSVVEGSL LWRVLCCGWFSVMEGSLLWRVLSCGWFSVVDGSLLWRVSVVEGLCCG ESVVDGSLLWRVS VVEGLCCGWFFVVGGSLLWMVLCCGWFSVVNGSLLWMGLCCGGFSVV DGSLLWMGLCCGG SLLWMVLCFGWVSVVEVLCCGSSLLYLLQICMIRCLGASTH		

20	Proteína hipotética DKFZp686K0275 [fragmento]	Q7Z3A1
SEQ ID NO: 69 DRSRWRGR**AGQGFGLR**RREMAAGGRMEDGSLDITQSIEDDPLLDAQLL PHHSLQAHFRPR FHPLPTVIIVNLLWFIHLVFVVLAFLTGVLCSYPNPNEDKCPGNYTNPLKVQ AVIILGKV ILWILHLLLECYIQYHHSKIRNRGYNLIYRSTRHLKRLALMIQSSGNTVLLLIL CMQHSF PKPGRLYLDLILAILALELICSLICLLIYTVKIRRFNKAKPEPDILEEEKIYAYPS NITS ETGFRTISSLEEIVEKQGDTIEYLKRHNALLSKRLLALTSSDLGCQPSRT		
21	Proteína transmembrana TMEM55A	Q8N4L2
SEQ ID NO: 71 MAADGVDERSPLLSASHSGNVTPTAPPYLQESSPRAELPPPYTAIASPDA SGIPVINCRV CQSLINLDGKLHQHVVKCTVCNEATPIKNPPTGKKYVRCPCNCLLICKDTS RRIGCPRPN CRRIINLGPVMLISEEQPAQPALPIQPEGTRVVCGHCGNTFLWMELRFNTL AKCPHCK**KI** **SSVGSALPR**RRCCAYITIGMICIFIGVGLTVGTPDFARRFRATYVSWAIAYL LGLICLIR ACYWGAIRVSYPEHSFA		
22	Proteína hipotética Q8WYY4	Q8WYY4
SEQ ID NO: 73 M**VLTAMVGK**IHRKRLTYTNAGRIKKLTQTNVADVVKLHKGDMHGCAWWL VPVILALGGAG AGGSLEARSSRPAWPTWRSPVSTKNTRVGQAWWSMPVISATWETEVG GSLGPRRQRVQ		
23	Família com similaridade de seqüência 116, membro A	Q8IWF6
SEQ ID NO: 75 MALR**GPAGLGPGSR**RPLDEAVAGAEGREAPALVAAGGAPEDDEEDDGR GRGLLRWDSFSA WLHCVCVVGFDLELGQAVEVIYPQHSKLTDREKTNICYLSFPDSNSGCLG DTQFCFRFRQ SSGRRVSLHCLLDQFDKDLPVYLKKDPAYFYGYVYFRQVRDKTLKRGYF QKSLVLISKLP YIHFFHTVLKQIAPEYFEKNEPYLEAACNDVDRWPAPVPGKTLHLPIMGVV MKVRIPTCH		

DKPGTTQIVQLTQQVDTNISVILPTVHEVDIFRCFCPVFLHSQMLWELVLLG EPLVVMAP SPSESSETVLALVNCISPLKYFSDFRPYFTIHDSEFKEYTTRTQAPPSVILG VTNPFFAK TLQHWPHIIRIGDLKPTGEIPKQVKVKKLKNLKTLDSKPGVYTSYKPYLNRD EEIIKQLQ KGVQQKRPSEAQSVILRRYFLELTQSFIIPLERYVASLMPLQKSISPWKSPP QLRQFLPE EFMKTLEKTGPQLTSRIKGDWIGLYRHFLKSPNFDGWFKTRRKEMTQKLE ALHLEALCEE DLLLWIQKHTEVETVDLVLKLKNKLLQADREHLPVKPDTMEKLRTHIDAIILA LPEDLQG ILLKTGMT		
24	Proteína C6orf66 de UPF0240	Q9P032
SEQ ID NO: 77 **MGALVIR**GIRNFNLENRAEREISKMKPSVAPRHPSTNSLLREQISLYPEVK GEIARKDEK LLSFLKDVYVDSKDPVSSLQVKAAETCQEPKEFRLPKDHHFDMINIKSIPK GKISIVEAL TLLNNHKLFPETWTAEKIMQEYQLEQKDVNSLLKYFVTFEVEIFPPEDKKAI RSK		
25	CDNA FLJ45811 fis, clone NT2RP7014778	Q6ZS59
SEQ ID NO: 79 MVFYCMHLKYYSEKAPKGPQGKNNYDPIGLGTQYPKVWHFGMLSALNQ RRLEGLRRKVSL NLSYSPVSDFFFPYKGSHRNQNSSSVYYHEIIPFCPVTFLQGCPFFMECK HKNR**QFWLGG** **VAR**ACNPSTLGG		
26	Proteína hipotética DKFZp779O1248	Q6AHZ8
SEQ ID NO: 81 MAGAEWKSLEECLEKHLPLPDLQEVKRVLYGKELRKLDLPR**EAFEAASR**E DFELQGYAFE AAEEQLRRPRIVHVGLVQNRIPLPANAPVAEQVSALHRRIKAIVEVAAMCG VNIICFQEA WILRPHHQEPRPPCCYAPSCCLIPSVFPHRSESIRSSPSLYHHLVQAPGSS PLAFVIPSS WSPVPS		
27	Beta-ureidopropionase	Q9UBR1
SEQ ID NO: 83		

MAGAEWKSLEECLEKHLPLPDLQEVKRVLYGKELRKLDLPR**EAFEAASRE** DFELQGYAFE AAEEQLRRPRIVHVGLVQNRIPLPANAPVAEQVSALHRRIKAIVEVAAMCG VNIICFQEA WTMPFAFCTREKLPWTEFAESAEDGPTTRFCQKLAKNHDMVVVSPILER DSEHGDVLWNT AVVISNSGAVLGKTRKNHIPRVGDFNESTYYMEGNLGHPVFQTQFGRIAV NICYGRHHPL NWLMYSINGAEIIFNPSATIGALSESLWPIEARNAAIANHCFTCAINRVGTE HFPNEFTS GDGKKAHQDFGYFYGSSYVAAPDSSRTPGLSRSRDGLLVAKLDLNLCQQ VNDVWNFKMTG RYEMYARELAEAVKSNYSPTIVKE		
28	Proteína hipotética DKFZp434F1919 (+ isoformas)	Q9GZU6
SEQ ID NO: 85 MNSRQAWRLFLSQGRGDRWVSRPRGHFSPALRREFFTTTTKEGYDRRP VDITPLEQRKLT FDTHALVQDLETHGFDKTQAETIVSALTALSNVSLDTIYKEMVTQAQQEITV QQLMAHLD AIRKDMVILEKSEFANLRAENEKMKIELDQVKQQLMHETSRIRADNKLDINL ERSRVTDM FTDQEKQLMETTTEFTKKDTQTKSIISETSNK**IDAEIASLK**TLMESNKLETIR YLAASVF TCLAIALGFYRFWK		
SEQ ID NO: 87 MNSRQAWRLLLSQGRGDRWVSRPRGHFSPALRREFFTTTTKEGYDRRP VDITPLEQRKLT FDTHALVQDLETHGFDKTQAETIVSALTALSNVSLDTIYKEMVTQAQQEITV QQLMAHLD AIRKDMVILEKSEFANLRAENEKMKIELDQVKQQLMHETSRIRADNKLDINL ERSRVTDM FTDQEKQLMETTTEFTKKDTQTKSIISETSNK**IDAEIASLK**TLMESNKLETIR YLAASVF TCLAIALGFYRFWK		
29	Rica em cisteína com proteína 2 do domí- nio similar a EGF [precursor] (+ isoformas)	Q6UXH1
SEQ ID NO: 89 MRLPRRAALGLLPLLLLLPPAPEAAKKPTPCHRCRGLVDKFNQGMVDTAK		

KNFGGGNTAW
EEKTLSKYESSEIRLLEILEGLCESSDFECNQMLEAQEEHLEAWWLQLKSE
YPDLFEWFC
VKTLKVCCSPGTYGPDCLACQGGSQRPCSGNGHCSGDGSRQGDGSCR
CHMGYQGPLCTDC
MDGYFSSLRNETHSICTACDESCK**TCSGLTNR**DCGECEVGWVLDEGACV
DVDECAAEPPP
CSAAQFCKNANGSYTCEECDSSCVGCTGEGPGNCKECISGYAREHGQC
ADVDECSLAEKT
CVRKNENCYNTPGSYVCVCPDGFEETEDACVPPAEAEATEGESPTQLPS
REDL

SEQ ID NO: 91
MRLPRRAALGLLPLLLLLPPAPEAAKKPTPCHRCRGLVDKFNQGMVDTAK
KNFGGGNTAW
EEKTLSKYESSEIRLLEILEGLCESSDFECNQMLEAQEEHLEAWWLQLKSE
YPDLFEWFC
VKTLKVCCSPGTYGPDCLACQGGSQRPCSGNGHCSGDGSRQGDGSCR
CHMGYQGPLCTDC
MDGYFSSLRNETHSICTACDESCK**TCSGLTNR**DCGECEVGWVLDEGACV
DVDECAAEPPP
CSAAQFCKNANGSYTCEDVDECSLAEKTCVRKNENCYNTPGSYVCVCPD
GFEETEDACVP
PAEAEATEGESPTQLPSREDL

SEQ ID NO: 92
MRLPRRAALGLLPLLLLLPPAPEAAKKPTPCHRCRGLVDKFNQGMVDTAK
KNFGGGNTAW
EEKTLSKYESSEIRLLEILEGLCESSDFECNQMLEAQEEHLEAWWLQLKSE
YPDLFEWFC
VKTLKVCCSPGTYGPDCLACQGGSQRPCSGNGHCSGDGSRQGDGSCR
CHMGYQGPLCTDC
MDGYFSSLRNETHSICTACDESCK**TCSGLTNR**DCGECEVGWVLDEGACV
DVDECAAEPPP
CSAAQFCKNANGSYTCEGGPGGRVCTPGPAGFRCCLCQHSFMAS

SEQ ID NO: 93
MRLPRRAALGLLPLLLLLPPAPEAAKKPTPCHRCRGLVDKFNQGMVDTAK
KNFGGGNTAW
EEKTLSKYESSEIRLLEILEGLCESSDFECNQMLEAQEEHLEAWWLQLKSE
YPDLFEWFC
VKTLKVCCSPGTYGPDCLACQGGSQRPCSGNGHCSGDGSRQGDGSCR
CHMGYQGPLCTDC

MDGYFSSLRNETHSICTACDESCK**TCSGLTNR**DCGECEVGWVLDEGACV ECDSSCVGCTG EGPGNCKECISGYAREHGQCADVDECSLAEKTCVRKNENCYNTPGSYVC VCPDGFEETED ACVPPAEAEATEGESPTQLPSREDL		
SEQ ID NO: 94 MRLPRRAALGLLPLLLLLPPAPEAAKKPTPCHRCRGLVDKFNQGMVDTAK KNFGGGNTAW EEKTLSKYESSEIRLLEILEGLCESSDFECNQMLEAQEEHLEAWWLQLKSE YPDLFEWFC VKTLKVCCSPGTYGPDCLACQGGSQRPCSGNGHCSGDGSRQGDGSCR CHMGYQGPLCTDC MDGYFSSLRNETHSICTVRTGLSDSYPPCCLSLGCWRGVGHAWIRGRNT HTQPGYSSRVW IAAFSPACDESCK**TCSGLTNR**DCGECEVGWVLDEGACVDVDECAAEPPP CSAAQFCKNAN GSYTCEECDSSCVGCTGEGPGNCKECISGYAREHGQCADVDECSLAEKT CVRKNENCYNT PGSYVCVCPDGFEETEDACVPPAEAEATEGESPTQLPSREDL		
SEQ ID NO: 95 MRLPRRAALGLLPLLLLLPPAPEAAKKPTPCHRCRGLVDKFNQGMVDTAK KNFGGGNTAW EEKTLSKYESSEIRLLEILEGLCESSDFECNQMLEAQEEHLEAWWLQLKSE YPDLFEWFC VKTLKVCCSPGTYGPDCLACQGGSQRPCSGNGHCSGDGSRQGDGSCR CHMGYQGPLCTDC MDGYFSSLRNETHSICTACDESCK**TCSGLTNR**DCGECEVGWVLDEGACV DVDECAAEPPP CSAAQFCKNANGSYTCEECDSSCVGCTGEGPGNCKECISGYAREHGQC ADVDECSLAEKT CVRKNENCYNTPGSYVCVCPDGFEETEDACVPPAEAGEWHGCPPHRLP SPGPQGLHVDWL LGLKSTQMVALRW		
30	Proteína KIAA0100 da família UPF0378 [precursor]	Q5H9T4
SEQ ID NO: 96 MPLFFSALLVLLLVALSALFLGRWLVVRLATKWCQR**KLQAELK**IGSFRFF WIQNVSLKFQ QHQQTVEIDNLWISSKPLSHDLPHYVALCFGEVRIRTDLQKVSDLSAPFSQ SAGVDQKEL		

SFSPSLLKIFCQLFSIHVDAINIMVLKVDTSESLWHIQISRSRFLLDSDGKRLI
CEVSLC
KINSKVLKSGQLEDTCLVELSLALDLCLKVGISSRHLTAITVDVWTLHAELH
EGLFQSQL
LCQGPSLASKPVPCSEVTENLVEPTLPGLFLLQQLPDQVKVKMENTSVVL
SMNSQKRHLT
WTLKLLQFLYHRDEDQLPLRSFTANSDMAQMSTELLLEDGLLLSQSRQRI
VCLNSLKASV
QVTTIDLSASLVLNTCIIHYRHQEFSHWLHLLALETQGSSSPVLKQRKKRTF
PQILAPII
FSTSISNVNISIQLGDTPPFALGFNSISLDYQHLRPQSIHQRGVLTVDHLCW
RVGSDSHI
QRAPHPPNMHVWGEALVLDSFTLQGSYNQPLVLSSTQSDTLFLDCTIRGL
QVEASDTCAQ
CLSRILSLMGPQSGKSAVSRHSSFGESVSLLWKVDLKVEDMNLFTLSALV
GASEVRLDTL
AILGSAETSTVGIQGLVLALVKSVTEKMQPCCKAPDIPTPVLSLSMLSITYH
SSIRSLEV
QCGAGLTLLWSPPDHMYLYQHVLATLQCRDLLRATVFPETVPSLALETSG
TTSELEGRAP
EPLPPKRLLNLTLEVSTAKLTAFVAEDKFITLAAESVSLSRHGGSLQAYCPE
LAAGFDGN
SIFNFKEVEVQLLPELEFPYQYDFSRTLDEAVGVQKWLKGLHQGTRAWAS
PSPVPLPPDL
LLKVEHFSWVFLDDVFEVKLHDNYELMKDESKESAKRLQLLDAKVAALRK
QHGELLPARK
IEELYASLERKNIEIYIQRSRRLYGNTPMRRALLTWSLAGLELVALADASFH
GPEHVVEQ
VQELDPGSPFPPEGLDLVIQWCRMLKCNVKSFLVRIRDYPRYLFEIRDWR
LMGRLVGTEQ
SGQPCSRRRQILHLGLPWGNVAVERNMPPLKFYHDFHSEIFQYTVVWGP
CWDPAWTLIGQ
CVDLLTKPSADPSPPLPWWDKSRLLFHGDWHMDIEQANLHQLATEDPYN
TTENMHWEWSH
LSFHWKPGQFVFKGDLDINVRTASKYDDCCFLHLPDLCMTLDLQWLCHG
NPHDHHSVTLR
APEFLPEVPLGQLHDSYRAFRSENLNLSIKMDLARHSGTISQPRILLYSSTL
RWMQNFWA
TWTSVTRPICRGKLFNNLKPSKKKLGQHYKQLSYTALFPQLQVHYWASFA
QQRGIQIECS
QGHVFTRGTQRLIPQAGTVMRRLISDWSVTQMVSDLSQVTVHLMASPTE

ENADHCLDPLV TKTHLLSLSSLTYQRHSNRTAEEELSARDGDPTFHTHQLHLVDLRISWTTT NRDIAFGLY DGYKKAAVLKRNLSTEALKGLKIDPQMPAKKPKRGVPTSASAPPRVNTPS FSGQPDKGSS GGAYMLQKLIEETDRLVVFTEEESGMSDQLCGIAACQTDDIYNRNCLIELV NCQMVLRGA ETEGCVIVSAAKAQLLQCQHHPAWYGDTLKQKTSWTCLLDGMQYFATTE SSPTEQDGRQL WLEVKNIEEHRQRSLDSVQELMESGQAVGGMVTTTTDWNQPAEAQQAQ QVQRIISRCNCR MYYISYSHDIDPELATQIKPPEVLENQEKEDLLKKQEGAVDTFTLIHHELEIS NPAQYAM ILDIVNNLLLHVEPKRKEHSEKKQRVRFQLEISSNPEEQRSSILHLQEAVRQ HVAQIRQL EKQMYSTMKSLQDDSKNENLLDLNQKLQLQLNQEKANLQLESEELNILIRC FKDFQLQRA NKMELRKQQEDVSVVRRTEFYFAQARWRLTEEDGQLGIAELELQRFLYS KVNKSDDTAEH LLELGWFTMNNLLPNAVYKVVLRPQSSCQSGRQLALRLFSKVRPPVGGIS VKEHFEVNVV PLTIQLTHQFFHRMMGFFFPGRSVEDDEVGDEEDKSKLVTTGIPVVKPRQ LIATDDAVPL GPGKGVAQGLTRSSGVRRSFRKSPEHPVDDIDKMKERAAMNNSFIYIKIP QVPLCVSYKG EKNSVDWGDLNLVLPCLEYHNNTWTWLDFAMAVKRDSRKALVAQVIKEK LRLKSATGSEV RGKLETKSDLNMQQQEEEEKARLLIGLSVGDKNPGKKSIFGRRK		
31	Membro 1 da subfamília H do canal com abertura por voltagem de potássio (+ isoformas)	O95259
SEQ ID NO: 98 MTMAGGRRGLVAPQNTFLENIVRRSNDTNFVLGNAQIVDWPIVYSNDGFC KLSGYHRAEV MQKSSTCSFMYGELTDKDTIEKVRQTFENYEMNSFEILMYKKNRTPVWFF VKIAPIRNEQ DKVVLFLCTFSDITAFKQPIEDDSCKGWGKFARLTRALTSSRGVLQQLAPS VQKGENVHK HSRLAEVLQLGSDILPQYKQEAPKTPPHIILHYCVFKTTWDWIILILTFYTAIL VPYNVS FKTRQNNVAWLVVDSIVDVIFLVDIVLNFHTTFVGPAGEVISDPKLIRMNYL		

KTWFVIDL
LSCLPYDVINAFENVDEVSAFMGDPGKIGFADQIPPPLEGRESQGISSLFS
SLKVVRLLR
LGRVARKLDHYIEYGAAVLVLLVCVFGLAAHWMACIWYSIGDYEIFDEDTK
TIRNNSWLY
QLAMDIGTPYQFNGSGSGKWEGGPSKNSVYISSLYFTMTSLTSVGFGNIA
PSTDIEKIFA
VAIMMIGSLLYATIFGNVTTIFQQMYANTNRYHEMLNSVRDFLKLYQVPKG
LSERVMDYI
VSTWSMSRGIDTEKVLQICPKDMRADICVHLNRKVFKEHPAFRLASDGCL
RALAMEFQTV
HCAPGDLIYHAGESVDSLCFVVSGSLEVIQDDEVVAILGKGDVFGDVFWK
EATLAQSCAN
VRALTYCDLHVIKRDALQKVLEFYTAFSHSFSRNLILTYNLRKRIVFRKISDV
KREEEER
MKRKNEAPLILPPDHPVRRLFQRFRQQKEARLAAERGGRDLDDLDVEKG
NVLTEHASANH
SLVKASVVTVRESPATPVSFQAASTSGVPDHAKLQAPGSECLGPKGGGG
DCAKRKSWARF
KDACGKSEDWNKVSKAESMETLPERTKASGEATLKKTDSCDSGITKSDLR
LDNVGEARSP
QDR**SPILAEVK**HSFYPIPEQTLQATVLEVRHELKEDIKALNAKMTNIEKQLS
EILRILTS
RRSSQSPQELFEISRPQSPESERDIFGAS

SEQ ID NO: 100
MTMAGGRRGLVAPQNTFLENIVRRSNDTNFVLGNAQIVDWPIVYSNDGFC
KLSGYHRAEV
MQKSSTCSFMYGELTDKDTIEKVRQTFENYEMNSFEILMYKKNRTPVWFF
VKIAPIRNEQ
DKVVLFLCTFSDITAFKQPIEDDSCKGWGKFARLTRALTSSRGVLQQLAPS
VQKGENVHK
HSRLAEVLQLGSDILPQYKQEAPKTPPHIILHYCVFKTTWDWIILILTFYTAIL
VPYNVS
FKTRQNNVAWLVVDSIVDVIFLVDIVLNFHTTFVGPAGEVISDPKLIRMNYL
KTWFVIDL
LSCLPYDVINAFENVDEGISSLFSSLKVVRLLRLGRVARKLDHYIEYGAAVL
VLLVCVFG
LAAHWMACIWYSIGDYEIFDEDTKTIRNNSWLYQLAMDIGTPYQFNGSGS
GKWEGGPSKN
SVYISSLYFTMTSLTSVGFGNIAPSTDIEKIFAVAIMMIGSLLYATIFGNVTTIF
QQMYA

NTNRYHEMLNSVRDFLKLYQVPKGLSERVMDYIVSTWSMSRGIDTEKVLQ
ICPKDMRADI
CVHLNRKVFKEHPAFRLASDGCLRALAMEFQTVHCAPGDLIYHAGESVDS
LCFVVSGSLE
VIQDDEVVAILGKGDVFGDVFWKEATLAQSCANVRALTYCDLHVIKRDALQ
KVLEFYTAF
SHSFSRNLILTYNLRKRIVFRKISDVKREEEERMKRKNEAPLILPPDHPVRR
LFQRFRQQ
KEARLAAERGGRDLDDLDVEKGNVLTEHASANHSLVKASVVTVRESPATP
VSFQAASTSG
VPDHAKLQAPGSECLGPKGGGGDCAKRKSWARFKDACGKSEDWNKVS
KAESMETLPERTK
ASGEATLKKTDSCDSGITKSDLRLDNVGEARSPQDR**SPILAEVK**HSFYPIP
EQTLQATVL
EVRHELKEDIKALNAKMTNIEKQLSEILRILTSRRSSQSPQELFEISRPQSPE
SERDIFG
AS

LISTAGEM DE SEQÜÊNCIA

<110> Philogen S.p.A.

<120> Vascular Tumor Markers

<130> 50019PCT

<150> EP 06 003 644.9

<151> 2006-02-22

<160> 100

<170> PatentIn versão 3.3

<210> 1

<211> 836

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Ile Pro Phe Leu Pro Met Phe Ser Leu Leu Leu Leu Leu Ile Val
1 5 10 15

Asn Pro Ile Asn Ala Asn Asn His Tyr Asp Lys Ile Leu Ala His Ser
20 25 30

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

Ile Leu Gly Thr Lys Lys Lys Tyr Phe Ser Thr Cys Lys Asn Trp Tyr
50 55 60

Lys Lys Ser Ile Cys Gly Gln Lys Thr Thr Val Leu Tyr Glu Cys Cys
65 70 75 80

Pro Gly Tyr Met Arg Met Glu Gly Met Lys Gly Cys Pro Ala Val Leu
85 90 95

Pro Ile Asp His Val Tyr Gly Thr Leu Gly Ile Val Gly Ala Thr Thr
100 105 110

Thr Gln Arg Tyr Ser Asp Ala Ser Lys Leu Arg Glu Glu Ile Glu Gly
115 120 125

Lys Gly Ser Phe Thr Tyr Phe Ala Pro Ser Asn Glu Ala Trp Asp Asn
130 135 140

Leu Asp Ser Asp Ile Arg Arg Gly Leu Glu Ser Asn Val Asn Val Glu

145 150 155 160

Leu Leu Asn Ala Leu His Ser His Met Ile Asn Lys Arg Met Leu Thr

165 170 175

Lys Asp Leu Lys Asn Gly Met Ile Ile Pro Ser Met Tyr Asn Asn Leu

180 185 190

Gly Leu Phe Ile Asn His Tyr Pro Asn Gly Val Val Thr Val Asn Cys

195 200 205

Ala Arg Ile Ile His Gly Asn Gln Ile Ala Thr Asn Gly Val Val His

210 215 220

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

225 230 235 240

Ile Glu Ala Glu Asp Asp Leu Ser Ser Phe Arg Ala Ala Ala Ile Thr

245 250 255

Ser Asp Ile Leu Glu Ala Leu Gly Arg Asp Gly His Phe Thr Leu Phe

260 265 270

Ala Pro Thr Asn Glu Ala Phe Glu Lys Leu Pro Arg Gly Val Leu Glu

275 280 285

Arg Phe Met Gly Asp Lys Val Ala Ser Glu Ala Leu Met Lys Tyr His

290 295 300

Ile Leu Asn Thr Leu Gln Cys Ser Glu Ser Ile Met Gly Gly Ala Val

305 310 315 320

Phe Glu Thr Leu Glu Gly Asn Thr Ile Glu Ile Gly Cys Asp Gly Asp

325 330 335

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

340 345 350

Thr Asn Asn Gly Val Ile His Leu Ile Asp Gln Val Leu Ile Pro Asp

355 360 365

Ser Ala Lys Gln Val Ile Glu Leu Ala Gly Lys Gln Gln Thr Thr Phe

370 375 380

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

385 390 395 400

Gly Glu Tyr Thr Leu Leu Ala Pro Val Asn Asn Ala Phe Ser Asp Asp

405 410 415

Thr Leu Ser Met Val Gln Arg Leu Leu Lys Leu Ile Leu Gln Asn His

420 425 430

Ile Leu Lys Val Lys Val Gly Leu Asn Glu Leu Tyr Asn Gly Gln Ile

435 440 445

Leu Glu Thr Ile Gly Gly Lys Gln Leu Arg Val Phe Val Tyr Arg Thr

450 455 460

Ala Val Cys Ile Glu Asn Ser Cys Met Glu Lys Gly Ser Lys Gln Gly

465 470 475 480

Arg Asn Gly Ala Ile His Ile Phe Arg Glu Ile Ile Lys Pro Ala Glu

485 490 495

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

500 505 510

Leu Ser Leu Leu Glu Ala Ala Asp Leu Lys Glu Leu Leu Thr Gln Pro

515 520 525

Gly Asp Trp Thr Leu Phe Val Pro Thr Asn Asp Ala Phe Lys Gly Met

530 535 540

Thr Ser Glu Glu Lys Glu Ile Leu Ile Arg Asp Lys Asn Ala Leu Gln

545 550 555 560

Asn Ile Ile Leu Tyr His Leu Thr Pro Gly Val Phe Ile Gly Lys Gly

565 570 575

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

580 585 590

Ile Phe Leu Lys Glu Val Asn Asp Thr Leu Leu Val Asn Glu Leu Lys

595 600 605

Ser Lys Glu Ser Asp Ile Met Thr Thr Asn Gly Val Ile His Val Val

610 615 620

Asp Lys Leu Leu Tyr Pro Ala Asp Thr Pro Val Gly Asn Asp Gln Leu

625 630 635 640

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

645 650 655

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

660 665 670

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

675 680 685

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

690 695 700

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

705 710 715 720

Thr Glu Val Ile His Gly Glu Pro Ile Ile Lys Lys Tyr Thr Lys Ile

725 730 735

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

740 745 750

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

755 760 765

Gly Gly Glu Thr Glu Glu Thr Leu Lys Lys Leu Leu Gln Glu Glu Val

770 775 780

Thr Lys Val Thr Lys Phe Ile Glu Gly Gly Asp Gly His Leu Phe Glu

785 790 795 800

Asp Glu Glu Ile Lys Arg Leu Leu Gln Gly Asp Thr Pro Val Arg Lys

805 810 815

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

820 825 830

Gly Arg Ser Gln

835

<210> 2

<211> 2511

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

atgattccct ttttacccat gttttctcta ctattgctgc ttattgttaa ccctataaac 60

gccaacaatc attatgacaa gatcttggct catagtcgta tcaggggtcg ggaccaaggc 120

ccaaatgtct gtgcccttca acagattttg ggcaccaaaa agaaatactt cagcacttgt 180

aagaactggt ataaaaagtc catctgtgga cagaaaacga ctgttttata tgaatgttgc 240

cctggttata tgagaatgga aggaatgaaa ggctgcccag cagttttgcc cattgaccat 300

gtttatggca ctctgggcat cgtgggagcc accacaacgc agcgctattc tgacgcctca 360

aaactgaggg aggagatcga gggaaaggga tccttcactt actttgcacc gagtaatgag 420

gcttgggaca acttggattc tgatatccgt agaggtttgg agagcaacgt gaatgttgaa 480

ttactgaatg ctttacatag tcacatgatt aataagagaa tgttgaccaa ggacttaaaa 540

aatggcatga ttattccttc aatgtataac aatttggggc ttttcattaa ccattatcct 600

aatggggttg tcactgttaa ttgtgctcga atcatccatg ggaaccagat tgcaacaaat 660

ggtgttgtcc atgtcattga ccgtgtgctt acacaaattg gtacctcaat tcaagacttc 720

attgaagcag aagatgacct ttcatctttt agagcagctg ccatcacatc ggacatattg 780

gaggcccttg gaagagacgg tcacttcaca ctctttgctc ccaccaatga ggcttttgag 840

aaacttccac gaggtgtcct agaaaggttc atgggagaca aagtggcttc cgaagctctt 900

atgaagtacc acatcttaaa tactctccag tgttctgagt ctattatggg aggagcagtc 960

tttgagacgc tggaaggaaa tacaattgag ataggatgtg acggtgacag tataacagta 1020

aatggaatca aaatggtgaa caaaaaggat attgtgacaa ataatggtgt gatccatttg 1080

attgatcagg tcctaattcc tgattctgcc aaacaagtta ttgagctggc tggaaaacag 1140

caaaccacct tcacggatct tgtggcccaa ttaggcttgg catctgctct gaggccagat 1200

ggagaataca ctttgctggc acctgtgaat aatgcatttt ctgatgatac tctcagcatg 1260

gttcagcgcc tccttaaatt aattctgcag aatcacatat tgaaagtaaa agttggcctt 1320

aatgagcttt acaacgggca aatactggaa accatcggag gcaaacagct cagagtcttc 1380

gtatatcgta cagctgtctg cattgaaaat tcatgcatgg agaaagggag taagcaaggg 1440

agaaacggtg cgattcacat attccgcgag atcatcaagc cagcagagaa atccctccat 1500

gaaaagttaa aacaagataa gcgctttagc accttcctca gcctacttga agctgcagac 1560

ttgaaagagc tcctgacaca acctggagac tggacattat ttgtgccaac caatgatgct 1620

tttaagggaa tgactagtga agaaaaagaa attctgatac gggacaaaaa tgctcttcaa 1680

aacatcattc tttatcacct gacaccagga gttttcattg gaaaaggatt tgaacctggt 1740

gttactaaca ttttaaagac cacacaagga agcaaaatct ttctgaaaga agtaaatgat 1800

acacttctgg tgaatgaatt gaaatcaaaa gaatctgaca tcatgacaac aaatggtgta 1860

attcatgttg tagataaact cctctatcca gcagacacac ctgttggaaa tgatcaactg 1920

ctggaaatac ttaataaatt aatcaaatac atccaaatta agtttgttcg tggtagcacc 1980

ttcaaagaaa tccccgtgac tgtctataca actaaaatta taaccaaagt tgtggaacca 2040

aaaattaaag tgattgaagg cagtcttcag cctattatca aaactgaagg acccacacta 2100

acaaaagtca aaattgaagg tgaacctgaa ttcagactga ttaaagaagg tgaaacaata 2160

actgaagtga tccatggaga gccaattatt aaaaaataca ccaaaatcat tgatggagtg 2220

cctgtggaaa taactgaaaa agagacacga gaagaacgaa tcattacagg tcctgaaata 2280

aaatacacta ggatttctac tggaggtgga gaaacagaag aaactctgaa gaaattgtta 2340

caagaagagg tcaccaaggt caccaaattc attgaaggtg gtgatggtca tttatttgaa 2400

gatgaagaaa ttaaaagact gcttcaggga gacacacccg tgaggaagtt gcaagccaac 2460

aaaaaagttc aaggttctag aagacgatta agggaaggtc gttctcagtg a 2511

<210> 3

<211> 779

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Met Ile Pro Phe Leu Pro Met Phe Ser Leu Leu Leu Leu Leu Ile Val
1 5 10 15

Asn Pro Ile Asn Ala Asn Asn His Tyr Asp Lys Ile Leu Ala His Ser
20 25 30

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

Ile Leu Gly Thr Lys Lys Lys Tyr Phe Ser Thr Cys Lys Asn Trp Tyr
50 55 60

Lys Lys Ser Ile Cys Gly Gln Lys Thr Thr Val Leu Tyr Glu Cys Cys
65 70 75 80

Pro Gly Tyr Met Arg Met Glu Gly Met Lys Gly Cys Pro Ala Val Leu
85 90 95

Pro Ile Asp His Val Tyr Gly Thr Leu Gly Ile Val Gly Ala Thr Thr
100 105 110

Thr Gln Arg Tyr Ser Asp Ala Ser Lys Leu Arg Glu Glu Ile Glu Gly
115 120 125

Lys Gly Ser Phe Thr Tyr Phe Ala Pro Ser Asn Glu Ala Trp Asp Asn
130 135 140

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

Leu Leu Asn Ala Leu His Ser His Met Ile Asn Lys Arg Met Leu Thr

165 170 175

Lys Asp Leu Lys Asn Gly Met Ile Ile Pro Ser Met Tyr Asn Asn Leu

180 185 190

Gly Leu Phe Ile Asn His Tyr Pro Asn Gly Val Val Thr Val Asn Cys

195 200 205

Ala Arg Ile Ile His Gly Asn Gln Ile Ala Thr Asn Gly Val Val His

210 215 220

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

225 230 235 240

Ile Glu Ala Glu Asp Asp Leu Ser Ser Phe Arg Ala Ala Ala Ile Thr

245 250 255

Ser Asp Ile Leu Glu Ala Leu Gly Arg Asp Gly His Phe Thr Leu Phe

260 265 270

Ala Pro Thr Asn Glu Ala Phe Glu Lys Leu Pro Arg Gly Val Leu Glu

275 280 285

Arg Phe Met Gly Asp Lys Val Ala Ser Glu Ala Leu Met Lys Tyr His

290 295 300

Ile Leu Asn Thr Leu Gln Cys Ser Glu Ser Ile Met Gly Gly Ala Val

305 310 315 320

Phe Glu Thr Leu Glu Gly Asn Thr Ile Glu Ile Gly Cys Asp Gly Asp

325 330 335

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

340 345 350

Thr Asn Asn Gly Val Ile His Leu Ile Asp Gln Val Leu Ile Pro Asp

355 360 365

Ser Ala Lys Gln Val Ile Glu Leu Ala Gly Lys Gln Gln Thr Thr Phe

370 375 380

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

385 390 395 400

Gly Glu Tyr Thr Leu Leu Ala Pro Val Asn Asn Ala Phe Ser Asp Asp

405 410 415

Thr Leu Ser Met Asp Gln Arg Leu Leu Lys Leu Ile Leu Gln Asn His

420 425 430

Ile Leu Lys Val Lys Val Gly Leu Asn Glu Leu Tyr Asn Gly Gln Ile

435 440 445

Leu Glu Thr Ile Gly Gly Lys Gln Leu Arg Val Phe Val Tyr Arg Thr

450 455 460

Ala Val Cys Ile Glu Asn Ser Cys Met Glu Lys Gly Ser Lys Gln Gly

465 470 475 480

Arg Asn Gly Ala Ile His Ile Phe Arg Glu Ile Ile Lys Pro Ala Glu

485 490 495

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

500 505 510

Leu Ser Leu Leu Glu Ala Ala Asp Leu Lys Glu Leu Leu Thr Gln Pro

515 520 525

Gly Asp Trp Thr Leu Phe Val Pro Thr Asn Asp Ala Phe Lys Gly Met

530 535 540

Thr Ser Glu Glu Lys Glu Ile Leu Ile Arg Asp Lys Asn Ala Leu Gln

545 550 555 560

Asn Ile Ile Leu Tyr His Leu Thr Pro Gly Val Phe Ile Gly Lys Gly

565 570 575

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

580 585 590

Ile Phe Leu Lys Glu Val Asn Asp Thr Leu Leu Val Asn Glu Leu Lys

595 600 605

Ser Lys Glu Ser Asp Ile Met Thr Thr Asn Gly Val Ile His Val Val

610 615 620

Asp Lys Leu Leu Tyr Pro Ala Asp Thr Pro Val Gly Asn Asp Gln Leu

625 630 635 640

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

645 650 655

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

660 665 670

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

675 680 685

Glu Lys Glu Thr Arg Glu Glu Arg Ile Ile Thr Gly Pro Glu Ile Lys

690 695 700

Tyr Thr Arg Ile Ser Thr Gly Gly Gly Glu Thr Glu Glu Thr Leu Lys

705 710 715 720

Lys Leu Leu Gln Glu Glu Val Thr Lys Val Thr Lys Phe Ile Glu Gly

725 730 735

Gly Asp Gly His Leu Phe Glu Asp Glu Glu Ile Lys Arg Leu Leu Gln

740 745 750

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

755 760 765

Ser Arg Arg Arg Leu Arg Glu Gly Arg Ser Gln

770 775

<210> 4

<211> 2340

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

atgattccct ttttacccat gttttctcta ctattgctgc ttattgttaa ccctataaac 60

gccaacaatc attatgacaa gatcttggct catagtcgta tcaggggtcg ggaccaaggc 120

ccaaatgtct gtgcccttca acagattttg ggcaccaaaa agaaatactt cagcacttgt 180

aagaactggt ataaaaagtc catctgtgga cagaaaacga ctgtgttata tgaatgttgc 240

cctggttata tgagaatgga aggaatgaaa ggctgcccag cagttttgcc cattgaccat 300

gtttatggca ctctgggcat cgtgggagcc accacaacgc agcgctattc tgacgcctca 360

aaactgaggg aggagatcga gggaaaggga tccttcactt actttgcacc gagtaatgag 420

gcttgggaca acttggattc tgatatccgt agaggtttgg agagcaacgt gaatgttgaa 480

ttactgaatg ctttacatag tcacatgatt aataagagaa tgttgaccaa ggacttaaaa 540

aatggcatga ttattccttc aatgtataac aatttggggc ttttcattaa ccattatcct 600

aatggggttg tcactgttaa ttgtgctcga atcatccatg ggaaccagat tgcaacaaat 660

ggtgttgtcc atgtcattga ccgtgtgctt acacaaattg gtacctcaat tcaagacttc 720

attgaagcag aagatgacct ttcatctttt agagcagctg ccatcacatc ggacatattg 780

gaggcccttg gaagagacgg tcacttcaca ctctttgctc ccaccaatga ggcttttgag 840

aaacttccac gaggtgtcct agaaaggatc atgggagaca aagtggcttc cgaagctctt 900

atgaagtacc acatcttaaa tactctccag tgttctgagt ctattatggg aggagcagtc 960

tttgagacgc tggaaggaaa tacaattgag ataggatgtg acggtgacag tataacagta 1020

aatggaatca aaatggtgaa caaaaaggat attgtgacaa ataatggtgt gatccatttg 1080

attgatcagg tcctaattcc tgattctgcc aaacaagtta ttgagctggc tggaaaacag 1140

caaaccacct tcacggatct tgtggcccaa ttaggcttgg catctgctct gaggccagat 1200

ggagaataca ctttgctggc acctgtgaat aatgcatttt ctgatgatac tctcagcatg 1260

gatcagcgcc tccttaaatt aattctgcag aatcacatat tgaaagtaaa agttggcctt 1320

aatgagcttt acaacgggca aatactggaa accatcggag gcaaacagct cagagtcttc 1380

gtatatcgta cagctgtctg cattgaaaat tcatgcatgg agaaagggag taagcaaggg 1440

agaaacggtg cgattcacat attccgcgag atcatcaagc cagcagagaa atccctccat 1500

gaaaagttaa aacaagataa gcgctttagc accttcctca gcctacttga agctgcagac 1560

ttgaaagagc tcctgacaca acctggagac tggacattat ttgtgccaac caatgatgct 1620

tttaagggaa tgactagtga agaaaaagaa attctgatac gggacaaaaa tgctcttcaa 1680

aacatcattc tttatcacct gacaccagga gttttcattg gaaaaggatt tgaacctggt 1740

gttactaaca ttttaaagac cacacaagga agcaaaatct ttctgaaaga agtaaatgat 1800

acacttctgg tgaatgaatt gaaatcaaaa gaatctgaca tcatgacaac aaatggtgta 1860

attcatgttg tagataaact cctctatcca gcagacacac ctgttggaaa tgatcaactg 1920

ctggaaatac ttaataaatt aatcaaatac atccaaatta agtttgttcg tggtagcacc 1980

ttcaaagaaa tccccgtgac tgtctataag ccaattatta aaaaatacac caaaatcatt 2040

gatggagtgc ctgtggaaat aactgaaaaa gagacacgag aagaacgaat cattacaggt 2100

cctgaaataa aatacactag gatttctact ggaggtggag aaacagaaga aactctgaag 2160

aaattgttac aagaagaggt caccaaggtc accaaattca ttgaaggtgg tgatggtcat 2220

ttatttgaag atgaagaaat taaaagactg cttcagggag acacacccgt gaggaagttg 2280

caagccaaca aaaaagttca aggatctaga agacgattaa gggaaggtcg ttctcagtga 2340

<210> 5

<211> 809

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

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

Ser Asp Ile Leu Glu Ala Leu Gly Arg Asp Gly His Phe Thr Leu Phe
260 265 270

Ala Pro Thr Asn Glu Ala Phe Glu Lys Leu Pro Arg Gly Val Leu Glu
275 280 285

Arg Phe Met Gly Asp Lys Val Ala Ser Glu Ala Leu Met Lys Tyr His
290 295 300

Ile Leu Asn Thr Leu Gln Cys Ser Glu Ser Ile Met Gly Gly Ala Val
305 310 315 320

Phe Glu Thr Leu Glu Gly Asn Thr Ile Glu Ile Gly Cys Asp Gly Asp
325 330 335

Ser Ile Thr Val Asn Gly Ile Lys Met Val Asn Lys Lys Asp Ile Val
340 345 350

Thr Asn Asn Gly Val Ile His Leu Ile Asp Gln Val Leu Ile Pro Asp
355 360 365

Ser Ala Lys Gln Val Ile Glu Leu Ala Gly Lys Gln Gln Thr Thr Phe
370 375 380

Thr Asp Leu Val Ala Gln Leu Gly Leu Ala Ser Ala Leu Arg Pro Asp
385 390 395 400

Gly Glu Tyr Thr Leu Leu Ala Pro Val Asn Asn Ala Phe Ser Asp Asp
405 410 415

Thr Leu Ser Met Asp Gln Arg Leu Leu Lys Leu Ile Leu Gln Asn His
420 425 430

Ile Leu Lys Val Lys Val Gly Leu Asn Glu Leu Tyr Asn Gly Gln Ile
435 440 445

Leu Glu Thr Ile Gly Gly Lys Gln Leu Arg Val Phe Val Tyr Arg Thr
450 455 460

Ala Val Cys Ile Glu Asn Ser Cys Met Glu Lys Gly Ser Lys Gln Gly
465 470 475 480

Arg Asn Gly Ala Ile His Ile Phe Arg Glu Ile Ile Lys Pro Ala Glu
485 490 495

Lys Ser Leu His Glu Lys Leu Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ser Thr Phe
500 505 510

Leu Ser Leu Leu Glu Ala Ala Asp Leu Lys Glu Leu Leu Thr Gln Pro
515 520 525

Gly Asp Trp Thr Leu Phe Val Pro Thr Asn Asp Ala Phe Lys Gly Met
530 535 540

Thr Ser Glu Glu Lys Glu Ile Leu Ile Arg Asp Lys Asn Ala Leu Gln
545 550 555 560

Asn Ile Ile Leu Tyr His Leu Thr Pro Gly Val Phe Ile Gly Lys Gly
565 570 575

Phe Glu Pro Gly Val Thr Asn Ile Leu Lys Thr Thr Gln Gly Ser Lys
580 585 590

Ile Phe Leu Lys Glu Val Asn Asp Thr Leu Leu Val Asn Glu Leu Lys
595 600 605

Ser Lys Glu Ser Asp Ile Met Thr Thr Asn Gly Val Ile His Val Val
610 615 620

Asp Lys Leu Leu Tyr Pro Ala Asp Thr Pro Val Gly Asn Asp Gln Leu
625 630 635 640

Leu Glu Ile Leu Asn Lys Leu Ile Lys Tyr Ile Gln Ile Lys Phe Val
645 650 655

Arg Gly Ser Thr Phe Lys Glu Ile Pro Val Thr Val Tyr Arg Pro Thr
660 665 670

Leu Thr Lys Val Lys Ile Glu Gly Glu Pro Glu Phe Arg Leu Ile Lys
675 680 685

Glu Gly Glu Thr Ile Thr Glu Val Ile His Gly Glu Pro Ile Ile Lys
690 695 700

Lys Tyr Thr Lys Ile Ile Asp Gly Val Pro Val Glu Ile Thr Glu Lys
705 710 715 720

Glu Thr Arg Glu Glu Arg Ile Ile Thr Gly Pro Glu Ile Lys Tyr Thr
725 730 735

Arg Ile Ser Thr Gly Gly Gly Glu Thr Glu Glu Thr Leu Lys Lys Leu
740 745 750

Leu Gln Glu Glu Val Thr Lys Val Thr Lys Phe Ile Glu Gly Gly Asp
755 760 765

Gly His Leu Phe Glu Asp Glu Glu Ile Lys Arg Leu Leu Gln Gly Asp
770 775 780

Thr Pro Val Arg Lys Leu Gln Ala Asn Lys Lys Val Gln Gly Ser Arg
785 790 795 800

Arg Arg Leu Arg Glu Gly Arg Ser Gln
805

<210> 6

<211> 2430

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 6

atgattccct ttttacccat gttttctcta ctattgctgc ttattgttaa ccctataaac 60

gccaacaatc attatgacaa gatcttggct catagtcgta tcaggggtcg ggaccaaggc 120

ccaaatgtct gtgcccttca acagattttg ggcaccaaaa agaaatactt cagcacttgt 180

aagaactggt ataaaaagtc catctgtgga cagaaaacga ctgtgttata tgaatgttgc 240

cctggttata tgagaatgga aggaatgaaa ggctgcccag cagttttgcc cattgaccat 300

gtttatggca ctctgggcat cgtgggagcc accacaacgc agcgctattc tgacgcctca 360

aaactgaggg aggagatcga gggaaaggga tccttcactt actttgcacc gagtaatgag 420

gcttgggaca acttggattc tgatatccgt agaggtttgg agagcaacgt gaatgttgaa 480

ttactgaatg ctttacatag tcacatgatt aataagagaa tgttgaccaa ggacttaaaa 540

aatggcatga ttattccttc aatgtataac aatttggggc ttttcattaa ccattatcct 600

aatggggttg tcactgttaa ttgtgctcga atcatccatg ggaaccagat tgcaacaaat 660

ggtgttgtcc atgtcattga ccgtgtgctt acacaaattg gtacctcaat tcaagacttc 720

attgaagcag aagatgacct ttcatctttt agagcagctg ccatcacatc ggacatattg 780

gaggcccttg gaagagacgg tcacttcaca ctctttgctc ccaccaatga ggcttttgag 840

aaacttccac gaggtgtcct agaaaggatc atgggagaca aagtggcttc cgaagctctt 900

atgaagtacc acatcttaaa tactctccag tgttctgagt ctattatggg aggagcagtc 960

tttgagacgc tggaaggaaa tacaattgag ataggatgtg acggtgacag tataacagta 1020

aatggaatca aaatggtgaa caaaaaggat attgtgacaa ataatggtgt gatccatttg 1080

attgatcagg tcctaattcc tgattctgcc aaacaagtta ttgagctggc tggaaaacag 1140

caaaccacct tcacggatct tgtggcccaa ttaggcttgg catctgctct gaggccagat 1200

ggagaataca ctttgctggc acctgtgaat aatgcatttt ctgatgatac tctcagcatg 1260

gatcagcgcc tccttaaatt aattctgcag aatcacatat tgaaagtaaa agttggcctt 1320

aatgagcttt acaacgggca aatactggaa accatcggag gcaaacagct cagagtcttc 1380

gtatatcgta cagctgtctg cattgaaaat tcatgcatgg agaaagggag taagcaaggg 1440

agaaacggtg cgattcacat attccgcgag atcatcaagc cagcagagaa atccctccat 1500

gaaaagttaa aacaagataa gcgctttagc accttcctca gcctacttga agctgcagac 1560

ttgaaagagc tcctgacaca acctggagac tggacattat ttgtgccaac caatgatgct 1620

tttaagggaa tgactagtga agaaaaagaa attctgatac gggacaaaaa tgctcttcaa 1680

aacatcattc tttatcacct gacaccagga gttttcattg gaaaaggatt tgaacctggt 1740

gttactaaca ttttaaagac cacacaagga agcaaaatct ttctgaaaga agtaaatgat 1800

acacttctgg tgaatgaatt gaaatcaaaa gaatctgaca tcatgacaac aaatggtgta 1860

attcatgttg tagataaact cctctatcca gcagacacac ctgttggaaa tgatcaactg 1920

ctggaaatac ttaataaatt aatcaaatac atccaaatta agtttgttcg tggtagcacc 1980

ttcaaagaaa tccccgtgac tgtctataga cccacactaa caaaagtcaa aattgaaggt 2040

gaacctgaat tcagactgat taaagaaggt gaaacaataa ctgaagtgat ccatggagag 2100

ccaattatta aaaaatacac caaaatcatt gatggagtgc ctgtggaaat aactgaaaaa 2160

gagacacgag aagaacgaat cattacaggt cctgaaataa aatacactag gatttctact 2220

ggaggtggag aaacagaaga aactctgaag aaattgttac aagaagaggt caccaaggtc 2280

accaaattca ttgaaggtgg tgatggtcat ttatttgaag atgaagaaat taaaagactg 2340

cttcagggag acacacccgt gaggaagttg caagccaaca aaaaagttca aggatctaga 2400

agacgattaa gggaaggtcg ttctcagtga 2430

<210> 7

<211> 808

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Met Ile Pro Phe Leu Pro Met Phe Ser Leu Leu Leu Leu Leu Ile Val

1 5 10 15

Asn Pro Ile Asn Ala Asn Asn His Tyr Asp Lys Ile Leu Ala His Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ile Leu Gly Thr Lys Lys Lys Tyr Phe Ser Thr Cys Lys Asn Trp Tyr

50 55 60

Lys Lys Ser Ile Cys Gly Gln Lys Thr Thr Val Leu Tyr Glu Cys Cys

65 70 75 80

Pro Gly Tyr Met Arg Met Glu Gly Met Lys Gly Cys Pro Ala Val Leu

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Leu Asp Ser Asp Ile Arg Arg Gly Leu Glu Ser Asn Val Asn Val Glu

145 150 155 160

Leu Leu Asn Ala Leu His Ser His Met Ile Asn Lys Arg Met Leu Thr

165 170 175

Lys Asp Leu Lys Asn Gly Met Ile Ile Pro Ser Met Tyr Asn Asn Leu

180 185 190

Gly Leu Phe Ile Asn His Tyr Pro Asn Gly Val Val Thr Val Asn Cys

195 200 205

Ala Arg Ile Ile His Gly Asn Gln Ile Ala Thr Asn Gly Val Val His

210 215 220

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

225 230 235 240

Ile Glu Ala Glu Asp Asp Leu Ser Ser Phe Arg Ala Ala Ala Ile Thr

245 250 255

Ser Asp Ile Leu Glu Ala Leu Gly Arg Asp Gly His Phe Thr Leu Phe

260 265 270

Ala Pro Thr Asn Glu Ala Phe Glu Lys Leu Pro Arg Gly Val Leu Glu

275 280 285

Arg Phe Met Gly Asp Lys Val Ala Ser Glu Ala Leu Met Lys Tyr His

290 295 300

Ile Leu Asn Thr Leu Gln Cys Ser Glu Ser Ile Met Gly Gly Ala Val
305 310 315 320
Phe Glu Thr Leu Glu Gly Asn Thr Ile Glu Ile Gly Cys Asp Gly Asp
325 330 335
Ser Ile Thr Val Asn Gly Ile Lys Met Val Asn Lys Lys Asp Ile Val
340 345 350
Thr Asn Asn Gly Val Ile His Leu Ile Asp Gln Val Leu Ile Pro Asp
355 360 365
Ser Ala Lys Gln Val Ile Glu Leu Ala Gly Lys Gln Gln Thr Thr Phe
370 375 380
Thr Asp Leu Val Ala Gln Leu Gly Leu Ala Ser Ala Leu Arg Pro Asp
385 390 395 400
Gly Glu Tyr Thr Leu Leu Ala Pro Val Asn Asn Ala Phe Ser Asp Asp
405 410 415
Thr Leu Ser Met Asp Gln Arg Leu Leu Lys Leu Ile Leu Gln Asn His
420 425 430
Ile Leu Lys Val Lys Val Gly Leu Asn Glu Leu Tyr Asn Gly Gln Ile
435 440 445
Leu Glu Thr Ile Gly Gly Lys Gln Leu Arg Val Phe Val Tyr Arg Thr
450 455 460
Ala Val Cys Ile Glu Asn Ser Cys Met Glu Lys Gly Ser Lys Gln Gly
465 470 475 480
Arg Asn Gly Ala Ile His Ile Phe Arg Glu Ile Ile Lys Pro Ala Glu
485 490 495
Lys Ser Leu His Glu Lys Leu Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ser Thr Phe
500 505 510
Leu Ser Leu Leu Glu Ala Ala Asp Leu Lys Glu Leu Leu Thr Gln Pro
515 520 525
Gly Asp Trp Thr Leu Phe Val Pro Thr Asn Asp Ala Phe Lys Gly Met
530 535 540
Thr Ser Glu Glu Lys Glu Ile Leu Ile Arg Asp Lys Asn Ala Leu Gln
545 550 555 560

Asn Ile Ile Leu Tyr His Leu Thr Pro Gly Val Phe Ile Gly Lys Gly
565 570 575
Phe Glu Pro Gly Val Thr Asn Ile Leu Lys Thr Thr Gln Gly Ser Lys
580 585 590
Ile Phe Leu Lys Glu Val Asn Asp Thr Leu Leu Val Asn Glu Leu Lys
595 600 605
Ser Lys Glu Ser Asp Ile Met Thr Thr Asn Gly Val Ile His Val Val
610 615 620
Asp Lys Leu Leu Tyr Pro Ala Asp Thr Pro Val Gly Asn Asp Gln Leu
625 630 635 640
Leu Glu Ile Leu Asn Lys Leu Ile Lys Tyr Ile Gln Ile Lys Phe Val
645 650 655
Arg Gly Ser Thr Phe Lys Glu Ile Pro Val Thr Val Tyr Thr Thr Lys
660 665 670
Ile Ile Thr Lys Val Val Glu Pro Lys Ile Lys Val Ile Glu Gly Ser
675 680 685
Leu Gln Pro Ile Ile Lys Thr Glu Gly Pro Thr Leu Thr Lys Val Lys
690 695 700
Ile Glu Gly Glu Pro Glu Phe Arg Leu Ile Lys Glu Gly Glu Thr Ile
705 710 715 720
Thr Glu Val Ile His Gly Glu Pro Ile Ile Lys Lys Tyr Thr Lys Ile
725 730 735
Ile Asp Gly Val Pro Val Glu Ile Thr Glu Lys Glu Thr Arg Glu Glu
740 745 750
Arg Ile Ile Thr Gly Pro Glu Ile Lys Tyr Thr Arg Ile Ser Thr Gly
755 760 765
Gly Gly Glu Thr Glu Glu Thr Leu Lys Lys Leu Leu Gln Glu Asp Thr
770 775 780
Pro Val Arg Lys Leu Gln Ala Asn Lys Lys Val Gln Gly Ser Arg Arg
785 790 795 800
Arg Leu Arg Glu Gly Arg Ser Gln

805

<210> 8

<211> 2427

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 8

atgattccct ttttacccat gttttctcta ctattgctgc ttattgttaa ccctataaac 60

gccaacaatc attatgacaa gatcttggct catagtcgta tcaggggtcg ggaccaaggc 120

ccaaatgtct gtgcccttca acagattttg ggcaccaaaa agaaatactt cagcacttgt 180

aagaactggt ataaaaagtc catctgtgga cagaaaacga ctgtgttata tgaatgttgc 240

cctggttata tgagaatgga aggaatgaaa ggctgcccag cagttttgcc cattgaccat 300

gtttatggca ctctgggcat cgtgggagcc accacaacgc agcgctattc tgacgcctca 360

aaactgaggg aggagatcga gggaaaggga tccttcactt actttgcacc gagtaatgag 420

gcttgggaca acttggattc tgatatccgt agaggtttgg agagcaacgt gaatgttgaa 480

ttactgaatg ctttacatag tcacatgatt aataagagaa tgttgaccaa ggacttaaaa 540

aatggcatga ttattccttc aatgtataac aatttggggc ttttcattaa ccattatcct 600

aatggggttg tcactgttaa ttgtgctcga atcatccatg ggaaccagat tgcaacaaat 660

ggtgttgtcc atgtcattga ccgtgtgctt acacaaattg gtacctcaat tcaagacttc 720

attgaagcag aagatgacct ttcatctttt agagcagctg ccatcacatc ggacatattg 780

gaggcccttg gaagagacgg tcacttcaca ctctttgctc ccaccaatga ggcttttgag 840

aaacttccac gaggtgtcct agaaaggatc atgggagaca aagtggcttc cgaagctctt 900

atgaagtacc acatcttaaa tactctccag tgttctgagt ctattatggg aggagcagtc 960

tttgagacgc tggaaggaaa tacaattgag ataggatgtg acggtgacag tataacagta 1020

aatggaatca aaatggtgaa caaaaaggat attgtgacaa ataatggtgt gatccatttg 1080

attgatcagg tcctaattcc tgattctgcc aaacaagtta ttgagctggc tggaaaacag 1140

caaaccacct tcacggatct tgtggcccaa ttaggcttgg catctgctct gaggccagat 1200

ggagaataca ctttgctggc acctgtgaat aatgcatttt ctgatgatac tctcagcatg 1260

gatcagcgcc tccttaaatt aattctgcag aatcacatat tgaaagtaaa agttggcctt 1320

aatgagcttt acaacgggca aatactggaa accatcggag gcaaacagct cagagtcttc 1380

gtatatcgta cagctgtctg cattgaaaat tcatgcatgg agaaagggag taagcaaggg 1440

agaaacggtg cgattcacat attccgcgag atcatcaagc cagcagagaa atccctccat 1500

gaaaagttaa aacaagataa gcgctttagc accttcctca gcctacttga agctgcagac 1560

ttgaaagagc tcctgacaca acctggagac tggacattat ttgtgccaac caatgatgct 1620

tttaagggaa tgactagtga agaaaaagaa attctgatac gggacaaaaa tgctcttcaa 1680

aacatcattc tttatcacct gacaccagga gttttcattg gaaaaggatt tgaacctggt 1740

gttactaaca ttttaaagac cacacaagga agcaaaatct ttctgaaaga agtaaatgat 1800

acacttctgg tgaatgaatt gaaatcaaaa gaatctgaca tcatgacaac aaatggtgta 1860

attcatgttg tagataaact cctctatcca gcagacacac ctgttggaaa tgatcaactg 1920

ctggaaatac ttaataaatt aatcaaatac atccaaatta agtttgttcg tggtagcacc 1980

ttcaaagaaa tccccgtgac tgtctataca actaaaatta taaccaaagt tgtggaacca 2040

aaaattaaag tgattgaagg cagtcttcag cctattatca aaactgaagg acccacacta 2100

acaaaagtca aaattgaagg tgaacctgaa ttcagactga ttaaagaagg tgaaacaata 2160

actgaagtga tccatggaga gccaattatt aaaaaataca ccaaaatcat tgatggagtg 2220

cctgtggaaa taactgaaaa agagacacga gaagaacgaa tcattacagg tcctgaaata 2280

aaatacacta ggatttctac tggaggtgga gaaacagaag aaactctgaa gaaattgtta 2340

caagaagaca cacccgtgag gaagttgcaa gccaacaaaa aagttcaagg atctagaaga 2400

cgattaaggg aaggtcgttc tcagtga 2427

<210> 9

<211> 721

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Met Ile Pro Phe Leu Pro Met Phe Ser Leu Leu Leu Leu Leu Ile Val
1 5 10 15

Asn Pro Ile Asn Ala Asn Asn His Tyr Asp Lys Ile Leu Ala His Ser
20 25 30

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

Ile Leu Gly Thr Lys Lys Lys Tyr Phe Ser Thr Cys Lys Asn Trp Tyr
50 55 60

Lys Lys Ser Ile Cys Gly Gln Lys Thr Thr Val Leu Tyr Glu Cys Cys
65 70 75 80

Pro Gly Tyr Met Arg Met Glu Gly Met Lys Gly Cys Pro Ala Val Leu
85 90 95

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

Thr Asn Asn Gly Val Ile His Leu Ile Asp Gln Val Leu Ile Pro Asp
355 360 365
Ser Ala Lys Gln Val Ile Glu Leu Ala Gly Lys Gln Gln Thr Thr Phe
370 375 380
Thr Asp Leu Val Ala Gln Leu Gly Leu Ala Ser Ala Leu Arg Pro Asp
385 390 395 400
Gly Glu Tyr Thr Leu Leu Ala Pro Val Asn Asn Ala Phe Ser Asp Asp
405 410 415
Thr Leu Ser Met Val Gln Arg Leu Leu Lys Leu Ile Leu Gln Asn His
420 425 430
Ile Leu Lys Val Lys Val Gly Leu Asn Glu Leu Tyr Asn Gly Gln Ile
435 440 445
Leu Glu Thr Ile Gly Gly Lys Gln Leu Arg Val Phe Val Tyr Arg Thr
450 455 460
Ala Val Cys Ile Glu Asn Ser Cys Met Glu Lys Gly Ser Lys Gln Gly
465 470 475 480
Arg Asn Gly Ala Ile His Ile Phe Arg Glu Ile Ile Lys Pro Ala Glu
485 490 495
Lys Ser Leu His Glu Lys Leu Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ser Thr Phe
500 505 510
Leu Ser Leu Leu Glu Ala Ala Asp Leu Lys Glu Leu Leu Thr Gln Pro
515 520 525
Gly Asp Trp Thr Leu Phe Val Pro Thr Asn Asp Ala Phe Lys Gly Met
530 535 540
Thr Ser Glu Glu Lys Glu Ile Leu Ile Arg Asp Lys Asn Ala Leu Gln
545 550 555 560
Asn Ile Ile Leu Tyr His Leu Thr Pro Gly Val Phe Ile Gly Lys Gly
565 570 575
Phe Glu Pro Gly Val Thr Asn Ile Leu Lys Thr Thr Gln Gly Ser Lys
580 585 590
Ile Phe Leu Lys Glu Val Asn Asp Thr Leu Leu Val Asn Glu Leu Lys
595 600 605

Ser Lys Glu Ser Asp Ile Met Thr Thr Asn Gly Val Ile His Val Val
610 615 620
Asp Lys Leu Leu Tyr Pro Ala Asp Thr Pro Val Gly Asn Asp Gln Leu
625 630 635 640
Leu Glu Ile Leu Asn Lys Leu Ile Lys Tyr Ile Gln Ile Lys Phe Val
645 650 655
Arg Gly Ser Thr Phe Lys Glu Ile Pro Val Thr Val Tyr Gly Pro Glu
660 665 670
Ile Lys Tyr Thr Arg Ile Ser Thr Gly Gly Gly Glu Thr Glu Glu Thr
675 680 685
Leu Lys Lys Leu Leu Gln Glu Asp Thr Pro Val Arg Lys Leu Gln Ala
690 695 700
Asn Lys Lys Val Gln Gly Ser Arg Arg Arg Leu Arg Glu Gly Arg Ser
705 710 715 720
Gln

<210> 10
<211> 2166
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 10

atgattccct ttttacccat gttttctcta ctattgctgc ttattgttaa ccctataaac 60
gccaacaatc attatgacaa gatcttggct catagtcgta tcaggggtcg ggaccaaggc 120
ccaaatgtct gtgcccttca acagattttg ggcaccaaaa agaaatactt cagcacttgt 180
aagaactggt ataaaaagtc catctgtgga cagaaaacga ctgttttata tgaatgttgc 240
cctggttata tgagaatgga aggaatgaaa ggctgcccag cagttttgcc cattgaccat 300
gtttatggca ctctgggcat cgtgggagcc accacaacgc agcgctattc tgacgcctca 360
aaactgaggg aggagatcga gggaaaggga tccttcactt actttgcacc gagtaatgag 420
gcttgggaca acttggattc tgatatccgt agaggtttgg agagcaacgt gaatgttgaa 480
ttactgaatg ctttacatag tcacatgatt aataagagaa tgttgaccaa ggacttaaaa 540
aatggcatga ttattccttc aatgtataac aatttggggc ttttcattaa ccattatcct 600
aatggggttg tcactgttaa ttgtgctcga atcatccatg ggaaccagat tgcaacaaat 660

ggtgttgtcc atgtcattga ccgtgtgctt acacaaattg gtacctcaat tcaagacttc 720

attgaagcag aagatgacct ttcatctttt agagcagctg ccatcacatc ggacatattg 780

gaggcccttg gaagagacgg tcacttcaca ctctttgctc ccaccaatga ggcttttgag 840

aaacttccac gaggtgtcct agaaaggttc atgggagaca aagtggcttc cgaagctctt 900

atgaagtacc acatcttaaa tactctccag tgttctgagt ctattatggg aggagcagtc 960

tttgagacgc tggaaggaaa tacaattgag ataggatgtg acggtgacag tataacagta 1020

aatggaatca aaatggtgaa caaaaaggat attgtgacaa ataatggtgt gatccatttg 1080

attgatcagg tcctaattcc tgattctgcc aaacaagtta ttgagctggc tggaaaacag 1140

caaaccacct tcacggatct tgtggcccaa ttaggcttgg catctgctct gaggccagat 1200

ggagaataca ctttgctggc acctgtgaat aatgcatttt ctgatgatac tctcagcatg 1260

gttcagcgcc tccttaaatt aattctgcag aatcacatat tgaaagtaaa agttggcctt 1320

aatgagcttt acaacgggca aatactggaa accatcggag gcaaacagct cagagtcttc 1380

gtatatcgta cagctgtctg cattgaaaat tcatgcatgg agaaagggag taagcaaggg 1440

agaaacggtg cgattcacat attccgcgag atcatcaagc cagcagagaa atccctccat 1500

gaaaagttaa aacaagataa gcgctttagc accttcctca gcctacttga agctgcagac 1560

ttgaaagagc tcctgacaca acctggagac tggacattat ttgtgccaac caatgatgct 1620

tttaagggaa tgactagtga agaaaaagaa attctgatac gggacaaaaa tgctcttcaa 1680

aacatcattc tttatcacct gacaccagga gttttcattg gaaaaggatt tgaacctggt 1740

gttactaaca ttttaaagac cacacaagga agcaaaatct ttctgaaaga agtaaatgat 1800

acacttctgg tgaatgaatt gaaatcaaaa gaatctgaca tcatgacaac aaatggtgta 1860

attcatgttg tagataaact cctctatcca gcagacacac ctgttggaaa tgatcaactg 1920

ctggaaatac ttaataaatt aatcaaatac atccaaatta agtttgttcg tggtagcacc 1980

ttcaaagaaa tccccgtgac tgtctatggt cctgaaataa aatacactag gatttctact 2040

ggaggtggag aaacagaaga aactctgaag aaattgttac aagaagacac acccgtgagg 2100

aagttgcaag ccaacaaaaa agttcaaggt tctagaagac gattaaggga aggtcgttct 2160

cagtga 2166

<210> 11

<211> 752

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Met Ile Pro Phe Leu Pro Met Phe Ser Leu Leu Leu Leu Leu Ile Val

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

Val Ile Asp Arg Val Leu Thr Gln Ile Gly Thr Ser Ile Gln Asp Phe
225                 230                 235                 240
Ile Glu Ala Glu Asp Asp Leu Ser Ser Phe Arg Ala Ala Ala Ile Thr
```

245 250 255

Ser Asp Ile Leu Glu Ala Leu Gly Arg Asp Gly His Phe Thr Leu Phe

260 265 270

Ala Pro Thr Asn Glu Ala Phe Glu Lys Leu Pro Arg Gly Val Leu Glu

275 280 285

Arg Phe Met Gly Asp Lys Val Ala Ser Glu Ala Leu Met Lys Tyr His

290 295 300

Ile Leu Asn Thr Leu Gln Cys Ser Glu Ser Ile Met Gly Gly Ala Val

305 310 315 320

Phe Glu Thr Leu Glu Gly Asn Thr Ile Glu Ile Gly Cys Asp Gly Asp

325 330 335

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

340 345 350

Thr Asn Asn Gly Val Ile His Leu Ile Asp Gln Val Leu Ile Pro Asp

355 360 365

Ser Ala Lys Gln Val Ile Glu Leu Ala Gly Lys Gln Gln Thr Thr Phe

370 375 380

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

385 390 395 400

Gly Glu Tyr Thr Leu Leu Ala Pro Val Asn Asn Ala Phe Ser Asp Asp

405 410 415

Thr Leu Ser Met Val Gln Arg Leu Leu Lys Leu Ile Leu Gln Asn His

420 425 430

Ile Leu Lys Val Lys Val Gly Leu Asn Glu Leu Tyr Asn Gly Gln Ile

435 440 445

Leu Glu Thr Ile Gly Gly Lys Gln Leu Arg Val Phe Val Tyr Arg Thr

450 455 460

Ala Val Cys Ile Glu Asn Ser Cys Met Glu Lys Gly Ser Lys Gln Gly

465 470 475 480

Arg Asn Gly Ala Ile His Ile Phe Arg Glu Ile Ile Lys Pro Ala Glu

485 490 495

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

500 505 510

Leu Ser Leu Leu Glu Ala Ala Asp Leu Lys Glu Leu Leu Thr Gln Pro

515 520 525

Gly Asp Trp Thr Leu Phe Val Pro Thr Asn Asp Ala Phe Lys Gly Met

530 535 540

Thr Ser Glu Glu Lys Glu Ile Leu Ile Arg Asp Lys Asn Ala Leu Gln

545 550 555 560

Asn Ile Ile Leu Tyr His Leu Thr Pro Gly Val Phe Ile Gly Lys Gly

565 570 575

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

580 585 590

Ile Phe Leu Lys Glu Val Asn Asp Thr Leu Leu Val Asn Glu Leu Lys

595 600 605

Ser Lys Glu Ser Asp Ile Met Thr Thr Asn Gly Val Ile His Val Val

610 615 620

Asp Lys Leu Leu Tyr Pro Ala Asp Thr Pro Val Gly Asn Asp Gln Leu

625 630 635 640

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

645 650 655

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

660 665 670

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

675 680 685

Glu Lys Glu Thr Arg Glu Glu Arg Ile Ile Thr Gly Pro Glu Ile Lys

690 695 700

Tyr Thr Arg Ile Ser Thr Gly Gly Gly Glu Thr Glu Glu Thr Leu Lys

705 710 715 720

Lys Leu Leu Gln Glu Glu Asp Thr Pro Val Arg Lys Leu Gln Ala Asn

725 730 735

Lys Lys Val Gln Gly Ser Arg Arg Arg Leu Arg Glu Gly Arg Ser Gln

740 745 750

<210> 12

<211> 2259

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 12

atgattccct ttttacccat gttttctcta ctattgctgc ttattgttaa ccctataaac 60

gccaacaatc attatgacaa gatcttggct catagtcgta tcaggggtcg ggaccaaggc 120

ccaaatgtct gtgcccttca acagattttg ggcaccaaaa agaaatactt cagcacttgt 180

aagaactggt ataaaaagtc catctgtgga cagaaaacga ctgttttata tgaatgttgc 240

cctggttata tgagaatgga aggaatgaaa ggctgcccag cagttttgcc cattgaccat 300

gtttatggca ctctgggcat cgtgggagcc accacaacgc agcgctattc tgacgcctca 360

aaactgaggg aggagatcga gggaaaggga tccttcactt actttgcacc gagtaatgag 420

gcttgggaca acttggattc tgatatccgt agaggtttgg agagcaacgt gaatgttgaa 480

ttactgaatg ctttacatag tcacatgatt aataagagaa tgttgaccaa ggacttaaaa 540

aatggcatga ttattccttc aatgtataac aatttggggc ttttcattaa ccattatcct 600

aatggggttg tcactgttaa ttgtgctcga atcatccatg ggaaccagat tgcaacaaat 660

ggtgttgtcc atgtcattga ccgtgtgctt acacaaattg gtacctcaat tcaagacttc 720

attgaagcag aagatgacct ttcatctttt agagcagctg ccatcacatc ggacatattg 780

gaggcccttg gaagagacgg tcacttcaca ctctttgctc ccaccaatga ggcttttgag 840

aaacttccac gaggtgtcct agaaaggttc atgggagaca aagtggcttc cgaagctctt 900

atgaagtacc acatcttaaa tactctccag tgttctgagt ctattatggg aggagcagtc 960

tttgagacgc tggaaggaaa tacaattgag ataggatgtg acggtgacag tataacagta 1020

aatggaatca aaatggtgaa caaaaaggat attgtgacaa ataatggtgt gatccatttg 1080

attgatcagg tcctaattcc tgattctgcc aaacaagtta ttgagctggc tggaaaacag 1140

caaaccacct tcacggatct tgtggcccaa ttaggcttgg catctgctct gaggccagat 1200

ggagaataca ctttgctggc acctgtgaat aatgcatttt ctgatgatac tctcagcatg 1260

gttcagcgcc tccttaaatt aattctgcag aatcacatat tgaaagtaaa agttggcctt 1320

aatgagcttt acaacgggca aatactggaa accatcggag gcaaacagct cagagtcttc 1380

gtatatcgta cagctgtctg cattgaaaat tcatgcatgg agaaagggag taagcaaggg 1440

agaaacggtg cgattcacat attccgcgag atcatcaagc cagcagagaa atccctccat 1500

gaaaagttaa aacaagataa gcgctttagc accttcctca gcctacttga agctgcagac 1560

ttgaaagagc tcctgacaca acctggagac tggacattat ttgtgccaac caatgatgct 1620

tttaagggaa tgactagtga agaaaaagaa attctgatac gggacaaaaa tgctcttcaa 1680

aacatcattc tttatcacct gacaccagga gttttcattg gaaaaggatt tgaacctggt 1740

gttactaaca ttttaaagac cacacaagga agcaaaatct ttctgaaaga agtaaatgat 1800

acacttctgg tgaatgaatt gaaatcaaaa gaatctgaca tcatgacaac aaatggtgta 1860

attcatgttg tagataaact cctctatcca gcagacacac ctgttggaaa tgatcaactg 1920

ctggaaatac ttaataaatt aatcaaatac atccaaatta agtttgttcg tggtagcacc 1980

ttcaaagaaa tccccgtgac tgtctataaa ccaattatta aaaaatacac caaaatcatt 2040

gatggagtgc ctgtggaaat aactgaaaaa gagacacgag aagaacgaat cattacaggt 2100

cctgaaataa aatacactag gatttctact ggaggtggag aaacagaaga aactctgaag 2160

aaattgttac aagaagagga cacacccgtg aggaagttgc aagccaacaa aaaagttcaa 2220

ggttctagaa gacgattaag ggaaggtcgt tctcagtga 2259

<210> 13

<211> 749

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

Met Ile Pro Phe Leu Pro Met Phe Ser Leu Leu Leu Leu Leu Ile Val
1 5 10 15

Asn Pro Ile Asn Ala Asn Asn His Tyr Asp Lys Ile Leu Ala His Ser
20 25 30

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

Ile Leu Gly Thr Lys Lys Lys Tyr Phe Ser Thr Cys Lys Asn Trp Tyr
50 55 60

Lys Lys Ser Ile Cys Gly Gln Lys Thr Thr Val Leu Tyr Glu Cys Cys
65 70 75 80

Pro Gly Tyr Met Arg Met Glu Gly Met Lys Gly Cys Pro Ala Val Leu
85 90 95

Pro Ile Asp His Val Tyr Gly Thr Leu Gly Ile Val Gly Ala Thr Thr
100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Leu Asp Ser Asp Ile Arg Arg Gly Leu Glu Ser Asn Val Asn Val Glu

145 150 155 160

Leu Leu Asn Ala Leu His Ser His Met Ile Asn Lys Arg Met Leu Thr

165 170 175

Lys Asp Leu Lys Asn Gly Met Ile Ile Pro Ser Met Tyr Asn Asn Leu

180 185 190

Gly Leu Phe Ile Asn His Tyr Pro Asn Gly Val Val Thr Val Asn Cys

195 200 205

Ala Arg Ile Ile His Gly Asn Gln Ile Ala Thr Asn Gly Val Val His

210 215 220

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

225 230 235 240

Ile Glu Ala Glu Asp Asp Leu Ser Ser Phe Arg Ala Ala Ala Ile Thr

245 250 255

Ser Asp Ile Leu Glu Ala Leu Gly Arg Asp Gly His Phe Thr Leu Phe

260 265 270

Ala Pro Thr Asn Glu Ala Phe Glu Lys Leu Pro Arg Gly Val Leu Glu

275 280 285

Arg Phe Met Gly Asp Lys Val Ala Ser Glu Ala Leu Met Lys Tyr His

290 295 300

Ile Leu Asn Thr Leu Gln Cys Ser Glu Ser Ile Met Gly Gly Ala Val

305 310 315 320

Phe Glu Thr Leu Glu Gly Asn Thr Ile Glu Ile Gly Cys Asp Gly Asp

325 330 335

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

340 345 350

Thr Asn Asn Gly Val Ile His Leu Ile Asp Gln Val Leu Ile Pro Asp

355 360 365

Ser Ala Lys Gln Val Ile Glu Leu Ala Gly Lys Gln Gln Thr Thr Phe

370 375 380

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

385 390 395 400

Gly Glu Tyr Thr Leu Leu Ala Pro Val Asn Asn Ala Phe Ser Asp Asp

405 410 415

Thr Leu Ser Met Val Gln Arg Leu Leu Lys Leu Ile Leu Gln Asn His

420 425 430

Ile Leu Lys Val Lys Val Gly Leu Asn Glu Leu Tyr Asn Gly Gln Ile

435 440 445

Leu Glu Thr Ile Gly Gly Lys Gln Leu Arg Val Phe Val Tyr Arg Thr

450 455 460

Ala Val Cys Ile Glu Asn Ser Cys Met Glu Lys Gly Ser Lys Gln Gly

465 470 475 480

Arg Asn Gly Ala Ile His Ile Phe Arg Glu Ile Ile Lys Pro Ala Glu

485 490 495

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

500 505 510

Leu Ser Leu Leu Glu Ala Ala Asp Leu Lys Glu Leu Leu Thr Gln Pro

515 520 525

Gly Asp Trp Thr Leu Phe Val Pro Thr Asn Asp Ala Phe Lys Gly Met

530 535 540

Thr Ser Glu Glu Lys Glu Ile Leu Ile Arg Asp Lys Asn Ala Leu Gln

545 550 555 560

Asn Ile Ile Leu Tyr His Leu Thr Pro Gly Val Phe Ile Gly Lys Gly

565 570 575

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

580 585 590

Ile Phe Leu Lys Glu Val Asn Asp Thr Leu Leu Val Asn Glu Leu Lys

595 600 605

Ser Lys Glu Ser Asp Ile Met Thr Thr Asn Gly Val Ile His Val Val

610 615 620

Asp Lys Leu Leu Tyr Pro Ala Asp Thr Pro Val Gly Asn Asp Gln Leu

625 630 635 640

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

645 650 655

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

660 665 670

Ile Lys Tyr Thr Arg Ile Ser Thr Gly Gly Gly Glu Thr Glu Glu Thr

675 680 685

Leu Lys Lys Leu Leu Gln Glu Glu Val Thr Lys Val Thr Lys Phe Ile

690 695 700

Glu Gly Gly Asp Gly His Leu Phe Glu Asp Glu Glu Ile Lys Arg Leu

705 710 715 720

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

725 730 735

Gln Gly Ser Arg Arg Arg Leu Arg Glu Gly Arg Ser Gln

740 745

<210> 14

<211> 2250

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 14

atgattccct ttttacccat gttttctcta ctattgctgc ttattgttaa ccctataaac 60

gccaacaatc attatgacaa gatcttggct catagtcgta tcaggggtcg ggaccaaggc 120

ccaaatgtct gtgcccttca acagattttg ggcaccaaaa agaaatactt cagcacttgt 180

aagaactggt ataaaaagtc catctgtgga cagaaaacga ctgttttata tgaatgttgc 240

cctggttata tgagaatgga aggaatgaaa ggctgcccag cagttttgcc cattgaccat 300

gtttatggca ctctgggcat cgtgggagcc accacaacgc agcgctattc tgacgcctca 360

aaactgaggg aggagatcga gggaaaggga tccttcactt actttgcacc gagtaatgag 420

gcttgggaca acttggattc tgatatccgt agaggtttgg agagcaacgt gaatgttgaa 480

ttactgaatg ctttacatag tcacatgatt aataagagaa tgttgaccaa ggacttaaaa 540

aatggcatga ttattccttc aatgtataac aatttggggc ttttcattaa ccattatcct 600

aatggggttg tcactgttaa ttgtgctcga atcatccatg ggaaccagat tgcaacaaat 660

ggtgttgtcc atgtcattga ccgtgtgctt acacaaattg gtacctcaat tcaagacttc 720

attgaagcag aagatgacct ttcatctttt agagcagctg ccatcacatc ggacatattg 780

gaggcccttg gaagagacgg tcacttcaca ctctttgctc ccaccaatga ggcttttgag 840

aaacttccac gaggtgtcct agaaaggttc atgggagaca aagtggcttc cgaagctctt 900

atgaagtacc acatcttaaa tactctccag tgttctgagt ctattatggg aggagcagtc 960

tttgagacgc tggaaggaaa tacaattgag ataggatgtg acggtgacag tataacagta 1020

aatggaatca aaatggtgaa caaaaaggat attgtgacaa ataatggtgt gatccatttg 1080

attgatcagg tcctaattcc tgattctgcc aaacaagtta ttgagctggc tggaaaacag 1140

caaaccacct tcacggatct tgtggcccaa ttaggcttgg catctgctct gaggccagat 1200

ggagaataca ctttgctggc acctgtgaat aatgcatttt ctgatgatac tctcagcatg 1260

gttcagcgcc tccttaaatt aattctgcag aatcacatat tgaaagtaaa agttggcctt 1320

aatgagcttt acaacgggca aatactggaa accatcggag gcaaacagct cagagtcttc 1380

gtatatcgta cagctgtctg cattgaaaat tcatgcatgg agaaagggag taagcaaggg 1440

agaaacggtg cgattcacat attccgcgag atcatcaagc cagcagagaa atccctccat 1500

gaaaagttaa aacaagataa gcgctttagc accttcctca gcctacttga agctgcagac 1560

ttgaaagagc tcctgacaca acctggagac tggacattat ttgtgccaac caatgatgct 1620

tttaagggaa tgactagtga agaaaaagaa attctgatac gggacaaaaa tgctcttcaa 1680

aacatcattc tttatcacct gacaccagga gttttcattg gaaaaggatt tgaacctggt 1740

gttactaaca ttttaaagac cacacaagga agcaaaatct ttctgaaaga agtaaatgat 1800

acacttctgg tgaatgaatt gaaatcaaaa gaatctgaca tcatgacaac aaatggtgta 1860

attcatgttg tagataaact cctctatcca gcagacacac ctgttggaaa tgatcaactg 1920

ctggaaatac ttaataaatt aatcaaatac atccaaatta agtttgttcg tggtagcacc 1980

ttcaaagaaa tccccgtgac tgtctatggt cctgaaataa aatacactag gatttctact 2040

ggaggtggag aaacagaaga aactctgaag aaattgttac aagaagaggt caccaaggtc 2100

accaaattca ttgaaggtgg tgatggtcat ttatttgaag atgaagaaat taaaagactg 2160

cttcagggag acacacccgt gaggaagttg caagccaaca aaaaagttca aggttctaga 2220

agacgattaa gggaaggtcg ttctcagtga 2250

<210> 15

<211> 809

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

Met Ile Pro Phe Leu Pro Met Phe Ser Leu Leu Leu Leu Leu Ile Val

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

Ser Asp Ile Leu Glu Ala Leu Gly Arg Asp Gly His Phe Thr Leu Phe
260 265 270
Ala Pro Thr Asn Glu Ala Phe Glu Lys Leu Pro Arg Gly Val Leu Glu
275 280 285
Arg Phe Met Gly Asp Lys Val Ala Ser Glu Ala Leu Met Lys Tyr His
290 295 300
Ile Leu Asn Thr Leu Gln Cys Ser Glu Ser Ile Met Gly Gly Ala Val
305 310 315 320
Phe Glu Thr Leu Glu Gly Asn Thr Ile Glu Ile Gly Cys Asp Gly Asp
325 330 335
Ser Ile Thr Val Asn Gly Ile Lys Met Val Asn Lys Lys Asp Ile Val
340 345 350
Thr Asn Asn Gly Val Ile His Leu Ile Asp Gln Val Leu Ile Pro Asp
355 360 365
Ser Ala Lys Gln Val Ile Glu Leu Ala Gly Lys Gln Gln Thr Thr Phe
370 375 380
Thr Asp Leu Val Ala Gln Leu Gly Leu Ala Ser Ala Leu Arg Pro Asp
385 390 395 400
Gly Glu Tyr Thr Leu Leu Ala Pro Val Asn Asn Ala Phe Ser Asp Asp
405 410 415
Thr Leu Ser Met Val Gln Arg Leu Leu Lys Leu Ile Leu Gln Asn His
420 425 430
Ile Leu Lys Val Lys Val Gly Leu Asn Glu Leu Tyr Asn Gly Gln Ile
435 440 445
Leu Glu Thr Ile Gly Gly Lys Gln Leu Arg Val Phe Val Tyr Arg Thr
450 455 460
Ala Val Cys Ile Glu Asn Ser Cys Met Glu Lys Gly Ser Lys Gln Gly
465 470 475 480
Arg Asn Gly Ala Ile His Ile Phe Arg Glu Ile Ile Lys Pro Ala Glu
485 490 495
Lys Ser Leu His Glu Lys Leu Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ser Thr Phe
500 505 510

Leu Ser Leu Leu Glu Ala Ala Asp Leu Lys Glu Leu Leu Thr Gln Pro
515 520 525
Gly Asp Trp Thr Leu Phe Val Pro Thr Asn Asp Ala Phe Lys Gly Met
530 535 540
Thr Ser Glu Glu Lys Glu Ile Leu Ile Arg Asp Lys Asn Ala Leu Gln
545 550 555 560
Asn Ile Ile Leu Tyr His Leu Thr Pro Gly Val Phe Ile Gly Lys Gly
565 570 575
Phe Glu Pro Gly Val Thr Asn Ile Leu Lys Thr Thr Gln Gly Ser Lys
580 585 590
Ile Phe Leu Lys Glu Val Asn Asp Thr Leu Leu Val Asn Glu Leu Lys
595 600 605
Ser Lys Glu Ser Asp Ile Met Thr Thr Asn Gly Val Ile His Val Val
610 615 620
Asp Lys Leu Leu Tyr Pro Ala Asp Thr Pro Val Gly Asn Asp Gln Leu
625 630 635 640
Leu Glu Ile Leu Asn Lys Leu Ile Lys Tyr Ile Gln Ile Lys Phe Val
645 650 655
Arg Gly Ser Thr Phe Lys Glu Ile Pro Val Thr Val Tyr Arg Pro Thr
660 665 670
Leu Thr Lys Val Lys Ile Glu Gly Glu Pro Glu Phe Arg Leu Ile Lys
675 680 685
Glu Gly Glu Thr Ile Thr Glu Val Ile His Gly Glu Pro Ile Ile Lys
690 695 700
Lys Tyr Thr Lys Ile Ile Asp Gly Val Pro Val Glu Ile Thr Glu Lys
705 710 715 720
Glu Thr Arg Glu Glu Arg Ile Ile Thr Gly Pro Glu Ile Lys Tyr Thr
725 730 735
Arg Ile Ser Thr Gly Gly Gly Glu Thr Glu Glu Thr Leu Lys Lys Leu
740 745 750
Leu Gln Glu Glu Val Thr Lys Val Thr Lys Phe Ile Glu Gly Gly Asp

755 760 765

Gly His Leu Phe Glu Asp Glu Glu Ile Lys Arg Leu Leu Gln Gly Asp

770 775 780

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

785 790 795 800

Arg Arg Leu Arg Glu Gly Arg Ser Gln

805

<210> 16

<211> 2430

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 16

atgattccct ttttacccat gttttctcta ctattgctgc ttattgttaa ccctataaac 60

gccaacaatc attatgacaa gatcttggct catagtcgta tcaggggtcg ggaccaaggc 120

ccaaatgtct gtgcccttca acagattttg ggcaccaaaa agaaatactt cagcacttgt 180

aagaactggt ataaaaagtc catctgtgga cagaaaacga ctgttttata tgaatgttgc 240

cctggttata tgagaatgga aggaatgaaa ggctgcccag cagttttgcc cattgaccat 300

gtttatggca ctctgggcat cgtgggagcc accacaacgc agcgctattc tgacgcctca 360

aaactgaggg aggagatcga gggaaaggga tccttcactt actttgcacc gagtaatgag 420

gcttgggaca acttggattc tgatatccgt agaggtttgg agagcaacgt gaatgttgaa 480

ttactgaatg ctttacatag tcacatgatt aataagagaa tgttgaccaa ggacttaaaa 540

aatggcatga ttattccttc aatgtataac aatttggggc ttttcattaa ccattatcct 600

aatggggttg tcactgttaa ttgtgctcga atcatccatg ggaaccagat tgcaacaaat 660

ggtgttgtcc atgtcattga ccgtgtgctt acacaaattg gtacctcaat tcaagacttc 720

attgaagcag aagatgacct ttcatctttt agagcagctg ccatcacatc ggacatattg 780

gaggcccttg gaagagacgg tcacttcaca ctctttgctc ccaccaatga ggcttttgag 840

aaacttccac gaggtgtcct agaaaggttc atgggagaca aagtggcttc cgaagctctt 900

atgaagtacc acatcttaaa tactctccag tgttctgagt ctattatggg aggagcagtc 960

tttgagacgc tggaaggaaa tacaattgag ataggatgtg acggtgacag tataacagta 1020

aatggaatca aaatggtgaa caaaaaggat attgtgacaa ataatggtgt gatccatttg 1080

attgatcagg tcctaattcc tgattctgcc aaacaagtta ttgagctggc tggaaaacag 1140

caaaccacct tcacggatct tgtggcccaa ttaggcttgg catctgctct gaggccagat 1200

ggagaataca ctttgctggc acctgtgaat aatgcatttt ctgatgatac tctcagcatg 1260

gttcagcgcc tccttaaatt aattctgcag aatcacatat tgaaagtaaa agttggcctt 1320

aatgagcttt acaacgggca aatactggaa accatcggag gcaaacagct cagagtcttc 1380

gtatatcgta cagctgtctg cattgaaaat tcatgcatgg agaaagggag taagcaaggg 1440

agaaacggtg cgattcacat attccgcgag atcatcaagc cagcagagaa atccctccat 1500

gaaaagttaa aacaagataa gcgctttagc accttcctca gcctacttga agctgcagac 1560

ttgaaagagc tcctgacaca acctggagac tggacattat ttgtgccaac caatgatgct 1620

tttaagggaa tgactagtga agaaaaagaa attctgatac gggacaaaaa tgctcttcaa 1680

aacatcattc tttatcacct gacaccagga gttttcattg gaaaaggatt tgaacctggt 1740

gttactaaca ttttaaagac cacacaagga agcaaaatct ttctgaaaga agtaaatgat 1800

acacttctgg tgaatgaatt gaaatcaaaa gaatctgaca tcatgacaac aaatggtgta 1860

attcatgttg tagataaact cctctatcca gcagacacac ctgttggaaa tgatcaactg 1920

ctggaaatac ttaataaatt aatcaaatac atccaaatta agtttgttcg tggtagcacc 1980

ttcaaagaaa tccccgtgac tgtctataga cccacactaa caaaagtcaa aattgaaggt 2040

gaacctgaat tcagactgat taaagaaggt gaaacaataa ctgaagtgat ccatggagag 2100

ccaattatta aaaaatacac caaaatcatt gatggagtgc ctgtggaaat aactgaaaaa 2160

gagacacgag aagaacgaat cattacaggt cctgaaataa aatacactag gatttctact 2220

ggaggtggag aaacagaaga aactctgaag aaattgttac aagaagaggt caccaaggtc 2280

accaaattca ttgaaggtgg tgatggtcat ttatttgaag atgaagaaat taaaagactg 2340

cttcagggag acacacccgt gaggaagttg caagccaaca aaaaagttca aggttctaga 2400

agacgattaa gggaaggtcg ttctcagtga 2430

<210> 17

<211> 346

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

Met Asp Thr Gly Pro Asp Gln Ser Tyr Phe Ser Gly Asn His Trp Phe
1 5 10 15

Val Phe Ser Val Tyr Leu Leu Thr Phe Leu Val Gly Leu Pro Leu Asn
20 25 30

Leu Leu Ala Leu Val Val Phe Val Gly Lys Leu Arg Cys Arg Pro Val
35 40 45

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

Ser Ser Met Glu Leu Lys Glu Gln Lys Gly Gly Glu Glu Gln Arg Ala
305 310 315 320
Asp Arg Pro Ala Glu Arg Lys Thr Ser Glu His Ser Gln Gly Cys Gly
325 330 335
Thr Gly Gly Gln Val Ala Cys Ala Glu Asn
340 345

<210> 18
<211> 1041
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 18

atggatacag gccccgacca gtcctacttc tccggcaatc actggttcgt cttctcggtg 60
taccttctca ctttcctggt ggggctcccc ctcaacctgc tggccctggt ggtcttcgtg 120
ggcaagctgc ggtgccgccc ggtggccgtg gacgtgctcc tgctcaacct gaccgcctcg 180
gacctgctcc tgctgctgtt cctgcctttc cgcatggtgg aggcagccaa tggcatgcac 240
tggcccctgc ccttcatcct ctgcccactc tctggattca tcttcttcac caccatctat 300
ctcaccgccc tcttcctggc agctgtgagc attgaacgct tcctgagtgt ggcccaccca 360
ctgtggtaca agacccggcc gaggctgggg caggcaggtc tggtgagtgt ggcctgctgg 420
ctgttggcct ctgctcactg cagcgtggtc tacgtcatag aattctcagg ggacatctcc 480
cacagccagg gcaccaatgg gacctgctac ctggagttct ggaaggacca gctagccatc 540
ctcctgcccg tgcggctgga gatggctgtg gtcctctttg tggtcccgct gatcatcacc 600
agctactgct acagccgcct ggtgtggatc ctcggcagag ggggcagcca ccgccggcag 660
aggagggtgg cggggctggt ggcggccacg ctgctcaact tccttgtctg ctttgggccc 720
tacaacgtgt cccatgtcgt gggctatatc tgcggtgaaa gcccggtgtg gaggatctac 780
gtgacgcttc tcagcaccct gaactcctgt gtcgaccccc ttgtctacta cttctcctcc 840
tccgggttcc aagccgactt tcatgagctg ctgaggaggt tgtgtgggct ctggggccag 900
tggcagcagg agagcagcat ggagctgaag gagcagaagg gaggggagga gcagagagcg 960
gaccgaccag ctgaaagaaa gaccagtgaa cactcacagg gctgtggaac tggtggccag 1020
gtggcctgtg ctgaaaacta g 1041

<210> 19
<211> 346
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

Met Asp Thr Gly Pro Asp Gln Ser Tyr Phe Ser Gly Asn His Trp Phe
1 5 10 15

Val Phe Ser Val Tyr Leu Leu Thr Phe Leu Val Gly Leu Pro Leu Asn
20 25 30

Leu Leu Ala Leu Val Val Phe Val Gly Lys Leu Gln Arg Arg Pro Val
35 40 45

Ala Val Asp Val Leu Leu Leu Asn Leu Thr Ala Ser Asp Leu Leu Leu
50 55 60

Leu Leu Phe Leu Pro Phe Arg Met Val Glu Ala Ala Asn Gly Met His
65 70 75 80

Trp Pro Leu Pro Phe Ile Leu Cys Pro Leu Ser Gly Phe Ile Phe Phe
85 90 95

Thr Thr Ile Tyr Leu Thr Ala Leu Phe Leu Ala Ala Val Ser Ile Glu
100 105 110

Arg Phe Leu Ser Val Ala His Pro Leu Trp Tyr Lys Thr Arg Pro Arg
115 120 125

Leu Gly Gln Ala Gly Leu Val Ser Val Ala Cys Trp Leu Leu Ala Ser
130 135 140

Ala His Cys Ser Val Val Tyr Val Ile Glu Phe Ser Gly Asp Ile Ser
145 150 155 160

His Ser Gln Gly Thr Asn Gly Thr Cys Tyr Leu Glu Phe Arg Lys Asp
165 170 175

Gln Leu Ala Ile Leu Leu Pro Val Arg Leu Glu Met Ala Val Val Leu
180 185 190

Phe Val Val Pro Leu Ile Ile Thr Ser Tyr Cys Tyr Ser Arg Leu Val
195 200 205

Trp Ile Leu Gly Arg Gly Gly Ser His Arg Arg Gln Arg Arg Val Ala
210 215 220

Gly Leu Leu Ala Ala Thr Leu Leu Asn Phe Leu Val Cys Phe Gly Pro
225 230 235 240

Tyr Asn Val Ser His Val Val Gly Tyr Ile Cys Gly Glu Ser Pro Ala
245 250 255

Trp Arg Ile Tyr Val Thr Leu Leu Ser Thr Leu Asn Ser Cys Val Asp
260 265 270

Pro Phe Val Tyr Tyr Phe Ser Ser Ser Gly Phe Gln Ala Asp Phe His
275 280 285

Glu Leu Leu Arg Arg Leu Cys Gly Leu Trp Gly Gln Trp Gln Gln Glu
290 295 300

Ser Ser Met Glu Leu Lys Glu Gln Lys Gly Gly Glu Glu Gln Arg Ala
305 310 315 320

Asp Arg Pro Ala Glu Arg Lys Thr Ser Glu His Ser Gln Gly Cys Gly
325 330 335

Thr Gly Gly Gln Val Ala Cys Ala Glu Ser
340 345

<210> 20

<211> 1041

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 20

atggatacag gccccgacca gtcctacttc tccggcaatc actggttcgt cttctcggtg 60

taccttctca ctttcctggt ggggctcccc ctcaacctgc tggccctggt ggtcttcgtg 120

ggcaagctgc agcgccgccc ggtggccgtg gacgtgctcc tgctcaacct gaccgcctcg 180

gacctgctcc tgctgctgtt cctgcctttc cgcatggtgg aggcagccaa tggcatgcac 240

tggcccctgc ccttcatcct ctgcccactc tctggattca tcttcttcac caccatctat 300

ctcaccgccc tcttcctggc agctgtgagc attgaacgct tcctgagtgt ggcccaccca 360

ctgtggtaca agacccggcc gaggctgggg caggcaggtc tggtgagtgt ggcctgctgg 420

ctgttggcct ctgctcactg cagcgtggtc tacgtcatag aattctcagg ggacatctcc 480

cacagccagg gcaccaatgg gacctgctac ctggagttcc ggaaggacca gctagccatc 540

ctcctgcccg tgcggctgga gatggctgtg gtcctctttg tggtcccgct gatcatcacc 600

agctactgct acagccgcct ggtgtggatc ctcggcagag ggggcagcca ccgccggcag 660

aggagggtgg cggggctgtt ggcggccacg ctgctcaact tccttgtctg ctttgggccc 720

tacaacgtgt cccatgtcgt gggctatatc tgcggtgaaa gcccggcatg gaggatctac 780

gtgacgcttc tcagcaccct gaactcctgt gtcgaccccct ttgtctacta cttctcctcc 840

tccgggttcc aagccgactt tcatgagctg ctgaggaggt tgtgtgggct ctggggccag 900

tggcagcagg agagcagcat ggagctgaag gagcagaagg gaggggagga gcagagagcg 960

gaccgaccag ctgaaagaaa gaccagtgaa cactcacagg gctgtggaac tggtggccag 1020

gtggcctgtg ctgaaagcta g 1041

<210> 21

<211> 492

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

Met Glu Pro Ser Ser Lys Lys Leu Thr Gly Arg Leu Met Leu Ala Val
1 5 10 15

Gly Gly Ala Val Leu Gly Ser Leu Gln Phe Gly Tyr Asn Thr Gly Val
20 25 30

Ile Asn Ala Pro Gln Lys Val Ile Glu Glu Phe Tyr Asn Gln Thr Trp
35 40 45

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

Trp Ser Leu Ser Val Ala Ile Phe Ser Val Gly Gly Met Ile Gly Ser
65 70 75 80

Phe Ser Val Gly Leu Phe Val Asn Arg Phe Gly Arg Arg Asn Ser Met
85 90 95

Leu Met Met Asn Leu Leu Ala Phe Val Ser Ala Val Leu Met Gly Phe
100 105 110

Ser Lys Leu Gly Lys Ser Phe Glu Met Leu Ile Leu Gly Arg Phe Ile
115 120 125

Ile Gly Val Tyr Cys Gly Leu Thr Thr Gly Phe Val Pro Met Tyr Val
130 135 140

Gly Glu Val Ser Pro Thr Ala Phe Arg Gly Ala Leu Gly Thr Leu His
145 150 155 160

Gln Leu Gly Ile Val Val Gly Ile Leu Ile Ala Gln Val Phe Gly Leu
165 170 175

Asp Ser Ile Met Gly Asn Lys Asp Leu Trp Pro Leu Leu Leu Ser Ile
180 185 190

Ile Phe Ile Pro Ala Leu Leu Gln Cys Ile Val Leu Pro Phe Cys Pro
195 200 205

Glu Ser Pro Arg Phe Leu Leu Ile Asn Arg Asn Glu Glu Asn Arg Ala
210 215 220

Lys Ser Val Leu Lys Lys Leu Arg Gly Thr Ala Asp Val Thr His Asp
225 230 235 240

Leu Gln Glu Met Lys Glu Glu Ser Arg Gln Met Met Arg Glu Lys Lys
245 250 255

Val Thr Ile Leu Glu Leu Phe Arg Ser Pro Ala Tyr Arg Gln Pro Ile
260 265 270

Leu Ile Ala Val Val Leu Gln Leu Ser Gln Gln Leu Ser Gly Ile Asn
275 280 285

Ala Val Phe Tyr Tyr Ser Thr Ser Ile Phe Glu Lys Ala Gly Val Gln
290 295 300

Gln Pro Val Tyr Ala Thr Ile Gly Ser Gly Ile Val Asn Thr Ala Phe
305 310 315 320

Thr Val Val Ser Leu Phe Val Val Glu Arg Ala Gly Arg Arg Thr Leu
325 330 335

His Leu Ile Gly Leu Ala Gly Met Ala Gly Cys Ala Ile Leu Met Thr
340 345 350

Ile Ala Leu Ala Leu Leu Glu Gln Leu Pro Trp Met Ser Tyr Leu Ser
355 360 365

Ile Val Ala Ile Phe Gly Phe Val Ala Phe Phe Glu Val Gly Pro Gly
370 375 380

Pro Ile Pro Trp Phe Ile Val Ala Glu Leu Phe Ser Gln Gly Pro Arg
385 390 395 400

Pro Ala Ala Ile Ala Val Ala Gly Phe Ser Asn Trp Thr Ser Asn Phe
405 410 415

Ile Val Gly Met Cys Phe Gln Tyr Val Glu Gln Leu Cys Gly Pro Tyr
420 425 430

Val Phe Ile Ile Phe Thr Val Leu Leu Val Leu Phe Phe Ile Phe Thr
435 440 445

Tyr Phe Lys Val Pro Glu Thr Lys Gly Arg Thr Phe Asp Glu Ile Ala
450 455 460

Ser Gly Phe Arg Gln Gly Gly Ala Ser Gln Ser Asp Lys Thr Pro Glu
465 470 475 480

Glu Leu Phe His Pro Leu Gly Ala Asp Ser Gln Val
485 490

<210> 22

<211> 1479

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 22

atggagccca gcagcaagaa gctgacgggt cgcctcatgc tggctgtggg aggagcagtg 60

cttggctccc tgcagtttgg ctacaacact ggagtcatca atgcccccca gaaggtgatc 120

gaggagttct acaaccagac atgggtccac cgctatgggg agagcatcct gcccaccacg 180

ctcaccacgc tctggtccct ctcagtggcc atcttttctg ttgggggcat gattggctcc 240

ttctctgtgg gccttttcgt taaccgcttt ggccggcgga attcaatgct gatgatgaac 300

ctgctggcct tcgtgtccgc cgtgctcatg ggcttctcga aactgggcaa gtcctttgag 360

atgctgatcc tgggccgctt catcatcggt gtgtactgcg gcctgaccac aggcttcgtg 420

cccatgtatg tgggtgaagt gtcacccaca gcctttcgtg gggccctggg caccctgcac 480

cagctgggca tcgtcgtcgg catcctcatc gcccaggtgt tcggcctgga ctccatcatg 540

ggcaacaagg acctgtggcc cctgctgctg agcatcatct tcatcccggc cctgctgcag 600

tgcatcgtgc tgcccttctg ccccgagagt ccccgcttcc tgctcatcaa ccgcaacgag 660

gagaaccggg ccaagagtgt gctaaagaag ctgcgcggga cagctgacgt gacccatgac 720

ctgcaggaga tgaaggaaga gagtcggcag atgatgcggg agaagaaggt caccatcctg 780

gagctgttcc gctcccccgc ctaccgccag cccatcctca tcgctgtggt gctgcagctg 840

tcccagcagc tgtctggcat caacgctgtc ttctattact ccacgagcat cttcgagaag 900

gcgggggtgc agcagcctgt gtatgccacc attggctccg gtatcgtcaa cacggccttc 960

actgtcgtgt cgctgtttgt ggtggagcga gcaggccggc ggaccctgca cctcataggc 1020

ctcgctggca tggcgggttg tgccatactc atgaccatcg cgctagcact gctggagcag 1080

ctaccctgga tgtcctatct gagcatcgtg gccatctttg gctttgtggc cttctttgaa 1140

gtgggtcctg gccccatccc atggttcatc gtggctgaac tcttcagcca gggtccacgt 1200

ccagctgcca ttgccgttgc aggcttctcc aactggacct caaatttcat tgtgggcatg 1260

tgcttccagt atgtggagca actgtgtggt ccctacgtct tcatcatctt cactgtgctc 1320

ctggttctgt tcttcatctt cacctacttc aaagttcctg agactaaagg ccggaccttc 1380

gatgagatcg cttccggctt ccggcagggg ggagccagcc aaagtgataa gacacccgag 1440

gagctgttcc atcccctggg ggctgattcc caagtgtga 1479

<210> 23

<211> 3396

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

Met Phe Ile Asn Ile Lys Ser Ile Leu Trp Met Cys Ser Thr Leu Ile
1 5 10 15

Val Thr His Ala Leu His Lys Val Lys Val Gly Lys Ser Pro Pro Val
20 25 30

Arg Gly Ser Leu Ser Gly Lys Val Ser Leu Pro Cys His Phe Ser Thr
35 40 45

Met Pro Thr Leu Pro Pro Ser Tyr Asn Thr Ser Glu Phe Leu Arg Ile
50 55 60

Lys Trp Ser Lys Ile Glu Val Asp Lys Asn Gly Lys Asp Leu Lys Glu
65 70 75 80

Thr Thr Val Leu Val Ala Gln Asn Gly Asn Ile Lys Ile Gly Gln Asp
85 90 95

Tyr Lys Gly Arg Val Ser Val Pro Thr His Pro Glu Ala Val Gly Asp
100 105 110

Ala Ser Leu Thr Val Val Lys Leu Leu Ala Ser Asp Ala Gly Leu Tyr
115 120 125

Arg Cys Asp Val Met Tyr Gly Ile Glu Asp Thr Gln Asp Thr Val Ser
130 135 140

Leu Thr Val Asp Gly Val Val Phe His Tyr Arg Ala Ala Thr Ser Arg
145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Phe Glu Gln Cys Asp Ala Gly Trp Leu Ala Asp Gln Thr Val Arg Tyr

195 200 205

Pro Ile Arg Ala Pro Arg Val Gly Cys Tyr Gly Asp Lys Met Gly Lys

210 215 220

Ala Gly Val Arg Thr Tyr Gly Phe Arg Ser Pro Gln Glu Thr Tyr Asp

225 230 235 240

Val Tyr Cys Tyr Val Asp His Leu Asp Gly Asp Val Phe His Leu Thr

245 250 255

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

260 265 270

Gln Asp Ala Arg Leu Ala Thr Val Gly Glu Leu Gln Ala Ala Trp Arg

275 280 285

Asn Gly Phe Asp Gln Cys Asp Tyr Gly Trp Leu Ser Asp Ala Ser Val

290 295 300

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

305 310 315 320

Gly Val Arg Thr Leu Tyr Arg Phe Glu Asn Gln Thr Gly Phe Pro Pro

325 330 335

Pro Asp Ser Arg Phe Asp Ala Tyr Cys Phe Lys Pro Lys Glu Ala Thr

340 345 350

Thr Ile Asp Leu Ser Ile Leu Ala Glu Thr Ala Ser Pro Ser Leu Ser

355 360 365

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

370 375 380

Val Asp Glu Leu Pro Val Ile Pro Thr Glu Phe Pro Pro Val Gly Asn

385 390 395 400

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

405 410 415

Asp Ser Leu Ala Thr Lys Leu Pro Thr Pro Thr Gly Ser Thr Lys Lys
420 425 430

Pro Trp Asp Met Asp Asp Tyr Ser Pro Ser Ala Ser Gly Pro Leu Gly
435 440 445

Lys Leu Asp Ile Ser Glu Ile Lys Glu Glu Val Leu Gln Ser Thr Thr
450 455 460

Gly Val Ser His Tyr Ala Thr Asp Ser Trp Asp Gly Val Val Glu Asp
465 470 475 480

Lys Gln Thr Gln Glu Ser Val Thr Gln Ile Glu Gln Ile Glu Val Gly
485 490 495

Pro Leu Val Thr Ser Met Glu Ile Leu Lys His Ile Pro Ser Lys Glu
500 505 510

Phe Pro Val Thr Glu Thr Pro Leu Val Thr Ala Arg Met Ile Leu Glu
515 520 525

Ser Lys Thr Glu Lys Lys Met Val Ser Thr Val Ser Glu Leu Val Thr
530 535 540

Thr Gly His Tyr Gly Phe Thr Leu Gly Glu Glu Asp Asp Glu Asp Arg
545 550 555 560

Thr Leu Thr Val Gly Ser Asp Glu Ser Thr Leu Ile Phe Asp Gln Ile
565 570 575

Pro Glu Val Ile Thr Val Ser Lys Thr Ser Glu Asp Thr Ile His Thr
580 585 590

His Leu Glu Asp Leu Glu Ser Val Ser Ala Ser Thr Thr Val Ser Pro
595 600 605

Leu Ile Met Pro Asp Asn Asn Gly Ser Ser Met Asp Asp Trp Glu Glu
610 615 620

Arg Gln Thr Ser Gly Arg Ile Thr Glu Glu Phe Leu Gly Lys Tyr Leu
625 630 635 640

Ser Thr Thr Pro Phe Pro Ser Gln His Arg Thr Glu Ile Glu Leu Phe
645 650 655

Pro Tyr Ser Gly Asp Lys Ile Leu Val Glu Gly Ile Ser Thr Val Ile
660 665 670

Tyr Pro Ser Leu Gln Thr Glu Met Thr His Arg Arg Glu Arg Thr Glu
675 680 685
Thr Leu Ile Pro Glu Met Arg Thr Asp Thr Tyr Thr Asp Glu Ile Gln
690 695 700
Glu Glu Ile Thr Lys Ser Pro Phe Met Gly Lys Thr Glu Glu Glu Val
705 710 715 720
Phe Ser Gly Met Lys Leu Ser Thr Ser Leu Ser Glu Pro Ile His Val
725 730 735
Thr Glu Ser Ser Val Glu Met Thr Lys Ser Phe Asp Phe Pro Thr Leu
740 745 750
Ile Thr Lys Leu Ser Ala Glu Pro Thr Glu Val Arg Asp Met Glu Glu
755 760 765
Asp Phe Thr Ala Thr Pro Gly Thr Thr Lys Tyr Asp Glu Asn Ile Thr
770 775 780
Thr Val Leu Leu Ala His Gly Thr Leu Ser Val Glu Ala Ala Thr Val
785 790 795 800
Ser Lys Trp Ser Trp Asp Glu Asp Asn Thr Thr Ser Lys Pro Leu Glu
805 810 815
Ser Thr Glu Pro Ser Ala Ser Ser Lys Leu Pro Pro Ala Leu Leu Thr
820 825 830
Thr Val Gly Met Asn Gly Lys Asp Lys Asp Ile Pro Ser Phe Thr Glu
835 840 845
Asp Gly Ala Asp Glu Phe Thr Leu Ile Pro Asp Ser Thr Gln Lys Gln
850 855 860
Leu Glu Glu Val Thr Asp Glu Asp Ile Ala Ala His Gly Lys Phe Thr
865 870 875 880
Ile Arg Phe Gln Pro Thr Thr Ser Thr Gly Ile Ala Glu Lys Ser Thr
885 890 895
Leu Arg Asp Ser Thr Thr Glu Glu Lys Val Pro Pro Ile Thr Ser Thr
900 905 910
Glu Gly Gln Val Tyr Ala Thr Met Glu Gly Ser Ala Leu Gly Glu Val

915 920 925

Glu Asp Val Asp Leu Ser Lys Pro Val Ser Thr Val Pro Gln Phe Ala

930 935 940

His Thr Ser Glu Val Glu Gly Leu Ala Phe Val Ser Tyr Ser Ser Thr

945 950 955 960

Gln Glu Pro Thr Thr Tyr Val Asp Ser Ser His Thr Ile Pro Leu Ser

965 970 975

Val Ile Pro Lys Thr Asp Trp Gly Val Leu Val Pro Ser Val Pro Ser

980 985 990

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

995 1000 1005

Gln Thr Arg Leu Glu Ala Thr Ile Ser Pro Glu Thr Met Arg Thr

1010 1015 1020

Thr Lys Ile Thr Glu Gly Thr Thr Gln Glu Glu Phe Pro Trp Lys

1025 1030 1035

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

1040 1045 1050

Trp Thr Pro Lys Glu Ala Val Thr Pro Leu Asp Glu Gln Glu Gly

1055 1060 1065

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

1070 1075 1080

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

1085 1090 1095

Asp His Ser Val Ser Tyr Pro Pro Gly Ala Val Thr Glu His Lys

1100 1105 1110

Val Lys Thr Asp Glu Val Val Thr Leu Thr Pro Arg Ile Gly Pro

1115 1120 1125

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

1130 1135 1140

Gly Ser Ser Thr Thr Gly Phe Thr Ser Ser Leu Ser Pro Phe Ser

1145 1150 1155

Thr His Ile Thr Gln Leu Met Glu Glu Thr Thr Thr Glu Lys Thr

1160 1165 1170

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

1175 1180 1185

Lys Ala Thr Glu Leu Ile Glu Phe Ser Thr Ile Lys Val Thr Val

1190 1195 1200

Pro Ser Asp Ile Thr Thr Ala Phe Ser Ser Val Asp Arg Leu His

1205 1210 1215

Thr Thr Ser Ala Phe Lys Pro Ser Ser Ala Ile Thr Lys Lys Pro

1220 1225 1230

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

1235 1240 1245

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

1250 1255 1260

Glu Asp Ile Val Ala Lys Glu Thr Glu Thr Asp Ile Asp Arg Glu

1265 1270 1275

Tyr Phe Thr Thr Ser Ser Pro Pro Ala Thr Gln Pro Thr Arg Pro

1280 1285 1290

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

1295 1300 1305

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

1310 1315 1320

Val Tyr Ile Ile Glu Val Arg Glu Asn Lys Thr Gly Arg Met Ser

1325 1330 1335

Asp Leu Ser Val Ile Gly His Pro Ile Asp Ser Glu Ser Lys Glu

1340 1345 1350

Asp Glu Pro Cys Ser Glu Glu Thr Asp Pro Val His Asp Leu Met

1355 1360 1365

Ala Glu Ile Leu Pro Glu Phe Pro Asp Ile Ile Glu Ile Asp Leu

1370 1375 1380

Tyr His Ser Glu Glu Asn Glu Glu Glu Glu Glu Glu Cys Ala Asn

1385 1390 1395

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

1400 1405 1410

Lys His Leu Val Thr Thr Val Pro Lys Asp Pro Glu Ala Ala Glu

1415 1420 1425

Ala Arg Arg Gly Gln Phe Glu Ser Val Ala Pro Ser Gln Asn Phe

1430 1435 1440

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

1445 1450 1455

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

1460 1465 1470

Thr Glu Ser Leu Glu Val Thr Trp Lys Pro Glu Thr Tyr Pro Glu

1475 1480 1485

Thr Ser Glu His Phe Ser Gly Gly Glu Pro Asp Val Phe Pro Thr

1490 1495 1500

Val Pro Phe His Glu Glu Phe Glu Ser Gly Thr Ala Lys Lys Gly

1505 1510 1515

Ala Glu Ser Val Thr Glu Arg Asp Thr Glu Val Gly His Gln Ala

1520 1525 1530

His Glu His Thr Glu Pro Val Ser Leu Phe Pro Glu Glu Ser Ser

1535 1540 1545

Gly Glu Ile Ala Ile Asp Gln Glu Ser Gln Lys Ile Ala Phe Ala

1550 1555 1560

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

1565 1570 1575

Ser Val Thr Tyr Thr Pro Thr Ile Val Pro Ser Ser Ala Ser Ala

1580 1585 1590

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

1595 1600 1605

Pro Asp Asp Leu Leu Ser Thr Lys Glu Ser Trp Val Glu Ala Thr

1610 1615 1620

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

1625 1630 1635

Thr Glu Gly Ser Gly Glu Ala Glu Glu Asp Glu Asp Thr Met Phe

1640 1645 1650

Thr Met Val Thr Asp Leu Ser Gln Arg Asn Thr Thr Asp Thr Leu

1655 1660 1665

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

1670 1675 1680

Val Pro Ala Thr Thr Ile Tyr Pro Val Ser Glu Gln Pro Ser Ala

1685 1690 1695

Lys Val Val Pro Thr Lys Phe Val Ser Glu Thr Asp Thr Ser Glu

1700 1705 1710

Trp Ile Ser Ser Thr Thr Val Glu Glu Lys Lys Arg Lys Glu Glu

1715 1720 1725

Glu Gly Thr Thr Gly Thr Ala Ser Thr Phe Glu Val Tyr Ser Ser

1730 1735 1740

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

1745 1750 1755

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

1760 1765 1770

Met Ser Leu Thr Thr Pro Thr Gln Ser Glu Arg Glu Met Thr Asp

1775 1780 1785

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

1790 1795 1800

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

1805 1810 1815

Glu Gly Leu Thr Thr Leu Pro Arg Ser Pro Ala Ser Val Phe Met

1820 1825 1830

Glu Gln Gly Ser Gly Glu Ala Ala Ala Asp Pro Glu Thr Thr Thr

1835 1840 1845

Val Ser Ser Phe Ser Leu Asn Val Glu Tyr Ala Ile Gln Ala Glu

1850 1855 1860

Lys Glu Val Ala Gly Thr Leu Ser Pro His Val Glu Thr Thr Phe

1865 1870 1875

Ser Thr Glu Pro Thr Gly Leu Val Leu Ser Thr Val Met Asp Arg

1880 1885 1890

Val Val Ala Glu Asn Ile Thr Gln Thr Ser Arg Glu Ile Val Ile

1895 1900 1905

Ser Glu Arg Leu Gly Glu Pro Asn Tyr Gly Ala Glu Ile Arg Gly

1910 1915 1920

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

1925 1930 1935

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

1940 1945 1950

Val Met Met Glu Gly Ser Gly Asp Ala Ala Phe Arg Asp Thr Gln

1955 1960 1965

Thr Ser Pro Ser Thr Val Pro Thr Ser Val His Ile Ser His Ile

1970 1975 1980

Ser Asp Ser Glu Gly Pro Ser Ser Thr Met Val Ser Thr Ser Ala

1985 1990 1995

Phe Pro Trp Glu Glu Phe Thr Ser Ser Ala Glu Gly Ser Gly Glu

2000 2005 2010

Gln Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Val Val Pro Val Leu Pro Ser

2015 2020 2025

Ala Val Gln Lys Phe Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ile Ile Asp Glu

2030 2035 2040

Gly Leu Gly Glu Val Gly Thr Val Asn Glu Ile Asp Arg Arg Ser

2045 2050 2055

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

2060 2065 2070

Glu Lys Glu Glu Val Lys Val Ser Gly Thr Val Ser Thr Asn Phe

2075 2080 2085

Pro Gln Thr Ile Glu Pro Ala Lys Leu Trp Ser Arg Gln Glu Val

2090 2095 2100

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

2105 2110 2115

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

2120 2125 2130

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

2135 2140 2145

Glu Leu Lys Thr Thr Asp Tyr Ser Val Leu Thr Thr Lys Lys Thr

2150 2155 2160

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

2165 2170 2175

Asn Met Ser Thr Pro Asp Pro Asp Ala Asn Gly Leu Glu Ser Tyr

2180 2185 2190

Thr Thr Leu Pro Glu Ala Thr Glu Lys Ser His Phe Phe Leu Ala

2195 2200 2205

Thr Ala Leu Val Thr Glu Ser Ile Pro Ala Glu His Val Val Thr

2210 2215 2220

Asp Ser Pro Ile Lys Lys Glu Glu Ser Thr Lys His Phe Pro Lys

2225 2230 2235

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

2240 2245 2250

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

2255 2260 2265

Glu Ser Val Asn Phe Thr Glu Val Glu Gln Ile Asn Asn Thr Leu

2270 2275 2280

Tyr Pro His Thr Ser Gln Val Glu Ser Thr Ser Ser Asp Lys Ile

2285 2290 2295

Glu Asp Phe Asn Arg Met Glu Asn Val Ala Lys Glu Val Gly Pro

2300 2305 2310

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

2315 2320 2325

Ser Thr Thr Leu Ile Glu Ile Leu Ser Asp Thr Gly Ala Glu Gly

2330 2335 2340

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

2345 2350 2355

Gln Asn Gln Thr Val Arg Trp Ala Glu Glu Ile Gln Thr Ser Arg

2360 2365 2370

Pro Gln Thr Ile Thr Glu Gln Asp Ser Asn Lys Asn Ser Ser Thr

2375 2380 2385

Ala Glu Ile Asn Glu Thr Thr Thr Ser Ser Thr Asp Phe Leu Ala

2390 2395 2400

Arg Ala Tyr Gly Phe Glu Met Ala Lys Glu Phe Val Thr Ser Ala

2405 2410 2415

Pro Lys Pro Ser Asp Leu Tyr Tyr Glu Pro Ser Gly Glu Gly Ser

2420 2425 2430

Gly Glu Val Asp Ile Val Asp Ser Phe His Thr Ser Ala Thr Thr

2435 2440 2445

Gln Ala Thr Arg Gln Glu Ser Ser Thr Thr Phe Val Ser Asp Gly

2450 2455 2460

Ser Leu Glu Lys His Pro Glu Val Pro Ser Ala Lys Ala Val Thr

2465 2470 2475

Ala Asp Gly Phe Pro Thr Val Ser Val Met Leu Pro Leu His Ser

2480 2485 2490

Glu Gln Asn Lys Ser Ser Pro Asp Pro Thr Ser Thr Leu Ser Asn

2495 2500 2505

Thr Val Ser Tyr Glu Arg Ser Thr Asp Gly Ser Phe Gln Asp Arg

2510 2515 2520

Phe Arg Glu Phe Glu Asp Ser Thr Leu Lys Pro Asn Arg Lys Lys

2525 2530 2535

Pro Thr Glu Asn Ile Ile Ile Asp Leu Asp Lys Glu Asp Lys Asp

2540 2545 2550

Leu Ile Leu Thr Ile Thr Glu Ser Thr Ile Leu Glu Ile Leu Pro

2555 2560 2565

Glu Leu Thr Ser Asp Lys Asn Thr Ile Ile Asp Ile Asp His Thr

2570 2575 2580

Lys Pro Val Tyr Glu Asp Ile Leu Gly Met Gln Thr Asp Ile Asp

2585 2590 2595

Thr Glu Val Pro Ser Glu Pro His Asp Ser Asn Asp Glu Ser Asn

2600 2605 2610

Asp Asp Ser Thr Gln Val Gln Glu Ile Tyr Glu Ala Ala Val Asn

2615 2620 2625

Leu Ser Leu Thr Glu Glu Thr Phe Glu Gly Ser Ala Asp Val Leu

2630 2635 2640

Ala Ser Tyr Thr Gln Ala Thr His Asp Glu Ser Met Thr Tyr Glu

2645 2650 2655

Asp Arg Ser Gln Leu Asp His Met Gly Phe His Phe Thr Thr Gly

2660 2665 2670

Ile Pro Ala Pro Ser Thr Glu Thr Glu Leu Asp Val Leu Leu Pro

2675 2680 2685

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

2690 2695 2700

Pro Glu Ile Glu Gly Ile Lys Ala Glu Ala Lys Ala Leu Asp Asp

2705 2710 2715

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

2720 2725 2730

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

2735 2740 2745

Glu Glu Tyr Glu Asp Lys Lys His Ala Gly Pro Ser Phe Gln Pro

2750 2755 2760

Glu Phe Ser Ser Gly Ala Glu Glu Ala Leu Val Asp His Thr Pro

2765 2770 2775

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

2780 2785 2790

Glu Val Pro Asp Val Met Glu Gly Ser Asn Pro Pro Tyr Tyr Thr

2795 2800 2805

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

2810 2815 2820

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

2825 2830 2835

Gly His Thr Glu Ile Pro Gln Pro Ser Ala Leu Pro Gly Ile Asp

2840 2845 2850

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

2855 2860 2865

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

2870 2875 2880

Leu His Ile Thr Glu Pro Pro Ser Leu Ser Pro Asp Thr Lys Leu

2885 2890 2895

Glu Pro Ser Glu Asp Asp Gly Lys Pro Glu Leu Leu Glu Glu Met

2900 2905 2910

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

2915 2920 2925

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

2930 2935 2940

Ala Ile Lys Met Phe Pro Thr Ile Lys Thr Pro Glu Ala Gly Thr

2945 2950 2955

Val Ile Thr Thr Ala Asp Glu Ile Glu Leu Glu Gly Ala Thr Gln

2960 2965 2970

Trp Pro His Ser Thr Ser Ala Ser Ala Thr Tyr Gly Val Glu Ala

2975 2980 2985

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

2990 2995 3000

Leu Ser Ser Ser Pro Glu Ile Asn Pro Glu Thr Gln Ala Ala Leu

3005 3010 3015

Ile Arg Gly Gln Asp Ser Thr Ile Ala Ala Ser Glu Gln Gln Val

3020 3025 3030

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

3035 3040 3045

Val Glu Phe Asn Thr Glu Val Ala Thr Pro Pro Phe Ser Leu Leu

3050 3055 3060

Glu Thr Ser Asn Glu Thr Asp Phe Leu Ile Gly Ile Asn Glu Glu

3065 3070 3075

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

3080 3085 3090

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

3095 3100 3105

Thr Ser Tyr Val Cys Thr Cys Val Pro Gly Tyr Ser Gly Asp Gln

3110 3115 3120

Cys Glu Leu Asp Phe Asp Glu Cys His Ser Asn Pro Cys Arg Asn

3125 3130 3135

Gly Ala Thr Cys Val Asp Gly Phe Asn Thr Phe Arg Cys Leu Cys

3140 3145 3150

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

3155 3160 3165

Cys Asp Tyr Gly Trp His Lys Phe Gln Gly Gln Cys Tyr Lys Tyr

3170 3175 3180

Phe Ala His Arg Arg Thr Trp Asp Ala Ala Glu Arg Glu Cys Arg

3185 3190 3195

Leu Gln Gly Ala His Leu Thr Ser Ile Leu Ser His Glu Glu Gln

3200 3205 3210

Met Phe Val Asn Arg Val Gly His Asp Tyr Gln Trp Ile Gly Leu

3215 3220 3225

Asn Asp Lys Met Phe Glu His Asp Phe Arg Trp Thr Asp Gly Ser

3230 3235 3240

Thr Leu Gln Tyr Glu Asn Trp Arg Pro Asn Gln Pro Asp Ser Phe

3245 3250 3255

Phe Ser Ala Gly Glu Asp Cys Val Val Ile Ile Trp His Glu Asn

3260 3265 3270

Gly Gln Trp Asn Asp Val Pro Cys Asn Tyr His Leu Thr Tyr Thr

3275 3280 3285

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

3290 3295 3300

Asn Ala Lys Thr Phe Gly Lys Met Lys Pro Arg Tyr Glu Ile Asn

3305 3310 3315

Ser Leu Ile Arg Tyr His Cys Lys Asp Gly Phe Ile Gln Arg His

3320 3325 3330

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

3335 3340 3345

Lys Ile Thr Cys Met Asn Pro Ser Ala Tyr Gln Arg Thr Tyr Ser

3350 3355 3360

Met Lys Tyr Phe Lys Asn Ser Ser Ser Ala Lys Asp Asn Ser Ile

3365 3370 3375

Asn Thr Ser Lys His Asp His Arg Trp Ser Arg Arg Trp Gln Glu

3380 3385 3390

Ser Arg Arg

3395

<210> 24

<211> 7230

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 24

atgttcataa atataaagag catcttatgg atgtgttcaa ccttaatagt aacccatgcg 60

ctacataaag tcaaagtggg aaaaagccca ccggtgaggg gctccctctc tggaaaagtc 120

agcctacctt gtcatttttc aacgatgcct actttgccac ccagttacaa caccagtgaa 180

tttctccgca tcaaatggtc taagattgaa gtggacaaaa atggaaaaga tttgaaagag 240

actactgtcc ttgtggccca aaatggaaat atcaagattg gtcaggacta caaagggaga 300

gtgtctgtgc ccacacatcc cgaggctgtg ggcgatgcct ccctcactgt ggtcaagctg 360

ctggcaagtg atgcgggtct ttaccgctgt gacgtcatgt acgggattga agacacacaa 420

gacacggtgt cactgactgt ggatggggtt gtgtttcact acagggcggc aaccagcagg 480

tacacactga attttgaggc tgctcagaag gcttgtttgg acgttggggc agtcatagca 540

actccagagc agctctttgc tgcctatgaa gatggatttg agcagtgtga cgcaggctgg 600

ctggctgatc agactgtcag atatcccatc cgggctccca gagtaggctg ttatggagat 660

aagatgggaa aggcaggagt caggacttat ggattccgtt ctccccagga aacttacgat 720

gtgtattgtt atgtggatca tctggatggt gatgtgttcc acctcactgt ccccagtaaa 780

ttcaccttcg aggaggctgc aaaagagtgt gaaaaccagg atgccaggct ggcaacagtg 840

ggggaactcc aggcggcatg gaggaacggc tttgaccagt gcgattacgg gtggctgtcg 900

gatgccagcg tgcgccaccc tgtgactgtg gccagggccc agtgtggagg tggtctactt 960

ggggtgagaa ccctgtatcg ttttgagaac cagacaggct tccctccccc tgatagcaga 1020

tttgatgcct actgctttaa acgtcgaatg agtgatttga gtgtaattgg tcatccaata 1080

gattcagaat ctaaagaaga tgaaccttgt agtgaagaaa cagatccagt gcatgatcta 1140

atggctgaaa ttttacctga attccctgac ataattgaaa tagacctata ccacagtgaa 1200

gaaaatgaag aagaagaaga agagtgtgca aatgctactg atgtgacaac caccccatct 1260

gtgcagtaca taaatgggaa gcatctcgtt accactgtgc ccaaggaccc agaagctgca 1320

gaagctaggc gtggccagtt tgaaagtgtt gcaccttctc agaatttctc ggacagctct 1380

gaaagtgata ctcatccatt tgtaatagcc aaaacggaat tgtctactgc tgtgcaacct 1440

aatgaatcta cagaaacaac tgagtctctt gaagttacat ggaagcctga gacttaccct 1500

gaaacatcag aacatttttc aggtggtgag cctgatgttt tccccacagt cccattccat 1560

gaggaatttg aaagtggaac agccaaaaaa ggggcagaat cagtcacaga gagagatact 1620

gaagttggtc atcaggcaca tgaacatact gaacctgtat ctctgtttcc tgaagagtct 1680

tcaggagaga ttgccattga ccaagaatct cagaaaatag cctttgcaag ggctacagaa 1740

gtaacatttg gtgaagaggt agaaaaaagt acttctgtca catacactcc cactatagtt 1800

ccaagttctg catcagcata tgtttcagag gaagaagcag ttaccctaat aggaaatcct 1860

tggccagatg acctgttgtc taccaaagaa agctgggtag aagcaactcc tagacaagtt 1920

gtagagctct cagggagttc ttcgattcca attacagaag gctctggaga agcagaagaa 1980

gatgaagata caatgttcac catggtaact gatttatcac agagaaatac tactgataca 2040

ctcattactt tagacactag caggataatc acagaaagct tttttgaggt tcctgcaacc 2100

accatttatc cagtttctga acaaccttct gcaaaagtgg tgcctaccaa gtttgtaagt 2160

gaaacagaca cttctgagtg gatttccagt accactgttg aggaaaagaa aaggaaggag 2220

gaggagggaa ctacaggtac ggcttctaca tttgaggtat attcatctac acagagatcg 2280

gatcaattaa ttttaccctt tgaattagaa agtccaaatg tagctacatc tagtgattca 2340

ggtaccagga aaagttttat gtccttgaca acaccaacac agtctgaaag ggaaatgaca 2400

gattctactc ctgtctttac agaaacaaat acattagaaa atttgggggc acagaccact 2460

gagcacagca gtatccatca acctggggtt caggaagggc tgaccactct cccacgtagt 2520

cctgcctctg tctttatgga gcagggctct ggagaagctg ctgccgaccc agaaaccacc 2580

actgtttctt cattttcatt aaacgtagag tatgcaattc aagccgaaaa ggaagtagct 2640

ggcactttgt ctccgcatgt ggaaactaca ttctccactg agccaacagg actggttttg 2700

agtacagtaa tggacagagt agttgctgaa aatataaccc aaacatccag ggaaatagtg 2760

atttcagagc gattaggaga accaaattat ggggcagaaa taaggggctt ttccacaggt 2820

tttcctttgg aggaagattt cagtggtgac tttagagaat actcaacagt gtctcatccc 2880

atagcaaaag aagaaacggt aatgatggaa ggctctggag atgcagcatt tagggacacc 2940

cagacttcac catctacagt acctacttca gttcacatca gtcacatatc tgactcagaa 3000

ggacccagta gcaccatggt cagcacttca gccttcccct gggaagagtt tacatcctca 3060

gctgagggct caggtgagca actggtcaca gtcagcagct ctgttgttcc agtgcttccc 3120

agtgctgtgc aaaagttttc tggtacagct tcctccatta tcgacgaagg attgggagaa 3180

gtgggtactg tcaatgaaat tgatagaaga tccaccattt taccaacagc agaagtggaa 3240

ggtacgaaag ctccagtaga gaaggaggaa gtaaaggtca gtggcacagt ttcaacaaac 3300

tttccccaaa ctatagagcc agccaaatta tggtctaggc aagaagtcaa ccctgtaaga 3360

caagaaattg aaagtgaaac aacatcagag gaacaaattc aagaagaaaa gtcatttgaa 3420

tcccctcaaa actctcctgc aacagaacaa acaatctttg attcacagac atttactgaa 3480

actgaactca aaaccacaga ttattctgta ctaacaacaa agaaaactta cagtgatgat 3540

aaagaaatga aggaggaaga cacttcttta gttaacatgt ctactccaga tccagatgca 3600

aatggcttgg aatcttacac aactctccct gaagctactg aaaagtcaca ttttttctta 3660

gctactgcat tagtaactga atctatacca gctgaacatg tagtcacaga ttcaccaatc 3720

aaaaaggaag aaagtacaaa acattttccg aaaggcatga gaccaacaat tcaagagtca 3780

gatactgagc tcttattctc tggactggga tcaggagaag aagttttacc tactctacca 3840

acagagtcag tgaattttac tgaagtggaa caaatcaata acacattata tccccacact 3900

tctcaagtgg aaagtacctc aagtgacaaa attgaagact ttaacagaat ggaaaatgtg 3960

gcaaaagaag ttggaccact cgtatctcaa acagacatct ttgaaggtag tgggtcagta 4020

accagcacaa cattaataga aattttaagt gacactggag cagaaggacc cacggtggca 4080

cctctccctt tctccacgga catcggacat cctcaaaatc agactgtcag gtgggcagaa 4140

gaaatccaga ctagtagacc acaaaccata actgaacaag actctaacaa gaattcttca 4200

acagcagaaa ttaacgaaac aacaacctca tctactgatt ttctggctag agcttatggt 4260

tttgaaatgg ccaaagaatt tgttacatca gcaccaaaac catctgactt gtattatgaa 4320

ccttctggag aaggatctgg agaagtggat attgttgatt catttcacac ttctgcaact 4380

actcaggcaa ccagacaaga aagcagcacc acatttgttt ctgatgggtc cctggaaaaa 4440

catcctgagg tgccaagcgc taaagctgtt actgctgatg gattcccaac agtttcagtg 4500

atgctgcctc ttcattcaga gcagaacaaa agctcccctg atccaactag cacactgtca 4560

aatacagtgt catatgagag gtccacagac ggtagtttcc aagaccgttt cagggaattc 4620

gaggattcca ccttaaaacc taacagaaaa aaacccactg aaaatattat catagacctg 4680

gacaaagagg acaaggattt aatattgaca attacagaga gtaccatcct tgaaattcta 4740

cctgagctga catcggataa aaatactatc atagatattg atcatactaa acctgtgtat 4800

gaagacattc ttggaatgca aacagatata gatacagagg taccatcaga accacatgac 4860

agtaatgatg aaagtaatga tgacagcact caagttcaag agatctatga ggcagctgtc 4920

aacctttctt taactgagga aacatttgag ggctctgctg atgttctggc tagctacact 4980

caggcaacac atgatgaatc aatgacttat gaagatagaa gccaactaga tcacatgggc 5040

tttcacttca caactgggat ccctgctcct agcacagaaa cagaattaga cgttttactt 5100

cccacggcaa catccctgcc aattcctcgt aagtctgcca cagttattcc agagattgaa 5160

ggaataaaag ctgaagcaaa agccctggat gacatgtttg aatcaagcac tttgtctgat 5220

ggtcaagcta ttgcagacca aagtgaaata ataccaacat tgggccaatt tgaaaggact 5280

caggaggagt atgaagacaa aaaacatgct ggtccttctt ttcagccaga attctcttca 5340

ggagctgagg aggcattagt agaccatact ccctatctaa gtattgctac tacccacctt 5400

atggatcaga gtgtaacaga ggtgcctgat gtgatggaag gatccaatcc cccatattac 5460

actgatacaa cattagcagt ttcaacattt gcgaagttgt cttctcagac accatcatct 5520

cccctcacta tctactcagg cagtgaagcc tctggacaca cagagatccc ccagcccagt 5580

gctctgccag gaatagacgt cggctcatct gtaatgtccc cacaggattc ttttaaggaa 5640

attcatgtaa atattgaagc aactttcaaa ccatcaagtg aggaatacct tcacataact 5700

gagcctccct ctttatctcc tgacacaaaa ttagaacctt cagaagatga tggtaaacct 5760

gagttattag aagaaatgga agcttctccc acagaactta ttgctgtgga aggaactgag 5820

attctccaag atttccaaaa caaaaccgat ggtcaagttt ctggagaagc aatcaagatg 5880

tttcccacca ttaaaacacc tgaggctgga actgttatta caactgccga tgaaattgaa 5940

ttagaaggtg ctacacagtg gccacactct acttctgctt ctgccaccta tggggtcgag 6000

gcaggtgtgg tgccttggct aagtccacag acttctgaga ggcccacgct ttcttcttct 6060

ccagaaataa accctgaaac tcaagcagct ttaatcagag ggcaggattc cacgatagca 6120

gcatcagaac agcaagtggc agcgagaatt cttgattcca atgatcaggc aacagtaaac 6180

cctgtggaat ttaatactga ggttgcaaca ccaccatttt cccttctgga gacttctaat 6240

gaaacagatt tcctgattgg cattaatgaa gagtcagtgg aaggcacggc aatctattta 6300

ccaggacctg atcgctgcaa aatgaacccg tgccttaacg gaggcacctg ttatcctact 6360

gaaacttcct acgtatgcac ctgtgtgcca ggatacagcg gagaccagtg tgaacttgat 6420

tttgatgaat gtcactctaa tccctgtcgt aatggagcca cttgtgttga tggttttaac 6480

acattcaggt gcctctgcct tccaagttat gttggtgcac tttgtgagca agataccgag 6540

acatgtgact atggctggca caaattccaa gggcagtgct acaaatactt tgcccatcga 6600

cgcacatggg atgcagctga acgggaatgc cgtctgcagg gtgcccatct cacaagcatc 6660

ctgtctcacg aagaacaaat gtttgttaat cgtgtgggcc atgattatca gtggataggc 6720

ctcaatgaca agatgtttga gcatgacttc cgttggactg atggcagcac actgcaatac 6780

gagaattgga gacccaacca gccagacagc ttcttttctg ctggagaaga ctgtgttgta 6840

atcatttggc atgagaatgg ccagtggaat gatgttccct gcaattacca tctcacctat 6900

acgtgcaaga aaggaacagt tgcttgcggc cagccccctg ttgtagaaaa tgccaagacc 6960

tttggaaaga tgaaacctcg ttatgaaatc aactccctga ttagatacca ctgcaaagat 7020

ggtttcattc aacgtcacct tccaactatc cggtgcttag gaaatggaag atgggctata 7080

cctaaaatta cctgcatgaa cccatctgca taccaaagga cttattctat gaaatacttt 7140

aaaaattcct catcagcaaa ggacaattca ataaatacat ccaaacatga tcatcgttgg 7200

agccggaggt ggcaggagtc gaggcgctga 7230

<210> 25

<211> 292

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 25

Met Gly Pro Pro Ser Ala Cys Pro His Arg Glu Cys Ile Pro Trp Gln
1 5 10 15

Gly Leu Leu Leu Thr Ala Ser Leu Leu Thr Phe Trp Asn Ala Pro Thr
20 25 30

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

Glu Asn Val His Leu Ser Val Val Tyr Leu Pro Glu Asn Leu Tyr Ser
50 55 60

Tyr Gly Trp Tyr Lys Gly Lys Thr Val Glu Pro Asn Gln Leu Ile Ala
65 70 75 80

Ala Tyr Val Ile Asp Thr His Val Arg Thr Pro Gly Pro Ala Tyr Ser
85 90 95

Gly Arg Glu Thr Ile Ser Pro Ser Gly Asp Leu His Phe Gln Asn Val
100 105 110

Thr Leu Glu Asp Thr Gly Tyr Tyr Asn Leu Gln Val Thr Tyr Arg Asn
115 120 125

Ser Gln Ile Glu Gln Ala Ser His His Leu Arg Val Tyr Glu Ser Val
130 135 140
Ala Gln Pro Ser Ile Gln Ala Ser Ser Thr Thr Val Thr Glu Lys Gly
145 150 155 160
Ser Val Val Leu Thr Cys His Thr Asn Asn Thr Gly Thr Ser Phe Gln
165 170 175
Trp Ile Phe Asn Asn Gln Arg Leu Gln Val Thr Lys Arg Met Lys Leu
180 185 190
Ser Trp Phe Asn His Val Leu Thr Ile Asp Pro Ile Arg Gln Glu Asp
195 200 205
Ala Gly Glu Tyr Gln Cys Glu Val Ser Asn Pro Val Ser Ser Asn Arg
210 215 220
Ser Asp Pro Leu Lys Leu Thr Val Lys Tyr Asp Asn Thr Leu Gly Ile
225 230 235 240
Leu Ile Gly Val Leu Val Gly Ser Leu Leu Val Ala Ala Leu Val Cys
245 250 255
Phe Leu Leu Leu Arg Lys Thr Gly Arg Ala Ser Asp Gln Ser Asp Phe
260 265 270
Arg Glu Gln Gln Pro Pro Ala Ser Thr Pro Gly His Gly Pro Ser Asp
275 280 285
Ser Ser Ile Ser
290

<210> 26
<211> 879
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 26

atggggcccc cctcagcttg tccccacaga gaatgcatcc cctggcaggg gctcttgctc 60
acagcctcac ttttaacttt ctggaacgca cccaccactg cctggctctt tattgcatca 120
gcgccctttg aagttgctga aggggagaat gttcatctct ctgtggttta tctgcccgag 180
aatctttaca gctatggctg gtacaaaggg aaaacggtgg agcccaacca gctaatcgca 240
gcatatgtaa tagacactca cgttaggact ccagggcctg catacagcgg tcgagagaca 300

atatcaccca gtggagatct gcatttccag aacgtcaccc tagaggacac gggatactac 360

aacctacaag tcacatacag aaattctcag attgaacagg catctcacca tctccgtgta 420

tacgagtcag tggctcagcc ctccatccaa gccagcagca ccacagtcac agagaagggc 480

tccgtggtcc tgacctgcca cacaaataac actggaacct ctttccagtg gattttcaac 540

aaccagcgtc tgcaggtcac gaagaggatg aagctgtcct ggtttaacca tgtgctcacc 600

atagacccca tcaggcagga ggacgctggg gagtatcagt gtgaggtctc caacccagtc 660

agctccaaca ggagcgaccc cctcaagctg actgtaaaat atgacaacac tctaggcatc 720

ctgatcgggg tcctggttgg gagtcttctg gtggctgcac ttgtgtgttt cctgctcctc 780

cgaaaaactg gcagggccag cgatcagagt gacttcaggg agcagcagcc cccagcctcc 840

acccccggcc atggaccctc tgacagctcc atctcctag 879

<210> 27

<211> 293

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

Met Gly Pro Pro Ser Ala Cys Pro His Arg Glu Cys Ile Pro Trp Gln
1 5 10 15

Gly Leu Leu Leu Thr Ala Ser Leu Leu Thr Phe Trp Asn Ala Pro Thr
20 25 30

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

Glu Asn Val His Leu Ser Val Val Tyr Leu Pro Glu Asn Leu Tyr Ser
50 55 60

Tyr Gly Trp Tyr Lys Gly Lys Thr Val Glu Pro Asn Gln Leu Ile Ala
65 70 75 80

Ala Tyr Val Ile Asp Thr His Val Arg Thr Pro Gly Pro Ala Tyr Ser
85 90 95

Gly Arg Glu Thr Ile Ser Pro Ser Gly Asp Leu His Phe Gln Asn Val
100 105 110

Thr Leu Glu Asp Thr Gly Tyr Tyr Asn Leu Gln Val Thr Tyr Arg Asn
115 120 125

Ser Gln Ile Glu Gln Ala Ser His His Leu Arg Val Tyr Glu Ser Val

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Trp Ile Phe Asn Asn Gln Arg Leu Gln Val Thr Lys Arg Met Lys Leu

180 185 190

Ser Trp Phe Asn His Val Leu Thr Ile Asp Pro Ile Arg Gln Glu Asp

195 200 205

Ala Gly Glu Tyr Gln Cys Glu Val Ser Asn Pro Val Ser Ser Asn Arg

210 215 220

Ser Asp Pro Leu Lys Leu Thr Val Lys Ser Asp Asp Asn Thr Leu Gly

225 230 235 240

Ile Leu Ile Gly Val Leu Val Gly Ser Leu Leu Val Ala Ala Leu Val

245 250 255

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

260 265 270

Phe Arg Glu Gln Gln Pro Pro Ala Ser Thr Pro Gly His Gly Pro Ser

275 280 285

Asp Ser Ser Ile Ser

290

<210> 28

<211> 882

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 28

atggggcccc cctcagcttg tccccacaga gaatgcatcc cctggcaggg gctcttgctc 60

acagcctcac ttttaacttt ctggaacgca cccaccactg cctggctctt tattgcatca 120

gcgccctttg aagttgctga aggggagaat gttcatctct ctgtggttta tctgcccgag 180

aatctttaca gctatggctg gtacaaaggg aaaacggtgg agcccaacca gctaatcgca 240

gcatatgtaa tagacactca cgttaggact ccagggcctg catacagcgg tcgagagaca 300

atatcaccca gtggagatct gcatttccag aacgtcaccc tagaggacac gggatactac 360

aacctacaag tcacatacag aaattctcag attgaacagg catctcacca tctccgtgta 420

tacgagtcag tggctcagcc ctccatccaa gccagcagca ccacagtcac agagaagggc 480

tccgtggtcc tgacctgcca cacaaataac actggaacct ctttccagtg gattttcaac 540

aaccagcgtc tgcaggtcac gaagaggatg aagctgtcct ggtttaacca tgtgctcacc 600

atagacccca tcaggcagga ggacgctggg gagtatcagt gtgaggtctc caacccagtc 660

agctccaaca ggagcgaccc cctcaagctg actgtaaaat cagatgacaa cactctaggc 720

atcctgatcg gggtcctggt tgggagtctt ctggtggctg cacttgtgtg tttcctgctc 780

ctccgaaaaa ctggcagggc cagcgatcag agtgacttca gggagcagca gccccagcc 840

tccacccccg gccatggacc ctctgacagc tccatctcct ag 882

<210> 29

<211> 235

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 29

Met Gly Pro Pro Ser Ala Cys Pro His Arg Glu Cys Ile Pro Trp Gln
1 5 10 15

Gly Leu Leu Leu Thr Ala Ser Leu Leu Thr Phe Trp Asn Ala Pro Thr
20 25 30

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

Glu Asn Val His Leu Ser Val Val Tyr Leu Pro Glu Asn Leu Tyr Ser
50 55 60

Tyr Gly Trp Tyr Lys Gly Lys Thr Val Glu Pro Asn Gln Leu Ile Ala
65 70 75 80

Ala Tyr Val Ile Asp Thr His Val Arg Thr Pro Gly Pro Ala Tyr Ser
85 90 95

Gly Arg Glu Thr Ile Ser Pro Ser Gly Asp Leu His Phe Gln Asn Val
100 105 110

Thr Leu Glu Asp Thr Gly Tyr Tyr Thr Leu Gln Val Thr Tyr Arg Asn
115 120 125

Ser Gln Ile Glu Gln Ala Ser His His Leu Arg Val Tyr Glu Ser Val
130 135 140

Ala Gln Pro Ser Ile Gln Ala Ser Ser Thr Thr Val Thr Glu Lys Gly
145 150 155 160
Ser Val Val Leu Thr Cys His Thr Asn Asn Thr Gly Thr Ser Phe Gln
165 170 175
Trp Ile Phe Asn Asn Gln Arg Leu Gln Val Thr Lys Arg Met Lys Leu
180 185 190
Ser Trp Phe Asn His Met Leu Thr Ile Asp Pro Ile Arg Gln Glu Asp
195 200 205
Ala Gly Glu Tyr Gln Cys Glu Val Ser Asn Pro Val Ser Ser Asn Arg
210 215 220
Ser Asp Pro Leu Lys Leu Thr Val Lys Cys Glu
225 230 235

<210> 30
<211> 708
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 30

atggggcccc cctcagcttg tccccacaga gaatgcatcc cctggcaggg gctcttgctc 60
acagcctcac ttttaacttt ctggaacgca cccaccactg cctggctctt tattgcatca 120
gcgccctttg aagttgctga aggggagaat gttcatctct ctgtggttta tctgcccgag 180
aatctttaca gctatggctg gtacaaaggg aaaacggtgg agcccaacca gctaatcgca 240
gcatatgtaa tagacactca cgttaggact ccagggcctg catacagcgg tcgagagaca 300
atatcaccca gtggagatct gcatttccag aacgtcaccc tagaggacac gggatactac 360
accctacaag tcacatacag aaattctcag attgaacagg catctcacca tctccgtgta 420
tacgagtcag tggctcagcc ctccatccaa gccagcagca ccacagtcac agagaagggc 480
tccgtggtcc tgacctgcca cacaaataac actggaacct ctttccagtg gattttcaac 540
aaccagcgtc tgcaggtcac gaagaggatg aagctgtcct ggtttaacca tatgctcacc 600
atagacccca tcaggcagga ggacgctggg gagtatcagt gtgaggtctc caacccagtc 660
agctccaaca ggagcgaccc cctcaagctg actgtaaaat gtgagtga 708

<210> 31
<211> 376
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

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

Gln Ala Gln Tyr Glu Asp Asp Pro His Trp Trp Phe His Tyr Leu Arg
20 25 30

Ser Gln Gln Ser Thr Tyr Tyr Asp Pro Tyr Asp Pro Tyr Pro Tyr Glu
35 40 45

Thr Tyr Glu Pro Tyr Pro Tyr Gly Val Asp Glu Gly Pro Ala Tyr Thr
50 55 60

Tyr Gly Ser Pro Ser Pro Pro Asp Pro Arg Asp Cys Pro Gln Glu Cys
65 70 75 80

Asp Cys Pro Pro Asn Phe Pro Thr Ala Met Tyr Cys Asp Asn Arg Asn
85 90 95

Leu Lys Tyr Leu Pro Phe Val Pro Ser Arg Met Lys Tyr Val Tyr Phe
100 105 110

Gln Asn Asn Gln Ile Thr Ser Ile Gln Glu Gly Val Phe Asp Asn Ala
115 120 125

Thr Gly Leu Leu Trp Ile Ala Leu His Gly Asn Gln Ile Thr Ser Asp
130 135 140

Lys Val Gly Arg Lys Val Phe Ser Lys Leu Arg His Leu Glu Arg Leu
145 150 155 160

Tyr Leu Asp His Asn Asn Leu Thr Arg Met Pro Gly Pro Leu Pro Arg
165 170 175

Ser Leu Arg Glu Leu His Leu Asp His Asn Gln Ile Ser Arg Val Pro
180 185 190

Asn Asn Ala Leu Glu Gly Leu Glu Asn Leu Thr Ala Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

His Asn Glu Ile Gln Glu Val Gly Ser Ser Met Arg Gly Leu Arg Ser
210 215 220

Leu Ile Leu Leu Asp Leu Ser Tyr Asn His Leu Arg Lys Val Pro Asp
225 230 235 240

Gly Leu Pro Ser Ala Leu Glu Gln Leu Tyr Met Glu His Asn Asn Val
245 250 255
Tyr Thr Val Pro Asp Ser Tyr Phe Arg Gly Ala Pro Lys Leu Leu Tyr
260 265 270
Val Arg Leu Ser His Asn Ser Leu Thr Asn Asn Gly Leu Ala Ser Asn
275 280 285
Thr Phe Asn Ser Ser Ser Leu Leu Glu Leu Asp Leu Ser Tyr Asn Gln
290 295 300
Leu Gln Lys Ile Pro Pro Val Asn Thr Asn Leu Glu Asn Leu Tyr Leu
305 310 315 320
Gln Gly Asn Arg Ile Asn Glu Phe Ser Ile Ser Ser Phe Cys Thr Val
325 330 335
Val Asp Val Val Asn Phe Ser Lys Leu Gln Val Leu Arg Leu Asp Gly
340 345 350
Asn Glu Ile Lys Arg Ser Ala Met Pro Ala Asp Ala Pro Leu Cys Leu
355 360 365
Arg Leu Ala Ser Leu Ile Glu Ile
370 375

<210> 32
<211> 1131
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 32

atgcagtgga cctccctcct gctgctggca gggctcttct ccctctccca ggcccagtat 60
gaagatgacc ctcattggtg gttccactac ctccgcagcc agcagtccac ctactacgat 120
ccctatgacc cttacccgta tgagacctac gagccttacc cctatggggt ggatgaaggg 180
ccagcctaca cctacggctc tccatccccc ccagatcccc gcgactgccc ccaggagtgc 240
gactgcccac ccaacttccc cacggccatg tactgtgaca atcgcaacct caagtacctg 300
cccttcgttc cctcccgcat gaagtatgtg tacttccaga acaaccagat cacctccatc 360
caggaaggcg tctttgacaa tgccacaggg ctgctctgga ttgctctcca cggcaaccag 420
atcaccagtg ataaggtggg caggaaggtc ttctccaagc tgaggcacct ggagaggctg 480
tacctggacc acaacaacct gacccggatg cccggtcccc tgcctcgatc cctgagagag 540

ctccatctcg accacaacca gatctcacgg gtccccaaca atgctctgga ggggctggag 600

aacctcacgg ccttgtacct ccaacacaat gagatccagg aagtgggcag ttccatgagg 660

ggcctccggt cactgatctt gctggacctg agttataacc accttcggaa ggtgcctgat 720

gggctgccct cagctcttga gcagctgtac atggagcaca acaatgtcta caccgtcccc 780

gatagctact tccgggggggc gcccaagctg ctgtatgtgc ggctgtccca caacagtcta 840

accaacaatg gcctggcctc caacaccttc aattccagca gcctccttga gctagacctc 900

tcctacaacc agctgcagaa gatcccccca gtcaacacca acctggagaa cctctacctc 960

caaggcaata ggatcaatga gttctccatc agcagcttct gcaccgtggt ggacgtcgtg 1020

aacttctcca agctgcaggt gctgcgcctg gacgggaacg agatcaagcg cagcgccatg 1080

cctgccgacg cgcccctctg cctgcgcctt gccagcctca tcgagatctg a 1131

<210> 33

<211> 1496

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 33

Ser Arg Pro Trp Trp Leu Arg Ala Ser Glu Arg Pro Ser Ala Pro Ser
1 5 10 15

Ala Met Ala Lys Arg Ser Arg Gly Pro Gly Arg Arg Cys Leu Leu Ala
20 25 30

Leu Val Leu Phe Cys Ala Trp Gly Thr Leu Ala Val Val Ala Gln Lys
35 40 45

Pro Gly Ala Gly Cys Pro Ser Arg Cys Leu Cys Phe Arg Thr Thr Val
50 55 60

Arg Cys Met His Leu Leu Leu Glu Ala Val Pro Ala Val Ala Pro Gln
65 70 75 80

Thr Ser Ile Leu Asp Leu Arg Phe Asn Arg Ile Arg Glu Ile Gln Pro
85 90 95

Gly Ala Phe Arg Arg Leu Arg Asn Leu Asn Thr Leu Leu Leu Asn Asn
100 105 110

Asn Gln Ile Lys Arg Ile Pro Ser Gly Ala Phe Glu Asp Leu Glu Asn
115 120 125

Leu Lys Tyr Leu Tyr Leu Tyr Lys Asn Glu Ile Gln Ser Ile Asp Arg

130 135 140

Gln Ala Phe Lys Gly Leu Ala Ser Leu Glu Gln Leu Tyr Leu His Phe

145 150 155 160

Asn Gln Ile Glu Thr Leu Asp Pro Asp Ser Phe Gln His Leu Pro Lys

165 170 175

Leu Glu Arg Leu Phe Leu His Asn Asn Arg Ile Thr His Leu Val Pro

180 185 190

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

195 200 205

Asn Thr Leu His Cys Asp Cys Glu Ile Leu Trp Leu Ala Asp Leu Leu

210 215 220

Lys Thr Tyr Ala Glu Ser Gly Asn Ala Gln Ala Ala Ala Ile Cys Glu

225 230 235 240

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

245 250 255

Glu Leu Asn Cys Glu Arg Pro Arg Ile Thr Ser Glu Pro Gln Asp Ala

260 265 270

Asp Val Thr Ser Gly Asn Thr Val Tyr Phe Thr Cys Arg Ala Glu Gly

275 280 285

Asn Pro Lys Pro Glu Ile Ile Trp Leu Arg Asn Asn Asn Glu Leu Ser

290 295 300

Met Lys Thr Asp Ser Arg Leu Asn Leu Leu Asp Asp Gly Thr Leu Met

305 310 315 320

Ile Gln Asn Thr Gln Glu Thr Asp Gln Gly Ile Tyr Gln Cys Met Ala

325 330 335

Lys Asn Val Ala Gly Glu Val Lys Thr Gln Glu Val Thr Leu Arg Tyr

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

His Pro Pro Pro Arg Ile Ser Trp Thr Arg Gly Asp Arg Thr Pro Leu

385 390 395 400

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

405 410 415

Gln Asn Val Val Gln Gly Asp Ser Gly Glu Tyr Ala Cys Ser Ala Thr

420 425 430

Asn Asn Ile Asp Ser Val His Ala Thr Ala Phe Ile Ile Val Gln Ala

435 440 445

Leu Pro Gln Phe Thr Val Thr Pro Gln Asp Arg Val Val Ile Glu Gly

450 455 460

Gln Thr Val Asp Phe Gln Cys Glu Ala Lys Gly Asn Pro Pro Pro Val

465 470 475 480

Ile Ala Trp Thr Lys Gly Gly Ser Gln Leu Ser Val Asp Arg Arg His

485 490 495

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

500 505 510

Asp Gln Gly Gln Tyr Glu Cys Gln Ala Val Asn Ile Ile Gly Ser Gln

515 520 525

Lys Val Val Ala His Leu Thr Val Gln Pro Arg Val Thr Pro Val Phe

530 535 540

Ala Ser Ile Pro Ser Asp Thr Thr Val Glu Val Gly Ala Asn Val Gln

545 550 555 560

Leu Pro Cys Ser Ser Gln Gly Glu Pro Glu Pro Ala Ile Thr Trp Asn

565 570 575

Lys Asp Gly Val Gln Val Thr Glu Ser Gly Lys Phe His Ile Ser Pro

580 585 590

Glu Gly Phe Leu Thr Ile Asn Asp Val Gly Pro Ala Asp Ala Gly Arg

595 600 605

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

610 615 620

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

625 630 635 640

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

645 650 655

Asn Ser Thr Arg Thr His Leu Phe Asp Ser Arg Pro Arg Ser Pro Asn

660 665 670

Asp Leu Leu Ala Leu Phe Arg Tyr Pro Arg Asp Pro Tyr Thr Val Glu

675 680 685

Gln Ala Arg Ala Gly Glu Ile Phe Glu Arg Thr Leu Gln Leu Ile Gln

690 695 700

Glu His Val Gln His Gly Leu Met Val Asp Leu Asn Gly Thr Ser Tyr

705 710 715 720

His Tyr Asn Asp Leu Val Ser Pro Gln Tyr Leu Asn Leu Ile Ala Asn

725 730 735

Leu Ser Gly Cys Thr Ala His Arg Arg Val Asn Asn Cys Ser Asp Met

740 745 750

Cys Phe His Gln Lys Tyr Arg Thr His Asp Gly Thr Cys Asn Asn Leu

755 760 765

Gln His Pro Met Trp Gly Ala Ser Leu Thr Ala Phe Glu Arg Leu Leu

770 775 780

Lys Ser Val Tyr Glu Asn Gly Phe Asn Thr Pro Arg Gly Ile Asn Pro

785 790 795 800

His Arg Leu Tyr Asn Gly His Ala Leu Pro Met Pro Arg Leu Val Ser

805 810 815

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

820 825 830

His Met Leu Met Gln Trp Gly Gln Phe Leu Asp His Asp Leu Asp Ser

835 840 845

Thr Val Val Ala Leu Ser Gln Ala Arg Phe Ser Asp Gly Gln His Cys

850 855 860

Ser Asn Val Cys Ser Asn Asp Pro Pro Cys Phe Ser Val Met Ile Pro

865 870 875 880

Pro Asn Asp Ser Arg Ala Arg Ser Gly Ala Arg Cys Met Phe Phe Val

885 890 895

Arg Ser Ser Pro Val Cys Gly Ser Gly Met Thr Ser Leu Leu Met Asn

900 905 910

Ser Val Tyr Pro Arg Glu Gln Ile Asn Gln Leu Thr Ser Tyr Ile Asp

915 920 925

Ala Ser Asn Val Tyr Gly Ser Thr Glu His Glu Ala Arg Ser Ile Arg

930 935 940

Asp Leu Ala Ser His Arg Gly Leu Leu Arg Gln Gly Ile Val Gln Arg

945 950 955 960

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

965 970 975

Met Arg Asp Glu Asn Glu Ser Pro Ile Pro Cys Phe Leu Ala Gly Asp

980 985 990

His Arg Ala Asn Glu Gln Leu Gly Leu Thr Ser Met His Thr Leu Trp

995 1000 1005

Phe Arg Glu His Asn Arg Ile Ala Thr Glu Leu Leu Lys Leu Asn

1010 1015 1020

Pro His Trp Asp Gly Asp Thr Ile Tyr Tyr Glu Thr Arg Lys Ile

1025 1030 1035

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

1040 1045 1050

Lys Ile Leu Gly Glu Val Gly Met Arg Thr Leu Gly Glu Tyr His

1055 1060 1065

Gly Tyr Asp Pro Gly Ile Asn Ala Gly Ile Phe Asn Ala Phe Ala

1070 1075 1080

Thr Ala Ala Phe Arg Phe Gly His Thr Leu Val Asn Pro Leu Leu

1085 1090 1095

Tyr Arg Leu Asp Glu Asn Phe Gln Pro Ile Ala Gln Asp His Leu

1100 1105 1110

Pro Leu His Lys Ala Phe Phe Ser Pro Phe Arg Ile Val Asn Glu

1115 1120 1125

Gly Gly Ile Asp Pro Leu Leu Arg Gly Leu Phe Gly Val Ala Gly

1130 1135 1140

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

1145 1150 1155

Arg Leu Phe Ser Met Ala His Thr Val Ala Leu Asp Leu Ala Ala

1160 1165 1170

Ile Asn Ile Gln Arg Gly Arg Asp His Gly Ile Pro Pro Tyr His

1175 1180 1185

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

1190 1195 1200

Asp Leu Lys Asn Glu Ile Lys Asn Pro Glu Ile Arg Glu Lys Leu

1205 1210 1215

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

1220 1225 1230

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

1235 1240 1245

Leu Met Cys Leu Leu Ser Thr Gln Phe Lys Arg Leu Arg Asp Gly

1250 1255 1260

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

1265 1270 1275

Leu Thr Gln Ile Lys Gln Thr Ser Leu Ala Arg Ile Leu Cys Asp

1280 1285 1290

Asn Ala Asp Asn Ile Thr Arg Val Gln Ser Asp Val Phe Arg Val

1295 1300 1305

Ala Glu Phe Pro His Gly Tyr Gly Ser Cys Asp Glu Ile Pro Arg

1310 1315 1320

Val Asp Leu Arg Val Trp Gln Asp Cys Cys Glu Asp Cys Arg Thr

1325 1330 1335

Arg Gly Gln Phe Asn Ala Phe Ser Tyr His Phe Arg Gly Arg Arg

1340 1345 1350

Ser Leu Glu Phe Ser Tyr Gln Glu Asp Lys Pro Thr Lys Lys Thr

1355 1360 1365

Arg Pro Arg Lys Ile Pro Ser Val Gly Arg Gln Gly Glu His Leu

1370 1375 1380

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

1385 1390 1395

Thr Asn Asp Phe Arg Glu Phe Val Leu Glu Met Gln Lys Thr Ile

1400 1405 1410

Thr Asp Leu Arg Thr Gln Ile Lys Lys Leu Glu Ser Arg Leu Ser

1415 1420 1425

Thr Thr Glu Cys Val Asp Ala Gly Gly Glu Ser His Ala Asn Asn

1430 1435 1440

Thr Lys Trp Lys Lys Asp Ala Cys Thr Ile Cys Glu Cys Lys Asp

1445 1450 1455

Gly Gln Val Thr Cys Phe Val Glu Ala Cys Pro Pro Ala Thr Cys

1460 1465 1470

Ala Val Pro Val Asn Ile Pro Gly Ala Cys Cys Pro Val Cys Leu

1475 1480 1485

Gln Lys Arg Ala Glu Glu Lys Pro

1490 1495

<210> 34

<211> 4491

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 34

agccggccgt ggtggctccg tgcgtccgag cgtccgtccg cgccgtcggc catggccaag 60

cgctccaggg gccccgggcg ccgctgcctg ttggcgctcg tgctgttctg cgcctggggg 120

acgctggccg tggtggccca gaagccgggc gcagggtgtc cgagccgctg cctgtgcttc 180

cgcaccaccg tgcgctgcat gcatctgctg ctggaggccg tgcccgccgt ggcgccgcag 240

acctccatcc tagatcttcg ctttaacaga atcagagaga tccaacctgg ggcattcagg 300

cggctgagga acttgaacac attgcttctc aataataatc agatcaagag gatacctagt 360

ggagcatttg aagacttgga aaatttaaaa tatctctatc tgtacaagaa tgagatccag 420

tcaattgaca ggcaagcatt taagggactt gcctctctag agcaactata cctgcacttt 480

aatcagatag aaactttgga cccagattcg ttccagcatc tcccgaagct cgagaggcta 540

tttttgcata acaaccggat tacacattta gttccaggga catttaatca cttggaatct 600

atgaagagat tgcgactgga ctcaaacaca cttcactgcg actgtgaaat cctgtggttg 660

gcggatttgc tgaaaaccta cgcggagtcg gggaacgcgc aggcagcggc catctgtgaa 720

tatcccagac gcatccaggg acgctcagtg gcaaccatca ccccggaaga gctgaactgt 780

gaaaggcccc ggatcacctc cgagccccag gacgcagatg tgacctcggg gaacaccgtg 840

tacttcacct gcagagccga aggcaacccc aagcctgaga tcatctggct gcgaaacaat 900

aatgagctga gcatgaagac agattcccgc ctaaacttgc tggacgatgg gaccctgatg 960

atccagaaca cacaggagac agaccagggt atctaccagt gcatggcaaa gaacgtggcc 1020

ggagaggtga agacgcaaga ggtgaccctc aggtacttcg ggtctccagc tcgacccact 1080

tttgtaatcc agccacagaa tacagaggtg ctggttgggg agagcgtcac gctggagtgc 1140

agcgccacag gccacccccc gccgcggatc tcctggacga gaggtgaccg cacacccttg 1200

ccagttgacc cgcgggtgaa catcacgcct tctggcgggc tttacataca gaacgtcgta 1260

caggggaca gcggagagta tgcgtgctct gcgaccaaca acattgacag cgtccatgcc 1320

accgctttca tcatcgtcca ggctcttcct cagttcactg tgacgcctca ggacagagtc 1380

gttattgagg gccagaccgt ggatttccag tgtgaagcca agggcaaccc gccgcccgtc 1440

atcgcctgga ccaagggagg gagccagctc tccgtggacc ggcggcacct ggtcctgtca 1500

tcgggaacac ttagaatctc tggtgttgcc ctccacgacc agggccagta cgaatgccag 1560

gctgtcaaca tcatcggctc ccagaaggtc gtggcccacc tgactgtgca gcccagagtc 1620

accccagtgt ttgccagcat tcccagcgac acaacagtgg aggtgggcgc caatgtgcag 1680

ctcccgtgca gctcccaggg cgagcccgag ccagccatca cctggaacaa ggatggggtt 1740

caggtgacag aaagtggaaa atttcacatc agccctgaag gattcttgac catcaatgac 1800

gttggccctg cagacgcagg tcgctatgag tgtgtggccc ggaacaccat tgggtcggcc 1860

tcggtgagca tggtgctcag tgtgaacgtt cctgacgtca gtcgaaatgg agatccgttt 1920

gtagctacct ccatcgtgga agcgattgcg actgttgaca gagctataaa ctcaacccga 1980

acacatttgt ttgacagccg tcctcgttct ccaaatgatt tgctggcctt gttccggtat 2040

ccgagggatc cttacacagt tgaacaggca cgggcgggag aaatctttga acggacattg 2100

cagctcattc aggagcatgt acagcatggc ttgatggtcg acctcaacgg aacaagttac 2160

cactacaacg acctggtgtc tccacagtac ctgaacctca tcgcaaacct gtcgggctgt 2220

accgcccacc ggcgcgtgaa caactgctcg gacatgtgct tccaccagaa gtaccggacg 2280

cacgacggca cctgtaacaa cctgcagcac cccatgtggg gcgcctcgct gaccgccttc 2340

gagcgcctgc tgaaatccgt gtacgagaat ggcttcaaca cccctcgggg catcaacccc 2400

caccgactgt acaacgggca cgcccttccc atgccgcgcc tggtgtccac caccctgatc 2460

gggacggaga ccgtcacacc cgacgagcag ttcacccaca tgctgatgca gtggggccag 2520

ttcctggacc acgacctcga ctccacggtg gtggccctga gccaggcacg cttctccgac 2580

ggacagcact gcagcaacgt gtgcagcaac gaccccccct gcttctctgt catgatcccc 2640

cccaatgact cccgggccag gagcggggcc cgctgcatgt tcttcgtgcg ctccagccct 2700

gtgtgcggca gcggcatgac ttcgctgctc atgaactccg tgtacccgcg ggagcagatc 2760

aaccagctca cctcctacat cgacgcatcc aacgtgtacg ggagcacgga gcatgaggcc 2820

cgcagcatcc gcgacctggc cagccaccgc ggcctgctgc ggcagggcat cgtgcagcgg 2880

tccgggaagc cgctgctccc cttcgccacc gggccgccca cggagtgcat gcgggacgag 2940

aacgagagcc ccatcccctg cttcctggcc ggggaccacc gcgccaacga gcagctgggc 3000

ctgaccagca tgcacacgct gtggttccgc gagcacaacc gcattgccac ggagctgctc 3060

aagctgaacc cgcactggga cggcgacacc atctactatg agaccaggaa gatcgtgggt 3120

gcggagatcc agcacatcac ctaccagcac tggctcccga agatcctggg ggaggtgggc 3180

atgaggacgc tgggagagta ccacggctac gaccccggca tcaatgctgg catcttcaac 3240

gccttcgcca ccgcggcctt caggtttggc cacacgcttg tcaacccact gctttaccgg 3300

ctggacgaga acttccagcc cattgcacaa gatcacctcc cccttcacaa agctttcttc 3360

tctcccttcc ggattgtgaa tgagggcggc atcgatccgc ttctcagggg gctgttcggg 3420

gtggcgggga aaatgcgtgt gccctcgcag ctgctgaaca cggagctcac ggagcggctg 3480

ttctccatgg cacacacggt ggctctggac ctggcggcca tcaacatcca gcggggccgg 3540

gaccacggga tcccacccta ccacgactac agggtctact gcaatctatc ggcggcacac 3600

acgttcgagg acctgaaaaa tgagattaaa aaccctgaga tccgggagaa actgaaaagg 3660

ttgtatggct cgacactcaa catcgacctg tttccggcgc tcgtggtgga ggacctggtg 3720

cctggcagcc ggctgggccc caccctgatg tgtcttctca gcacacagtt caagcgcctg 3780

cgagatgggg acaggttgtg gtatgagaac cctggggtgt tctccccggc ccagctgact 3840

cagatcaagc agacgtcgct ggccaggatc ctatgcgaca acgcggacaa catcacccgg 3900

gtgcagagcg acgtgttcag ggtggcggag ttccctcacg gctacggcag ctgtgacgag 3960

atccccaggg tggacctccg ggtgtggcag gactgctgtg aagactgtag gaccaggggg 4020

cagttcaatg ccttttccta tcatttccga ggcagacggt ctcttgagtt cagctaccag 4080

gaggacaagc cgaccaagaa aacaagacca cggaaaatac ccagtgttgg gagacagggg 4140

gaacatctca gcaacagcac ctcagccttc agcacacgct cagatgcatc tgggacaaat 4200

gacttcagag agtttgttct ggaaatgcag aagaccatca cagacctcag aacacagata 4260

aagaaacttg aatcacggct cagtaccaca gagtgcgtgg atgccggggg cgaatctcac 4320

gccaacaaca ccaagtggaa aaaagatgca tgcaccattt gtgaatgcaa agacgggcag 4380

gtcacctgct tcgtggaagc ttgccccccc gccacctgtg ctgtccccgt gaacatccca 4440

ggggcctgct gtccagtctg cttacagaag agggcggagg aaaagcccta g 4491

<210> 35

<211> 613

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 35

Met Arg Ala Pro Gly Ala Leu Leu Ala Arg Met Ser Arg Leu Leu Leu
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Lys Val Ser Ala Ser Ser Ala Leu Gly Val Ala Pro
20 25 30

Ala Ser Arg Asn Glu Thr Cys Leu Gly Glu Ser Cys Ala Pro Thr Val
35 40 45

Ile Gln Arg Arg Gly Arg Asp Ala Trp Gly Pro Gly Asn Ser Ala Arg
50 55 60

Asp Val Leu Arg Ala Arg Ala Pro Arg Glu Glu Gln Gly Ala Ala Phe
65 70 75 80

Leu Ala Gly Pro Ser Trp Asp Leu Pro Ala Ala Pro Gly Arg Asp Pro
85 90 95

Ala Ala Gly Arg Gly Ala Glu Ala Ser Ala Ala Gly Pro Pro Gly Pro
100 105 110

Pro Thr Arg Pro Pro Gly Pro Trp Arg Trp Lys Gly Ala Arg Gly Gln
115 120 125

Glu Pro Ser Glu Thr Leu Gly Arg Gly Asn Pro Thr Ala Leu Gln Leu
130 135 140

Phe Leu Gln Ile Ser Glu Glu Glu Glu Lys Gly Pro Arg Gly Ala Gly
145 150 155 160

Ile Ser Gly Arg Ser Gln Glu Gln Ser Val Lys Thr Val Pro Gly Ala
165 170 175

Ser Asp Leu Phe Tyr Trp Pro Arg Arg Ala Gly Lys Leu Gln Gly Ser
180 185 190

His His Lys Pro Leu Ser Lys Thr Ala Asn Gly Leu Ala Gly His Glu
195 200 205

Gly Trp Thr Ile Ala Leu Pro Gly Arg Ala Leu Ala Gln Asn Gly Ser
210 215 220

Leu Gly Glu Gly Ile His Glu Pro Gly Gly Pro Arg Arg Gly Asn Ser
225 230 235 240
Thr Asn Arg Arg Val Arg Leu Lys Asn Pro Phe Tyr Pro Leu Thr Gln
245 250 255
Glu Ser Tyr Gly Ala Tyr Ala Val Met Cys Leu Ser Val Val Ile Phe
260 265 270
Gly Thr Gly Ile Ile Gly Asn Leu Ala Val Met Cys Ile Val Cys His
275 280 285
Asn Tyr Tyr Met Arg Ser Ile Ser Asn Ser Leu Leu Ala Asn Leu Ala
290 295 300
Phe Trp Asp Phe Leu Ile Ile Phe Phe Cys Leu Pro Leu Val Ile Phe
305 310 315 320
His Glu Leu Thr Lys Lys Trp Leu Leu Glu Asp Phe Ser Cys Lys Ile
325 330 335
Val Pro Tyr Ile Glu Val Ala Ser Leu Gly Val Thr Thr Phe Thr Leu
340 345 350
Cys Ala Leu Cys Ile Asp Arg Phe Arg Ala Ala Thr Asn Val Gln Met
355 360 365
Tyr Tyr Glu Met Ile Glu Asn Cys Ser Ser Thr Thr Ala Lys Leu Ala
370 375 380
Val Ile Trp Val Gly Ala Leu Leu Leu Ala Leu Pro Glu Val Val Leu
385 390 395 400
Arg Gln Leu Ser Lys Glu Asp Leu Gly Phe Ser Gly Arg Ala Pro Ala
405 410 415
Glu Arg Cys Ile Ile Lys Ile Ser Pro Asp Leu Pro Asp Thr Ile Tyr
420 425 430
Val Leu Ala Leu Thr Tyr Asp Ser Ala Arg Leu Trp Trp Tyr Phe Gly
435 440 445
Cys Tyr Phe Cys Leu Pro Thr Leu Phe Thr Ile Thr Cys Ser Leu Val
450 455 460
Thr Ala Arg Lys Ile Arg Lys Ala Glu Lys Ala Cys Thr Arg Gly Asn
465 470 475 480

Lys Arg Gln Ile Gln Leu Glu Ser Gln Met Asn Cys Thr Val Val Ala
485 490 495

Leu Thr Ile Leu Tyr Gly Phe Cys Ile Ile Pro Glu Asn Ile Cys Asn
500 505 510

Ile Val Thr Ala Tyr Met Ala Thr Gly Val Ser Gln Gln Thr Met Asp
515 520 525

Leu Leu Asn Ile Ile Ser Gln Phe Leu Leu Phe Phe Lys Ser Cys Val
530 535 540

Thr Pro Val Leu Leu Phe Cys Leu Cys Lys Pro Phe Ser Arg Ala Phe
545 550 555 560

Met Glu Cys Cys Cys Cys Cys Cys Glu Glu Cys Ile Gln Lys Ser Ser
565 570 575

Thr Val Thr Ser Asp Asp Asn Asp Asn Glu Tyr Thr Thr Glu Leu Glu
580 585 590

Leu Ser Pro Phe Ser Thr Ile Arg Arg Glu Met Ser Thr Phe Ala Ser
595 600 605

Val Gly Thr His Cys
610

<210> 36

<211> 1842

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 36

atgcgagccc cgggcgcgct tctcgcccgc atgtcgcggc tactgcttct gctactgctc 60

aaggtgtctg cctcttctgc cctcggggtc gcccctgcgt ccagaaacga aacttgtctg 120

ggggagagct gtgcacctac agtgatccag cgccgcggca gggacgcctg gggaccggga 180

aattctgcaa gagacgttct gcgagcccga gcacccaggg aggagcaggg ggcagcgttt 240

cttgcgggac cctcctggga cctgccggcg gccccgggcc gtgacccggc tgcaggcaga 300

ggggcggagg cgtcggcagc cggacccccg ggacctccaa ccaggccacc tggcccctgg 360

aggtggaaag gtgctcgggg tcaggagcct tctgaaactt tggggagagg gaaccccacg 420

gccctccagc tcttccttca gatctcagag gaggaagaga agggtcccag aggcgctggc 480

atttccgggc gtagccagga gcagagtgtg aagacagtcc ccggagccag cgatcttttt 540

tactggccaa ggagagccgg gaaactccag ggttcccacc acaagcccct gtccaagacg 600

gccaatggac tggcggggca cgaagggtgg acaattgcac tcccgggccg ggcgctggcc 660

cagaatggat ccttgggtga aggaatccat gagcctgggg gtccccgccg gggaaacagc 720

acgaaccggc gtgtgagact gaagaacccc ttctacccgc tgacccagga gtcctatgga 780

gcctacgcgg tcatgtgtct gtccgtggtg atcttcggga ccggcatcat tggcaacctg 840

gcggtgatgt gcatcgtgtg ccacaactac tacatgcgga gcatctccaa ctccctcttg 900

gccaacctgg ccttctggga ctttctcatc atcttcttct gccttccgct ggtcatcttc 960

cacgagctga ccaagaagtg gctgctggag gacttctcct gcaagatcgt gccctatata 1020

gaggtcgctt ctctgggagt caccactttc accttatgtg ctctgtgcat agaccgcttc 1080

cgtgctgcca ccaacgtaca gatgtactac gaaatgatcg aaaactgttc ctcaacaact 1140

gccaaacttg ctgttatatg ggtgggagct ctattgttag cacttccaga agttgttctc 1200

cgccagctga gcaaggagga tttggggttt agtggccgag ctccggcaga aaggtgcatt 1260

attaagatct ctcctgattt accagacacc atctatgttc tagccctcac ctacgacagt 1320

gcgagactgt ggtggtattt tggctgttac ttttgtttgc ccacgctttt caccatcacc 1380

tgctctctag tgactgcgag gaaaatccgc aaagcagaga aagcctgtac ccgagggaat 1440

aaacggcaga ttcaactaga gagtcagatg aactgtacag tagtggcact gaccatttta 1500

tatggatttt gcattattcc tgaaaatatc tgcaacattg ttactgccta catggctaca 1560

ggggtttcac agcagacaat ggacctcctt aatatcatca gccagttcct tttgttcttt 1620

aagtcctgtg tcaccccagt cctccttttc tgtctctgca aacccttcag tcgggccttc 1680

atggagtgct gctgctgttg ctgtgaggaa tgcattcaga agtcttcaac ggtgaccagt 1740

gatgacaatg acaacgagta caccacggaa ctcgaactct cgcctttcag taccatacgc 1800

cgtgaaatgt ccacttttgc ttctgtcgga actcattgct ga 1842

<210> 37

<211> 1471

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 37

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

1 5 10 15

Tyr Gln Phe Arg Val Cys Ala Val Asn Glu Val Gly Arg Gly Gln Tyr

20 25 30

Ser Ala Glu Thr Ser Arg Leu Met Leu Pro Glu Glu Pro Pro Ser Ala

35 40 45

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

50 55 60

Val Gln Trp Gln Pro Pro Pro Glu Thr Glu His Asn Gly Val Leu Arg

65 70 75 80

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

85 90 95

Gln Arg Asn Ile Thr Ser Pro Glu Val Asn Tyr Cys Leu Val Thr Asp

100 105 110

Leu Ile Ile Trp Thr Gln Tyr Glu Ile Gln Val Ala Ala Tyr Asn Gly

115 120 125

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

130 135 140

Gly Val Pro Thr Ala Pro Pro Gln Asn Val Gln Thr Glu Ala Val Asn

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Pro Glu Ala Val Thr Val Val Thr Ile Ala Pro Asp Phe His Gly Val

195 200 205

His His Gly His Ile Thr Asn Leu Lys Lys Phe Thr Ala Tyr Phe Thr

210 215 220

Ser Val Leu Cys Phe Thr Thr Pro Gly Asp Gly Pro Pro Ser Thr Pro

225 230 235 240

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

245 250 255

Ser Phe Thr Glu Ile Leu Asp Thr Ser Leu Lys Val Ser Trp Gln Glu

260 265 270

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

275 280 285

Val Tyr Gly Arg Asn Asn Ser Arg Leu Thr His Thr Leu Asn Ser Thr

290 295 300

Thr His Glu Tyr Lys Ile Gln Gly Leu Ser Ser Leu Thr Thr Tyr Thr

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Asn Leu Val Ile Ser Asn Ile Ser Pro Arg Ser Ala Thr Leu Gln Phe

355 360 365

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

370 375 380

Gly Gln Val Gly Ala Ile Gly Asp Glu Glu Glu Trp Val Thr Leu Tyr

385 390 395 400

Glu Glu Glu Asn Glu Pro Asp Ala Gln Met Leu Glu Ile Pro Asn Leu

405 410 415

Thr Pro Tyr Thr His Tyr Arg Phe Arg Met Lys Gln Val Asn Ile Val

420 425 430

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

435 440 445

Ala Pro Pro Asp Val Ala Pro Thr Ser Val Thr Val Arg Thr Ala Ser

450 455 460

Glu Thr Ser Leu Arg Leu Arg Trp Val Pro Leu Pro Asp Ser Gln Tyr

465 470 475 480

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

485 490 495

Asp Leu Gln Ser Ser Ala Val Ala Gln Val Val Ser Asp Arg Leu Glu

500 505 510

Arg Glu Phe Thr Ile Glu Glu Leu Glu Glu Trp Met Glu Tyr Glu Leu

515 520 525

Gln Met Gln Ala Phe Asn Ala Val Gly Ala Gly Pro Trp Ser Glu Val

530 535 540

Val Arg Gly Arg Thr Arg Glu Ser Val Pro Ser Ala Ala Pro Glu Asn
545 550 555 560
Val Ser Ala Glu Ala Val Ser Ser Thr Gln Ile Leu Leu Thr Trp Thr
565 570 575
Ser Val Pro Glu Gln Asp Gln Asn Gly Leu Ile Leu Gly Tyr Lys Ile
580 585 590
Leu Phe Arg Ala Lys Asp Leu Asp Pro Glu Pro Arg Ser His Ile Val
595 600 605
Arg Gly Asn His Thr Gln Ser Ala Leu Leu Ala Gly Leu Arg Lys Phe
610 615 620
Val Leu Tyr Glu Leu Gln Val Leu Ala Phe Thr Arg Ile Gly Asn Gly
625 630 635 640
Val Pro Ser Thr Pro Leu Ile Leu Glu Arg Thr Lys Asp Asp Ala Pro
645 650 655
Gly Pro Pro Val Arg Leu Val Phe Pro Glu Val Arg Leu Thr Ser Val
660 665 670
Arg Ile Val Trp Gln Pro Pro Glu Glu Pro Asn Gly Ile Ile Leu Gly
675 680 685
Tyr Gln Ile Ala Tyr Arg Leu Ala Ser Ser Ser Pro His Thr Phe Thr
690 695 700
Thr Val Glu Val Gly Ala Thr Val Arg Gln Phe Thr Ala Thr Asp Leu
705 710 715 720
Ala Pro Glu Ser Ala Tyr Ile Phe Arg Leu Ser Ala Lys Thr Arg Gln
725 730 735
Gly Trp Gly Glu Pro Leu Glu Ala Thr Val Ile Thr Thr Glu Lys Arg
740 745 750
Glu Arg Pro Ala Pro Pro Arg Glu Leu Leu Val Pro Gln Ala Glu Val
755 760 765
Thr Ala Arg Ser Leu Arg Leu Gln Trp Val Pro Gly Ser Asp Gly Ala
770 775 780
Ser Pro Ile Arg Tyr Phe Thr Met Gln Val Arg Glu Leu Pro Arg Gly
785 790 795 800

Glu Trp Gln Thr Tyr Ser Ser Ser Ile Ser His Glu Ala Thr Ala Cys
805 810 815
Val Val Asp Arg Leu Arg Pro Phe Thr Ser Tyr Lys Leu Arg Leu Lys
820 825 830
Ala Thr Asn Asp Ile Gly Asp Ser Asp Phe Ser Ser Glu Thr Glu Ala
835 840 845
Val Thr Thr Leu Gln Asp Val Pro Gly Glu Pro Pro Gly Ser Val Ser
850 855 860
Ala Thr Pro His Thr Thr Ser Ser Val Leu Ile Gln Trp Gln Pro Pro
865 870 875 880
Arg Asp Glu Ser Leu Asn Gly Leu Leu Gln Gly Tyr Arg Ile Tyr Tyr
885 890 895
Arg Glu Leu Glu Tyr Glu Ala Gly Ser Gly Thr Glu Ala Lys Thr Leu
900 905 910
Lys Asn Pro Ile Ala Leu Arg Ala Glu Leu Thr Asp Leu Lys Lys Tyr
915 920 925
Arg Arg Tyr Glu Val Ile Met Thr Ala Tyr Asn Ile Ile Gly Glu Ser
930 935 940
Pro Ala Ser Ala Pro Val Glu Val Phe Val Gly Glu Ala Ala Pro Ala
945 950 955 960
Met Ala Pro Gln Asn Val Gln Val Thr Pro Leu Thr Ala Ser Gln Leu
965 970 975
Glu Val Thr Trp Asp Pro Pro Pro Pro Glu Ser Gln Asn Gly Asn Ile
980 985 990
Gln Gly Tyr Lys Ile Tyr Tyr Trp Glu Ala Asp Ser Gln Asn Glu Thr
995 1000 1005
Glu Lys Met Lys Val Leu Phe Leu Pro Glu Pro Val Val Arg Leu
1010 1015 1020
Lys Asn Leu Thr Ser His Thr Lys Tyr Leu Val Ser Ile Ser Ala
1025 1030 1035
Phe Asn Ala Ala Gly Asp Gly Pro Lys Ser Asp Pro Gln Gln Gly

1040 1045 1050

Arg Thr His Gln Ala Ala Pro Gly Ala Pro Ser Phe Leu Ala Phe

1055 1060 1065

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

1070 1075 1080

Ala Ala Ala Asn Gly Ile Leu Gln Gly Tyr Arg Val Val Tyr Glu

1085 1090 1095

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

1100 1105 1110

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

1115 1120 1125

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

1130 1135 1140

Tyr Gly Pro Glu Leu Gln Ala Asn Ile Thr Ala Gly Pro Ala Glu

1145 1150 1155

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

1160 1165 1170

Ser Glu Leu Thr Leu Gln Trp Thr Glu Gly His Ser Gly Asp Thr

1175 1180 1185

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

1190 1195 1200

Leu Trp Asp Met Phe Val Lys Asp Ile Pro Arg Ser Ala Thr Ser

1205 1210 1215

Tyr Thr Leu Ser Leu Asp Lys Leu Arg Gln Gly Val Thr Tyr Glu

1220 1225 1230

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

1235 1240 1245

Asn Pro Ser Thr Ala Val Ser Ala Gln Val Glu Ala Pro Phe Tyr

1250 1255 1260

Glu Glu Trp Trp Phe Leu Leu Val Met Ala Leu Ser Ser Leu Ile

1265 1270 1275

Val Ile Leu Leu Val Val Phe Ala Leu Val Leu His Gly Gln Asn

1280 1285 1290

Lys Lys Tyr Lys Asn Cys Ser Thr Gly Lys Gly Ile Ser Thr Met

1295 1300 1305

Glu Glu Ser Val Thr Leu Asp Asn Gly Gly Phe Ala Ala Leu Glu

1310 1315 1320

Leu Ser Ser Arg His Leu Asn Val Lys Ser Thr Phe Ser Lys Lys

1325 1330 1335

Asn Gly Thr Arg Ser Pro Pro Arg Pro Ser Pro Gly Gly Leu His

1340 1345 1350

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

1355 1360 1365

Thr Glu Ser Val Ser Leu Lys Glu Lys Ser Ala Asp Ala Ser Glu

1370 1375 1380

Ser Glu Ala Thr Asp Ser Asp Tyr Glu Asp Ala Leu Pro Lys His

1385 1390 1395

Ser Phe Val Asn His Tyr Met Ser Asp Pro Thr Tyr Tyr Asn Ser

1400 1405 1410

Trp Lys Arg Arg Ala Gln Gly Arg Ala Pro Ala Pro His Arg Tyr

1415 1420 1425

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

1430 1435 1440

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

1445 1450 1455

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

1460 1465 1470

<210> 38

<211> 4417

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 38

ccctgagatg acaggcgtca ccgtgagtgg cctgactccg gctcgtacct atcaattccg 60

ggtgtgcgcg gtgaatgaag tgggcagggg ccagtacagt gccgagacaa gcaggttgat 120

gctacctgaa gaaccaccca gtgctccccc gaaaaatata gtggccagtg ggcggactaa 180

tcagtccatt atggtccagt ggcagccacc cccagaaaca gagcacaacg gggtgttgcg 240

tggatacatc ctcaggtacc gcctggctgg ccttcccgga gagtaccagc agcggaacat 300

caccagcccg gaggtgaact actgcctggt gacagacctg atcatctgga cacagtatga 360

gatacaggtg gcggcgtaca acggggccgg tctgggcgtc ttcagcaggg cagtgaccga 420

gtacaccttg cagggagtgc ccaccgcgcc cccgcagaac gtgcagacgg aagccgtgaa 480

ctccaccacc attcagttcc tgtggaaccc tccgcctcag cagtttatca atggcatcaa 540

ccagggatac aagcttctgg catggccggc agatgccccc gaggctgtca ctgtggtcac 600

tattgcccca gatttccacg gagtccacca tggacacata acgaacctga agaagtttac 660

cgcctacttc acttccgttc tgtgcttcac cacccctggg gacgggcctc ccagcacacc 720

tcagctggtc tggactcagg aagacaaacc aggagctgtg ggacatctga gtttcacaga 780

gatcttggac acatctctca aggtcagctg gcaggagccc ctggagaaaa atggcatcat 840

tactggctat cagatctctt gggaagtgta cggcaggaac aactctcgtc tcacgcacac 900

cctgaacagc acgacgcacg agtacaagat ccaaggcctc tcatctctca ccacctacac 960

catcgacgtg gccgctgtga ctgccgtggg cactggcctg gtgacttcat ccaccatttc 1020

ttctggagtg cccccagacc ttcctggtgc cccatccaac ctggtcattt ccaacatcag 1080

ccctcgctcc gccacccttc agttccggcc aggctatgac gggaaaacgt ccatctccag 1140

gtggattgtt gaggggcagg tgggagctat cggcgacgag gaggagtggg tcaccctcta 1200

tgaagaggag aatgagcctg atgcccagat gctggagatc ccaaacctca cacctacac 1260

tcactacaga tttcgaatga agcaagtgaa cattgttggg ccgagcccct acagtccgtc 1320

ttcccgggtc atccagaccc tgcaggcccc acccgacgtg gctccaacca gcgtcacggt 1380

ccgtactgcc agtgagacca gcctgcggct tcgctgggtg cccctgccgg attctcagta 1440

caacgggaac cccgagtccg tgggctacag gattaagtac tggcgctcag acctccagtc 1500

ctcagcagtg gcccaagtcg tcagtgaccg gctggagaga gaattcacca tcgaggagct 1560

ggaggagtgg atggaatacg agctgcagat gcaggccttc aacgccgtcg gggctgggcc 1620

gtggagcgag gtggtgcggg gccggacgcg ggagtcagtt ccttcagccg cccctgagaa 1680

cgtgtcagcc gaggctgtca gctcgaccca gattttactg acatggacat ccgtgccgga 1740

acaggaccag aatgggctca tactgggcta caagatcctg ttccgggcca aagacctgga 1800

tcccgagccc aggagccaca tcgtgcgagg gaaccacacg cagtcggccc tgctggcagg 1860

cctgcgcaag ttcgtgctct acgagctcca ggtgctggcg ttcacccgca tcgggaacgg 1920

ggtccccagc acgcccctca tcctggagcg caccaaagac gatgccccag gcccaccagt 1980

gaggctcgtg ttccccgaag tgagactcac ctctgtgcgg atagtgtggc aacctccgga 2040

ggagcccaac ggcatcatcc tggggtacca gattgcctac cgcctggcca gcagcagccc 2100

ccacaccttc accaccgtgg aggtcggcgc cacagtgagg cagttcacag ccaccgacct 2160

ggccccggag tccgcataca tcttcaggct gtccgccaag acgaggcagg gctgggggga 2220

gccactggag gccaccgtca tcaccaccga gaagagagag cggccggcac cccccagaga 2280

gctcctggtg ccccaggcag aagtgaccgc acgcagcctc cggctccagt gggtcccggg 2340

cagcgacggg gcctccccca tccggtactt caccatgcag gtgcgagagc tgcctcgggg 2400

tgagtggcag acctactcct cgtccatcag ccatgaggcc acagcatgcg tcgttgacag 2460

actgaggccc ttcacctcct acaagctgcg cctgaaagcc accaacgaca ttggggacag 2520

tgacttcagt tcagagacag aggcggtgac cacgctgcag gatgttccag gagagccccc 2580

gggatctgtc tcagcgacgc cacacaccac gtcctctgtc ctgatacagt ggcagcctcc 2640

gagggacgaa agcctgaacg gccttcttca gggatacagg atctactaca gggagctgga 2700

gtatgaagcc gggtcaggca ccgaggccaa gacgctcaaa aaccctatag ctttacgtgc 2760

tgagctcaca gatttaaaga agtaccggcg ctatgaagta ataatgaccg cctataacat 2820

catcggcgag agcccagcca gcgcgcccgt ggaggtcttt gtcggcgagg ctgccccggc 2880

catggccccg cagaacgtgc aggtgacccc actcacggcc agccagctgg aggtcacgtg 2940

ggacccacca cccccggaga gccagaatgg gaacatccaa ggctacaaga tttactactg 3000

ggaggcagac agccagaacg aaacggagaa aatgaaggtc ctcttcctcc ccgagcccgt 3060

ggtgaggctg aagaacctga ccagccatac caagtacctg gtcagcatat cagccttcaa 3120

cgccgccgga gatggaccta agagtgaccc ccagcagggg cgcacccacc aggccgcccc 3180

tggggccccc agctttctgg cgttctcaga aataacctcc accacgctca acgtgtcctg 3240

gggcgagcct gcggcggcca acggcatcct gcagggctat cgggtggtgt acgagccctt 3300

ggcccctgta caaggggtga gcaaggtggt gaccgtggaa gtgagaggga actggcagcg 3360

ctggctgaag gtgcgggacc tcaccaaggg agtgacctat ttcttccgtg tccaagcgcg 3420

gaccatcacc tacgggcccg agctccaagc caatatcaca gccgggccag ccgagggatc 3480

cccgggctcg cctagagatg tcctggtcac caagtccgcc tctgaactga cgctgcagtg 3540

gactgaggga cactctggcg acacacctac cacgggctat gtgatcgagg cccggccctc 3600

agatgaaggc ttatgggaca tgtttgtgaa ggacatcccg cggagcgcca catcctacac 3660

cctcagcctg gataagctcc ggcaaggagt gacttacgag ttccgggtgg tggctgtgaa 3720

tgaggcgggc tacggggagc ccagcaaccc ctccacggct gtgtcagctc aagtggaagc 3780

cccattctac gaggagtggt ggttcctcct ggtgatggct ctgtccagcc tgatcgtcat 3840

cctgctggtg gtgttcgccc tcgtcctgca cgggcagaat aagaagtata agaactgcag 3900

cacaggaaag gggatctcca ccatggagga gtctgtgacc ctggacaacg gaggatttgc 3960

tgccctggag ctcagcagcc gccacctcaa tgtcaagagc accttctcca agaagaacgg 4020

gaccaggtcc ccaccccggc ctagccccgg cggcctgcac tactcagacg aggacatctg 4080

caacaagtac aacggcgccg tgctgaccga gagcgtgagc ctcaaggaga agtcggcaga 4140

tgcatcagaa tctgaggcca cggactctga ctacgaggac gcgctgccca agcactcctt 4200

cgtgaaccac tacatgagcg accccaccta ctacaactca tggaagcgca gggcccaggg 4260

ccgcgcacct gcgccgcaca ggtacgaggc ggtggcgggc tccgaggcgg gcgcgcagct 4320

gcacccggtc atcaccacgc agagcgcggg cggcgtctac acccccgctg gccccggcgc 4380

gcgaactccg ctcaccggct tctcctcctt cgtgtga 4417

<210> 39

<211> 2506

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 39

Met Ala Arg Phe Gly Asp Glu Met Pro Ala Arg Tyr Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15

Ser Gly Ala Ala Ala Gly Val Val Val Gly Ser Gly Gly Gly Arg Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Ser Arg Gln Gly Gly Gln Pro Gly Ala Gln Arg Met Tyr
35 40 45

Lys Gln Ser Met Ala Gln Arg Ala Arg Thr Met Ala Leu Tyr Asn Pro
50 55 60

Ile Pro Val Arg Gln Asn Cys Leu Thr Val Asn Arg Ser Leu Phe Leu
65 70 75 80

Phe Ser Glu Asp Asn Val Val Arg Lys Tyr Ala Lys Lys Ile Thr Glu
85 90 95

Trp Pro Pro Phe Glu Tyr Met Ile Leu Ala Thr Ile Ile Ala Asn Cys
100 105 110

Ile Val Leu Ala Leu Glu Gln His Leu Pro Asp Asp Asp Lys Thr Pro
115 120 125

Met Ser Glu Arg Leu Asp Asp Thr Glu Pro Tyr Phe Ile Gly Ile Phe
130 135 140

Cys Phe Glu Ala Gly Ile Lys Ile Ile Ala Leu Gly Phe Ala Phe His

145 150 155 160

Lys Gly Ser Tyr Leu Arg Asn Gly Trp Asn Val Met Asp Phe Val Val

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ile Pro Ser Leu Gln Val Val Leu Lys Ser Ile Met Lys Ala Met Ile

210 215 220

Pro Leu Leu Gln Ile Gly Leu Leu Leu Phe Phe Ala Ile Leu Ile Phe

225 230 235 240

Ala Ile Ile Gly Leu Glu Phe Tyr Met Gly Lys Phe His Thr Thr Cys

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Leu Phe Ala Val Leu Thr Val Phe Gln Cys Ile Thr Met Glu Gly Trp

305 310 315 320

Thr Asp Leu Leu Tyr Asn Ser Asn Asp Ala Ser Gly Asn Thr Trp Asn

325 330 335

Trp Leu Tyr Phe Ile Pro Leu Ile Ile Ile Gly Ser Phe Phe Met Leu

340 345 350

Asn Leu Val Leu Gly Val Leu Ser Gly Glu Phe Ala Lys Glu Arg Glu

355 360 365

Arg Val Glu Asn Arg Arg Ala Phe Leu Lys Leu Arg Arg Gln Gln Gln

370 375 380

Ile Glu Arg Glu Leu Asn Gly Tyr Met Glu Trp Ile Ser Lys Ala Glu

385 390 395 400

Glu Val Ile Leu Ala Glu Asp Glu Thr Asp Gly Glu Gln Arg His Pro

405 410 415

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

420 425 430

Leu Asn Pro Glu Glu Ala Glu Asp Gln Leu Ala Asp Ile Ala Ser Val

435 440 445

Gly Ser Pro Phe Ala Arg Ala Ser Ile Lys Ser Ala Lys Leu Glu Asn

450 455 460

Ser Thr Phe Phe His Lys Lys Glu Arg Arg Met Arg Phe Tyr Ile Arg

465 470 475 480

Arg Met Val Lys Thr Gln Ala Phe Tyr Trp Thr Val Leu Ser Leu Val

485 490 495

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

500 505 510

Trp Leu Ser Asp Phe Leu Tyr Tyr Ala Glu Phe Ile Phe Leu Gly Leu

515 520 525

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

530 535 540

Tyr Phe His Ser Ser Phe Asn Cys Phe Asp Cys Gly Val Ile Ile Gly

545 550 555 560

Ser Ile Phe Glu Val Ile Trp Ala Val Ile Lys Pro Gly Thr Ser Phe

565 570 575

Gly Ile Ser Val Leu Arg Ala Leu Arg Leu Leu Arg Ile Phe Lys Val

580 585 590

Thr Lys Tyr Trp Ala Ser Leu Arg Asn Leu Val Val Ser Leu Leu Asn

595 600 605

Ser Met Lys Ser Ile Ile Ser Leu Leu Phe Leu Leu Phe Leu Phe Ile

610 615 620

Val Val Phe Ala Leu Leu Gly Met Gln Leu Phe Gly Gly Gln Phe Asn

625 630 635 640

Phe Asp Glu Gly Thr Pro Pro Thr Asn Phe Asp Thr Phe Pro Ala Ala

645 650 655

Ile Met Thr Val Phe Gln Ile Leu Thr Gly Glu Asp Trp Asn Glu Val

660 665 670

Met Tyr Asp Gly Ile Lys Ser Gln Gly Gly Val Gln Gly Gly Met Val

675 680 685

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

690 695 700

Leu Asn Val Phe Leu Ala Ile Ala Val Asp Asn Leu Ala Asn Ala Gln

705 710 715 720

Glu Leu Thr Lys Asp Glu Gln Glu Glu Glu Glu Ala Ala Asn Gln Lys

725 730 735

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

740 745 750

Ala Ala Asn Met Ser Ile Ala Val Lys Glu Gln Gln Lys Asn Gln Lys

755 760 765

Pro Ala Lys Ser Val Trp Glu Gln Arg Thr Ser Glu Met Arg Lys Gln

770 775 780

Asn Leu Leu Ala Ser Arg Glu Ala Leu Tyr Asn Glu Met Asp Pro Asp

785 790 795 800

Glu Arg Trp Lys Ala Ala Tyr Thr Arg His Leu Arg Pro Asp Met Lys

805 810 815

Thr His Leu Asp Arg Pro Leu Val Val Asp Pro Gln Glu Asn Arg Asn

820 825 830

Asn Asn Thr Asn Lys Ser Arg Ala Ala Glu Pro Thr Val Asp Gln Arg

835 840 845

Leu Gly Gln Gln Arg Ala Glu Asp Phe Leu Arg Lys Gln Ala Arg Tyr

850 855 860

His Asp Arg Ala Arg Asp Pro Ser Gly Ser Ala Gly Leu Asp Ala Arg

865 870 875 880

Arg Pro Trp Ala Gly Ser Gln Glu Ala Glu Leu Ser Arg Glu Asp Pro

885 890 895

Tyr Gly Arg Glu Ser Asp His His Ala Arg Glu Gly Ser Leu Glu Gln

900 905 910

Pro Gly Phe Trp Glu Gly Glu Ala Glu Arg Gly Lys Ala Gly Asp Pro

915 920 925

His Arg Arg His Val His Arg Gln Gly Gly Ser Arg Glu Ser Arg Ser

930 935 940

Gly Ser Pro Arg Thr Gly Ala Asn Gly Glu His Arg Arg His Arg Ala

945 950 955 960

His Arg Ser Pro Gly Glu Glu Gly Pro Glu Asp Lys Ala Glu Arg Arg

965 970 975

Ala Arg His Arg Glu Gly Ser Arg Pro Ala Arg Gly Gly Glu Gly Glu

980 985 990

Gly Glu Gly Pro Asp Gly Gly Glu Arg Arg Arg Arg His Arg His Gly

995 1000 1005

Ala Pro Ala Thr Tyr Glu Gly Asp Ala Arg Arg Glu Asp Lys Glu

1010 1015 1020

Arg Arg His Arg Arg Arg Lys Glu Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro

1025 1030 1035

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

1040 1045 1050

Leu Gly Arg Gln Asp Pro Pro Leu Ala Glu Asp Ile Asp Asn Met

1055 1060 1065

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

1070 1075 1080

Ser Leu Gly His Ala Gly Leu Pro Gln Ser Pro Ala Lys Met Gly

1085 1090 1095

Asn Ser Thr Asp Pro Ser Pro Met Leu Ala Ile Pro Ala Met Ala

1100 1105 1110

Thr Asn Pro Gln Asn Ala Ala Ser Arg Arg Thr Pro Asn Asn Pro

1115 1120 1125

Gly Asn Pro Ser Asn Pro Gly Pro Pro Lys Thr Pro Glu Asn Ser

1130 1135 1140

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

1145 1150 1155

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

1160 1165 1170

Cys Pro Pro Pro Leu Asn His Thr Val Val Gln Val Asn Lys Asn

1175 1180 1185

Ala Asn Pro Asp Pro Leu Pro Lys Lys Glu Glu Glu Lys Lys Glu

1190 1195 1200

Glu Glu Glu Asp Asp Arg Gly Glu Asp Gly Pro Lys Pro Met Pro

1205 1210 1215

Pro Tyr Ser Ser Met Phe Ile Leu Ser Thr Thr Asn Pro Leu Arg

1220 1225 1230

Arg Leu Cys His Tyr Ile Leu Asn Leu Arg Tyr Phe Glu Met Cys

1235 1240 1245

Ile Leu Met Val Ile Ala Met Ser Ser Ile Ala Leu Ala Ala Glu

1250 1255 1260

Asp Pro Val Gln Pro Asn Ala Pro Arg Asn Asn Val Leu Arg Tyr

1265 1270 1275

Phe Asp Tyr Val Phe Thr Gly Val Phe Thr Phe Glu Met Val Ile

1280 1285 1290

Lys Met Ile Asp Leu Gly Leu Val Leu His Gln Gly Ala Tyr Phe

1295 1300 1305

Arg Asp Leu Trp Asn Ile Leu Asp Phe Ile Val Val Ser Gly Ala

1310 1315 1320

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

1325 1330 1335

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

1340 1345 1350

Lys Thr Ile Lys Arg Leu Pro Lys Leu Lys Ala Val Phe Asp Cys

1355 1360 1365

Val Val Asn Ser Leu Lys Asn Val Phe Asn Ile Leu Ile Val Tyr

1370 1375 1380

Met Leu Phe Met Phe Ile Phe Ala Val Val Ala Val Gln Leu Phe

1385 1390 1395

Lys Gly Lys Phe Phe His Cys Thr Asp Glu Ser Lys Glu Phe Glu

1400 1405 1410

Lys Asp Cys Arg Gly Lys Tyr Leu Leu Tyr Glu Lys Asn Glu Val

1415 1420 1425

Lys Ala Arg Asp Arg Glu Trp Lys Lys Tyr Glu Phe His Tyr Asp

1430 1435 1440

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

1445 1450 1455

Glu Gly Trp Pro Gln Val Leu Lys His Ser Val Asp Ala Thr Phe

1460 1465 1470

Glu Asn Gln Gly Pro Ser Pro Gly Tyr Arg Met Glu Met Ser Ile

1475 1480 1485

Phe Tyr Val Val Tyr Phe Val Val Phe Pro Phe Phe Phe Val Asn

1490 1495 1500

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

1505 1510 1515

Lys Met Met Glu Glu Tyr Ser Leu Glu Lys Asn Glu Arg Ala Cys

1520 1525 1530

Ile Asp Phe Ala Ile Ser Ala Lys Pro Leu Thr Arg His Met Pro

1535 1540 1545

Gln Asn Lys Gln Ser Phe Gln Tyr Arg Met Trp Gln Phe Val Val

1550 1555 1560

Ser Pro Pro Phe Glu Tyr Thr Ile Met Ala Met Ile Ala Leu Asn

1565 1570 1575

Thr Ile Val Leu Met Met Lys Phe Tyr Gly Ala Ser Val Ala Tyr

1580 1585 1590

Glu Asn Ala Leu Arg Val Phe Asn Ile Val Phe Thr Ser Leu Phe

1595 1600 1605

Ser Leu Glu Cys Val Leu Lys Val Met Ala Phe Gly Ile Leu Asn

1610 1615 1620

Tyr Phe Arg Asp Ala Trp Asn Ile Phe Asp Phe Val Thr Val Leu

1625 1630 1635

Gly Ser Ile Thr Asp Ile Leu Val Thr Glu Phe Gly Asn Asn Phe

1640 1645 1650

Ile Asn Leu Ser Phe Leu Arg Leu Phe Arg Ala Ala Arg Leu Ile

1655 1660 1665

Lys Leu Leu Arg Gln Gly Tyr Thr Ile Arg Ile Leu Leu Trp Thr

1670 1675 1680

Phe Val Gln Ser Phe Lys Ala Leu Pro Tyr Val Cys Leu Leu Ile

1685 1690 1695

Ala Met Leu Phe Phe Ile Tyr Ala Ile Ile Gly Met Gln Val Phe

1700 1705 1710

Gly Asn Ile Gly Ile Asp Val Glu Asp Glu Asp Ser Asp Glu Asp

1715 1720 1725

Glu Phe Gln Ile Thr Glu His Asn Asn Phe Arg Thr Phe Phe Gln

1730 1735 1740

Ala Leu Met Leu Leu Phe Arg Ser Ala Thr Gly Glu Ala Trp His

1745 1750 1755

Asn Ile Met Leu Ser Cys Leu Ser Gly Lys Pro Cys Asp Lys Asn

1760 1765 1770

Ser Gly Ile Leu Thr Arg Glu Cys Gly Asn Glu Phe Ala Tyr Phe

1775 1780 1785

Tyr Phe Val Ser Phe Ile Phe Leu Cys Ser Phe Leu Met Leu Asn

1790 1795 1800

Leu Phe Val Ala Val Ile Met Asp Asn Phe Glu Tyr Leu Thr Arg

1805 1810 1815

Asp Ser Ser Ile Leu Gly Pro His His Leu Asp Glu Tyr Val Arg

1820 1825 1830

Val Trp Ala Glu Tyr Asp Pro Ala Ala Trp Gly Arg Met Pro Tyr

1835 1840 1845

Leu Asp Met Tyr Gln Met Leu Arg His Met Ser Pro Pro Leu Gly

1850 1855 1860

Leu Gly Lys Lys Cys Pro Ala Arg Val Ala Tyr Lys Arg Leu Leu

1865 1870 1875

Arg Met Asp Leu Pro Val Ala Asp Asp Asn Thr Val His Phe Asn

1880 1885 1890

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

1895 1900 1905

Ala Lys Gly Gly Ala Asp Lys Gln Gln Met Asp Ala Glu Leu Arg

1910 1915 1920

Lys Glu Met Met Ala Ile Trp Pro Asn Leu Ser Gln Lys Thr Leu

1925 1930 1935

Asp Leu Leu Val Thr Pro His Lys Ser Thr Asp Leu Thr Val Gly

1940 1945 1950

Lys Ile Tyr Ala Ala Met Met Ile Met Glu Tyr Tyr Arg Gln Ser

1955 1960 1965

Lys Ala Lys Lys Leu Gln Ala Met Arg Glu Glu Gln Asp Arg Thr

1970 1975 1980

Pro Leu Met Phe Gln Arg Met Glu Pro Pro Ser Pro Thr Gln Glu

1985 1990 1995

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

2000 2005 2010

Gly Gly Ala Leu Met Ala His Glu Ser Gly Leu Lys Glu Ser Pro

2015 2020 2025

Ser Trp Val Thr Gln Arg Ala Gln Glu Met Phe Gln Lys Thr Gly

2030 2035 2040

Thr Trp Ser Pro Glu Gln Gly Pro Pro Thr Asp Met Pro Asn Ser

2045 2050 2055

Gln Pro Asn Ser Gln Ser Val Glu Met Arg Glu Met Gly Arg Asp

2060 2065 2070

Gly Tyr Ser Asp Ser Glu His Tyr Leu Pro Met Glu Gly Gln Gly

2075 2080 2085

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

2090 2095 2100

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

2105 2110 2115

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

2120 2125 2130

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

2135 2140 2145

Gln Arg His His Gln Arg Arg Arg Asp Arg Ser His Arg Ala Ser

2150 2155 2160

Glu Arg Ser Leu Gly Arg Tyr Thr Asp Val Asp Thr Gly Leu Gly

2165 2170 2175

Thr Asp Leu Ser Met Thr Thr Gln Ser Gly Asp Leu Pro Ser Lys

2180 2185 2190

Glu Arg Asp Gln Glu Arg Gly Arg Pro Lys Asp Arg Lys His Arg

2195 2200 2205

Gln His His His His His His His His His His Pro Pro Pro Pro

2210 2215 2220

Asp Lys Asp Arg Tyr Ala Gln Glu Arg Pro Asp His Gly Arg Ala

2225 2230 2235

Arg Ala Arg Asp Gln Arg Trp Ser Arg Ser Pro Ser Glu Gly Arg

2240 2245 2250

Glu His Met Ala His Arg Gln Gly Ser Ser Ser Val Ser Gly Ser

2255 2260 2265

Pro Ala Pro Ser Thr Ser Gly Thr Ser Thr Pro Arg Arg Gly Arg

2270 2275 2280

Arg Gln Leu Pro Gln Thr Pro Ser Thr Pro Arg Pro His Val Ser

2285 2290 2295

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

2300 2305 2310

Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Ala Val Ala

2315 2320 2325

Arg Pro Gly Arg Ala Ala Thr Ser Gly Pro Arg Arg Tyr Pro Gly

2330 2335 2340

Pro Thr Ala Glu Pro Leu Ala Gly Asp Arg Pro Pro Thr Gly Gly

2345 2350 2355

His Ser Ser Gly Arg Ser Pro Arg Met Glu Arg Arg Val Pro Gly

2360 2365 2370

Pro Ala Arg Ser Glu Ser Pro Arg Ala Cys Arg His Gly Gly Ala

2375 2380 2385

Arg Trp Pro Ala Ser Gly Pro His Val Ser Glu Gly Pro Pro Gly

2390 2395 2400

Pro Arg His His Gly Tyr Tyr Arg Gly Ser Asp Tyr Asp Glu Ala

2405 2410 2415

Asp Gly Pro Gly Ser Gly Gly Gly Glu Glu Ala Met Ala Gly Ala

2420 2425 2430

Tyr Asp Ala Pro Pro Pro Val Arg His Ala Ser Ser Gly Ala Thr

2435 2440 2445

Gly Arg Ser Pro Arg Thr Pro Arg Ala Ser Gly Pro Ala Cys Ala

2450 2455 2460

Ser Pro Ser Arg His Gly Arg Arg Leu Pro Asn Gly Tyr Tyr Pro

2465 2470 2475

Ala His Gly Leu Ala Arg Pro Arg Gly Pro Gly Ser Arg Lys Gly

2480 2485 2490

Leu His Glu Pro Tyr Ser Glu Ser Asp Asp Asp Trp Cys

2495 2500 2505

<210> 40

<211> 7521

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 40

atggcccgct tcggagacga gatgccggcc cgctacgggg gaggaggctc cggggcagcc 60

gccggggtgg tcgtgggcag cggaggcggg cgaggagccg ggggcagccg gcagggcggg 120

cagcccgggg cgcaaaggat gtacaagcag tcaatggcgc agagagcgcg gaccatggca 180

ctctacaacc ccatccccgt ccgacagaac tgcctcacgg ttaaccggtc tctcttcctc 240

ttcagcgaag acaacgtggt gagaaaatac gccaaaaaga tcaccgaatg gcctcccttt 300

gaatatatga ttttagccac catcatagcg aattgcatcg tcctcgcact ggagcagcat 360

ctgcctgatg atgacaagac cccgatgtct gaacggctgg atgacacaga accatacttc 420

attggaattt tttgtttcga ggctggaatt aaaatcattg cccttgggtt tgccttccac 480

aaaggctcct acttgaggaa tggctggaat gtcatggact ttgtggtggt gctaacgggc 540

atcttggcga cagttgggac ggagtttgac ctacggacgc tgagggcagt tcgagtgctg 600

cggccgctca agctggtgtc tggaatccca agtttacaag tcgtcctgaa gtcgatcatg 660

aaggcgatga tccctttgct gcagatcggc ctcctcctat tttttgcaat ccttattttt 720

gcaatcatag ggttagaatt ttatatggga aaatttcata ccacctgctt tgaagagggg 780

acagatgaca ttcagggtga gtctccggct ccatgtggga cagaagagcc cgcccgcacc 840

tgccccaatg ggaccaaatg tcagccctac tgggaggggc ccaacaacgg gatcactcag 900

ttcgacaaca tcctgtttgc agtgctgact gttttccagt gcataaccat ggaagggtgg 960

actgatctcc tctacaatag caacgatgcc tcagggaaca cttggaactg gttgtacttc 1020

atccccctca tcatcatcgg ctccttttt atgctgaacc ttgtgctggg tgtgctgtca 1080

ggggagtttg ccaaagaaag ggaacgggtg gagaaccggc gggcttttct gaagctgagg 1140

cggcaacaac agattgaacg tgagctcaat gggtacatgg aatggatctc aaaagcagaa 1200

gaggtgatcc tcgccgagga tgaaactgac ggggagcaga ggcatccctt tgatgctctg 1260

cggagaacca ccataaagaa aagcaagaca gatttgctca accccgaaga ggctgaggat 1320

cagctggctg atatagcctc tgtgggttct cccttcgccc gagccagcat taaaagtgcc 1380

aagctggaga actcgacctt ttttcacaaa aaggagagga ggatgcgttt ctacatccgc 1440

cgcatggtca aaactcaggc cttctactgg actgtactca gtttggtagc tctcaacacg 1500

ctgtgtgttg ctattgttca ctacaaccag cccgagtggc tctccgactt cctttactat 1560

gcagaattca ttttcttagg actctttatg tccgaaatgt ttataaaaat gtacgggctt 1620

gggacgcggc cttacttcca ctcttccttc aactgctttg actgtggggt tatcattggg 1680

agcatcttcg aggtcatctg ggctgtcata aaacctggca catcctttgg aatcagcgtg 1740

ttacgagccc tcaggttatt gcgtattttc aaagtcacaa agtactgggc atctctcaga 1800

aacctggtcg tctctctcct caactccatg aagtccatca tcagcctgtt gtttctcctt 1860

ttcctgttca ttgtcgtctt cgccctttg ggaatgcaac tcttcggcgg ccagtttaat 1920

ttcgatgaag ggactcctcc caccaacttc gatacttttc cagcagcaat aatgacggtg 1980

tttcagatcc tgacgggcga agactggaac gaggtcatgt acgacgggat caagtctcag 2040

gggggcgtgc agggcggcat ggtgttctcc atctatttca ttgtactgac actctttggg 2100

aactacaccc tcctgaatgt gttcttggcc atcgctgtgg acaatctggc caacgcccag 2160

gagctcacca aggacgagca agaggaagaa gaagcagcga accagaaact tgccctacag 2220

aaagccaagg aggtggcaga agtgagtcct ctgtccgcgg ccaacatgtc tatagctgtg 2280

aaagagcaac agaagaatca aaagccagcc aagtccgtgt gggagcagcg gaccagtgag 2340

atgcgaaagc agaacttgct ggccagccgg gaggccctgt ataacgaaat ggacccggac 2400

gagcgctgga aggctgccta cacgcggcac ctgcggccag acatgaagac gcacttggac 2460

cggccgctgg tggtggaccc gcaggagaac cgcaacaaca acaccaacaa gagccgggcg 2520

gccgagccca ccgtggacca gcgcctcggc cagcagcgcg ccgaggactt cctcaggaaa 2580

caggcccgct accacgatcg ggcccgggac cccagcggct cggcgggcct ggacgcacgg 2640

aggccctggg cgggaagcca ggaggccgag ctgagccggg aggaccccta cggccgcgag 2700

tcggaccacc acgcccggga gggcagcctg gagcaacccg ggttctggga gggcgaggcc 2760

gagcgaggca aggccgggga cccccaccgg aggcacgtgc accggcaggg gggcagcagg 2820

gagagccgca gcgggtcccc gcgcacgggc gcgaacgggg agcatcgacg tcatcgcgcg 2880

caccgcagcc ccggggagga gggtccggag gacaaggcgg agcggagggc gcggcaccgc 2940

gagggcagcc ggccggcccg gggcggcgag ggcgagggcg agggccccga cgggggcgag 3000

cgcaggagaa ggcaccggca tggcgctcca gccacgtacg agggggacgc gcggagggag 3060

gacaaggagc ggaggcatcg gaggaggaaa gagaaccagg gctccggggt ccctgtgtcg 3120

ggccccaacc tgtcaaccac ccggccaatc cagcaggacc tgggccgcca agacccaccc 3180

ctggcagagg atattgacaa catgaagaac aacaagctgg ccaccgcgga gtcggccgct 3240

ccccacggca gccttggcca cgccggcctg ccccagagcc cagccaagat gggaaacagc 3300

accgacccca gccccatgct ggccatccct gccatggcca ccaacccccа gaacgccgcc 3360

agccgccgga cgcccaacaa cccggggaac ccatccaatc ccggcccccc caagacccсc 3420

gagaatagcc ttatcgtcac caaccccagc ggcacccaga ccaattcagc taagactgcc 3480

aggaaacccg accacaccac agtggacatc cccccagcct gcccaccccc cctcaaccac 3540

accgtcgtac aagtgaacaa aaacgccaac ccagacccac tgccaaaaaa agaggaagag 3600

aagaaggagg aggaggaaga cgaccgtggg gaagacggcc ctaagccaat gcctccctat 3660

agctccatgt tcatcctgtc cacgaccaac ccccttcgcc gcctgtgcca ttacatcctg 3720

aacctgcgct actttgagat gtgcatcctc atggtcattg ccatgagcag catcgccctg 3780

gccgccgagg accctgtgca gcccaacgca cctcggaaca acgtgctgcg atactttgac 3840

tacgttttta caggcgtctt tacctttgag atggtgatca agatgattga cctggggctc 3900

gtcctgcatc agggtgccta cttccgtgac ctctggaata ttctcgactt catagtggtc 3960

agtggggccc tggtagcctt tgccttcact ggcaatagca aaggaaaaga catcaacacg 4020

attaaatccc tccgagtcct ccgggtgcta cgacctctta aaaccatcaa gcggctgcca 4080

aagctcaagg ctgtgtttga ctgtgtggtg aactcactta aaaacgtctt caacatcctc 4140

atcgtctaca tgctattcat gttcatcttc gccgtggtgg ctgtgcagct cttcaagggg 4200

aaattcttcc actgcactga cgagtccaaa gagtttgaga aagattgtcg aggcaaatac 4260

ctcctctacg agaagaatga ggtgaaggcg cgagaccggg agtggaagaa gtatgaattc 4320

cattacgaca atgtgctgtg ggctctgctg accctcttca ccgtgtccac gggagaaggc 4380

tggccacagg tcctcaagca ttcggtggac gccacctttg agaaccaggg ccccagcccc 4440

gggtaccgca tggagatgtc cattttctac gtcgtctact ttgtggtgtt ccccttcttc 4500

tttgtcaata tctttgtggc cttgatcatc atcaccttcc aggagcaagg ggacaagatg 4560

atggaggaat acagcctgga gaaaaatgag agggcctgca ttgatttcgc catcagcgcc 4620

aagccgctga cccgacacat gccgcagaac aagcagagct tccagtaccg catgtggcag 4680

ttcgtggtgt ctccgccttt cgagtacacg atcatggcca tgatcgccct caacaccatc 4740

gtgcttatga tgaagttcta tggggcttct gttgcttatg aaaatgccct gcgggtgttc 4800

aacatcgtct tcacctccct cttctctctg gaatgtgtgc tgaaagtcat ggcttttggg 4860

attctgaatt atttccgcga tgcctggaac atcttcgact ttgtgactgt tctgggcagc 4920

atcaccgata tcctcgtgac tgagtttggg aataacttca tcaacctgag ctttctccgc 4980

ctcttccgag ctgcccggct catcaaactt ctccgtcagg gttacaccat ccgcattctt 5040

ctctggacct ttgtgcagtc cttcaaggcc ctgccttatg tctgtctgct gatcgccatg 5100

ctcttcttca tctatgccat cattgggatg caggtgtttg gtaacattgg catcgacgtg 5160

gaggacgagg acagtgatga agatgagttc caaatcactg agcacaataa cttccggacc 5220

ttcttccagg ccctcatgct tctcttccgg agtgccaccg gggaagcttg gcacaacatc 5280

atgctttcct gcctcagcgg gaaaccgtgt gataagaact ctggcatcct gactcgagag 5340

tgtggcaatg aatttgctta tttttacttt gtttccttca tcttcctctg ctcgtttctg 5400

atgctgaatc tctttgtcgc cgtcatcatg gacaactttg agtacctcac ccgagactcc 5460

tccatcctgg gcccccacca cctggatgag tacgtgcgtg tctgggccga gtatgacccc 5520

gcagcttggg gccgcatgcc ttacctggac atgtatcaga tgctgagaca catgtctccg 5580

cccctgggtc tggggaagaa gtgtccggcc agagtggctt acaagcggct tctgcggatg 5640

gacctgcccg tcgcagatga caacaccgtc cacttcaatt ccaccctcat ggctctgatc 5700

cgcacagccc tggacatcaa gattgccaag ggaggagccg acaaacagca gatggacgct 5760

gagctgcgga aggagatgat ggcgatttgg cccaatctgt cccagaagac gctagacctg 5820

ctggtcacac ctcacaagtc cacggacctc accgtgggga agatctacgc agccatgatg 5880

atcatggagt actaccggca gagcaaggcc aagaagctgc aggccatgcg cgaggagcag 5940

gaccggacac ccctcatgtt ccagcgcatg gagcccccgt ccccaacgca ggaaggggga 6000

cctggccaga acgccctccc ctccacccag ctggacccag gaggagccct gatggctcac 6060

gaaagcggcc tcaaggagag cccgtcctgg gtgacccagc gtgcccagga gatgttccag 6120

aagacgggca catggagtcc ggaacaaggc ccccctaccg acatgcccaa cagccagcct 6180

aactctcagt ccgtggagat gcgagagatg ggcagagatg gctactccga cagcgagcac 6240

tacctcccca tggaaggcca gggccgggct gcctccatgc cccgcctccc tgcagagaac 6300

cagaggagaa ggggccggcc acgtgggaat aacctcagta ccatctcaga caccagcccc 6360

atgaagcgtt cagcctccgt gctgggcccc aaggcccgac gcctggacga ttactcgctg 6420

gagcgggtcc cgcccgagga gaaccagcgg caccaccagc ggcgccgcga ccgcagccac 6480

cgcgcctctg agcgctccct gggccgctac accgatgtgg acacaggctt ggggacagac 6540

ctgagcatga ccacccaatc cggggacctg ccgtcgaagg agcgggacca ggagcggggc 6600

cggcccaagg atcggaagca tcgacagcac caccaccacc accaccacca ccaccatccc 6660

ccgccccccg acaaggaccg ctatgcccag gaacggccgg accacggccg ggcacgggct 6720

cgggaccagc gctggtcccg ctcgcccagc gagggccgag agcacatggc gcaccggcag 6780

ggcagtagtt ccgtaagtgg aagcccagcc ccctcaacat ctggtaccag cactccgcgg 6840

cggggccgcc gccagctccc ccagaccccc tccacccccc ggccacacgt gtcctattcc 6900

cctgtgatcc gtaaggccgg cggctcgggg cccccgcagc agcagcagca gcagcagcag 6960

cagcagcagc agcaggcggt ggccaggccg ggccgggcgg ccaccagcgg ccctcggagg 7020

tacccaggcc ccacggccga gcctctggcc ggagatcggc cgcccacggg gggccacagc 7080

agcggccgct cgcccaggat ggagaggcgg gtcccaggcc cggcccggag cgagtccccc 7140

agggcctgtc gacacggcgg ggcccggtgg ccggcatctg gcccgcacgt gtccgagggg 7200

cccccgggtc cccggcacca tggctactac cggggctccg actacgacga ggccgatggc 7260

ccgggcagcg ggggcggcga ggaggccatg gccggggcct acgacgcgcc acccccccgta 7320

cgacacgcgt cctcgggcgc caccgggcgc tcgcccagga ctccccgggc ctcgggcccg 7380

gcctgcgcct cgccttctcg gcacggccgg cgactcccca acggctacta cccggcgcac 7440

ggactggcca ggccccgcgg gccgggctcc aggaagggcc tgcacgaacc ctacagcgag 7500

agtgacgatg attggtgcta a 7521

<210> 41

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 41

Arg Gly Ala Leu Val Gly Ala Pro Arg Ser Ala Arg Ala Ser Cys Leu

1 5 10 15

Arg Gly Arg Arg Pro Gly Arg Arg Gln Pro Cys Gly Arg Cys Pro Asp

20 25 30

Pro Pro Arg Ser Gly Pro Gly Gln Ala Gly Arg Ala Arg Cys Ala Arg

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

290 295 300

Lys Leu Ala His Thr Asp Phe Asp Glu Met Tyr Ser Thr Phe Ser Gly

305 310 315 320

Val Phe Leu Tyr Pro Phe Leu Ser His Leu

325 330

<210> 42

<211> 994

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 42

ccgcggagca ctggttggag cgccgcgaag cgcccgagcc tcttgccttc gcgggcggcg 60

ccctggccgc cggcagcctt gtggccggtg ccccgatccg ccgcgctccg gacccgggca 120

ggcggggcgc gcccgctgcg cgcgggatgt ggcagcccag acggccctgg ccccgcgtgc 180

cctggcgctg ggcgctggcg ctgctggccc tggttggcgc ggggctgtgc cacgccggcc 240

cgcagcccgg gtatcccgcg cggcccagcg ccaggaacaa gaactggtgc gcctacatcg 300

tgaacaagaa tgtgagctgc agcccgagcc cgccccgccg aggcccagcg gccccgcaac 360

cgcagaggac cctgggcgac ggcccgtcct gccccagcgg ccccccgagg agaggccgcc 420

ccagccgcca ggctccaccg gggtcatcgc ggagacgggc caggccgggc cccccgcagg 480

cgcaggcgca ccaggatacc cgaagtcacc tcctgtagct tccccaggag ctccggtgcc 540

ttctctggtg tctttttctg cggggctcac ccagaagcct ttccccagtg atgggggcgt 600

tgtcctcttt aacaaagtgc tggtgaacga cggggatgtt tacaacccca gcaccggggt 660

cttcacggct ccttatgatg ggcgctacct gatcacggcc accctcaccc ccgagagaga 720

cgcctacgtg gaagcagtgc tgtcggtctc caacgccagc gtggcccagc tgcataccgc 780

tgggtacagg agagagttcc tggaatacca ccgccctcca ggagctttgc atacctgcgg 840

gggcccgggg gcattccacc tcatcgtgca cctgaaggcg ggagatgcag tcaacgtcgt 900

ggtgactggg ggcaagctgg ctcacacaga ctttgatgaa atgtactcca catttagtgg 960

ggttttctta tatcctttcc tttcccacct ctaa 994

<210> 43

<211> 97

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 43

Met Lys Glu Pro Gly Pro Asn Phe Val Thr Val Arg Lys Gly Leu His
1 5 10 15

Ser Phe Lys Met Ala Phe Val Lys His Leu Leu Leu Phe Leu Ser Pro
20 25 30

Arg Leu Glu Cys Ser Gly Ser Ile Thr Asp His Cys Ser Leu His Leu
35 40 45

Pro Val Gln Glu Ile Leu Met Ser Gln Pro Pro Glu Gln Leu Gly Leu
50 55 60

Gln Thr Asn Leu Gly Asn Gln Glu Ser Ser Gly Met Met Lys Leu Phe
65 70 75 80

Met Pro Arg Pro Lys Val Leu Ala Gln Tyr Glu Ser Ile Gln Phe Met
85 90 95

Pro

<210> 44

<211> 294

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 44

atgaaggagc ctggacccaa ctttgttact gtgagaaagg gtcttcattc attcaagatg 60

gcatttgtta agcacctact tctctttctg tcacctaggc tggagtgcag tggttcaatc 120

acggatcact gcagcctcca cctcccagtt caagaaattc tcatgtctca gcctcctgag 180

cagctaggat tacagacaaa ccttggaaat caagaaagtt ctggaatgat gaagctgttc 240

atgccaagac cgaaagtgct ggcccagtat gagtccattc agttcatgcc gtga 294

<210> 45

<211> 47

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 45

Met His Asn Ile Met Met Val Lys Leu Lys Lys Lys Lys Ser Thr Thr

1 5 10 15

Asn Leu Gly Asn Gln Glu Ser Ser Gly Met Met Lys Leu Phe Met Pro

20 25 30

Arg Pro Lys Val Leu Ala Gln Tyr Glu Ser Ile Gln Phe Met Pro

35 40 45

<210> 46

<211> 43

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 46

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Gln Tyr Glu Ser Ile Gln Phe Met Pro

35 40

<210> 47

<211> 70

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 47

Met Tyr Ser Tyr Trp Arg Leu Glu Cys Ser Gly Ser Ile Thr Asp His

1 5 10 15

Cys Ser Leu His Leu Pro Val Gln Glu Ile Leu Met Ser Gln Pro Pro

20 25 30

Glu Gln Leu Gly Leu Gln Thr Asn Leu Gly Asn Gln Glu Ser Ser Gly

35 40 45

Met Met Lys Leu Phe Met Pro Arg Pro Lys Val Leu Ala Gln Tyr Glu

50 55 60

Ser Ile Gln Phe Met Pro

65 70

<210> 48

<211> 91

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 48

Met Lys Glu Pro Gly Pro Asn Phe Val Thr Val Arg Lys Gly Leu His
1 5 10 15

Ser Phe Lys Met Ala Phe Val Lys His Leu Leu Leu Glu Cys Ser Gly
20 25 30

Ser Ile Thr Asp His Cys Ser Leu His Leu Pro Val Gln Glu Ile Leu
35 40 45

Met Ser Gln Pro Pro Glu Gln Leu Gly Leu Gln Thr Asn Leu Gly Asn
50 55 60

Gln Glu Ser Ser Gly Met Met Lys Leu Phe Met Pro Arg Pro Lys Val
65 70 75 80

Leu Ala Gln Tyr Glu Ser Ile Gln Phe Met Pro
85 90

<210> 49

<211> 37

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 49

Met Lys Glu Pro Gly Pro Asn Phe Val Thr Val Arg Lys Gly Leu His
1 5 10 15

Ser Phe Lys Met Ala Phe Val Lys His Leu Leu Gln Thr Leu Glu Ile
20 25 30

Lys Lys Val Leu Glu
35

<210> 50

<211> 1079

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 50

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

His Leu Ser Gln Glu Ala Thr Asn Leu Ser Trp Phe Leu Arg His Pro
260 265 270
Gly Ser Pro Ser Pro Ile Leu Leu Gln Pro Gly Thr Gln Val Ser Val
275 280 285
Thr Ser Ser His Gly Gln Ala Ala Leu Ser Val Ser Asn Met Ser His
290 295 300
His Trp Ala Gly Glu Tyr Met Ser Cys Phe Glu Ala Gln Gly Phe Lys
305 310 315 320
Trp Asn Leu Tyr Glu Val Val Arg Val Pro Leu Lys Ala Thr Asp Val
325 330 335
Ala Arg Leu Pro Tyr Gln Leu Ser Ile Ser Cys Ala Thr Ser Pro Gly
340 345 350
Phe Gln Leu Ser Cys Cys Ile Pro Ser Thr Asn Leu Ala Tyr Thr Ala
355 360 365
Ala Trp Ser Pro Gly Glu Gly Ser Lys Ala Ser Ser Phe Asn Glu Ser
370 375 380
Gly Ser Gln Cys Phe Val Leu Ala Val Gln Arg Cys Pro Met Ala Asp
385 390 395 400
Thr Thr Tyr Ala Cys Asp Leu Gln Ser Leu Gly Leu Ala Pro Leu Arg
405 410 415
Val Pro Ile Ser Ile Thr Ile Ile Gln Asp Gly Asp Ile Thr Cys Pro
420 425 430
Glu Asp Ala Ser Val Leu Thr Trp Asn Val Thr Lys Ala Gly His Val
435 440 445
Ala Gln Ala Pro Cys Pro Glu Ser Lys Arg Gly Ile Val Arg Arg Leu
450 455 460
Cys Gly Ala Asp Gly Val Trp Gly Pro Val His Ser Ser Cys Thr Asp
465 470 475 480
Ala Arg Leu Leu Ala Leu Phe Thr Arg Thr Lys Leu Leu Gln Ala Gly
485 490 495
Gln Gly Ser Pro Ala Glu Glu Val Pro Gln Ile Leu Ala Gln Leu Pro
500 505 510

Gly Gln Ala Ala Glu Ala Ser Ser Pro Ser Asp Leu Leu Thr Leu Leu
515 520 525
Ser Thr Met Lys Tyr Val Ala Lys Val Val Ala Glu Ala Arg Ile Gln
530 535 540
Leu Asp Arg Arg Ala Leu Lys Asn Leu Leu Ile Ala Thr Asp Lys Val
545 550 555 560
Leu Asp Met Asp Thr Arg Ser Leu Trp Thr Leu Ala Gln Ala Arg Lys
565 570 575
Pro Trp Ala Gly Ser Thr Leu Leu Leu Ala Val Glu Thr Leu Ala Cys
580 585 590
Ser Leu Cys Pro Gln Asp His Pro Phe Ala Phe Ser Leu Pro Asn Val
595 600 605
Leu Leu Gln Ser Gln Leu Phe Gly Pro Thr Phe Pro Ala Asp Tyr Ser
610 615 620
Ile Ser Phe Pro Thr Arg Pro Pro Leu Gln Ala Gln Ile Pro Arg His
625 630 635 640
Ser Leu Ala Pro Leu Val Arg Asn Gly Thr Glu Ile Ser Ile Thr Ser
645 650 655
Leu Val Leu Arg Lys Leu Asp His Leu Leu Pro Ser Asn Tyr Gly Gln
660 665 670
Gly Leu Gly Asp Ser Leu Tyr Ala Thr Pro Gly Leu Val Leu Val Ile
675 680 685
Ser Ile Met Ala Gly Asp Arg Ala Phe Ser Gln Gly Glu Val Ile Met
690 695 700
Asp Phe Gly Asn Thr Asp Gly Ser Pro His Cys Val Phe Trp Asp His
705 710 715 720
Ser Leu Phe Gln Gly Arg Gly Gly Trp Ser Lys Glu Gly Cys Gln Ala
725 730 735
Gln Val Ala Ser Ala Ser Pro Thr Ala Gln Cys Leu Cys Gln His Leu
740 745 750
Thr Ala Phe Ser Val Leu Met Ser Pro His Thr Val Pro Glu Glu Pro
755 760 765

Ala Leu Ala Leu Leu Thr Gln Val Gly Leu Gly Ala Ser Ile Leu Ala
770 775 780
Leu Leu Val Cys Leu Gly Val Tyr Trp Leu Val Trp Arg Val Val Val
785 790 795 800
Arg Asn Lys Ile Ser Tyr Phe Arg His Ala Ala Leu Leu Asn Met Val
805 810 815
Phe Cys Leu Leu Ala Ala Asp Thr Cys Phe Leu Gly Ala Pro Phe Leu
820 825 830
Ser Pro Gly Pro Arg Ser Pro Leu Cys Leu Ala Ala Ala Phe Leu Cys
835 840 845
His Phe Leu Tyr Leu Ala Thr Phe Phe Trp Met Leu Ala Gln Ala Leu
850 855 860
Val Leu Ala His Gln Leu Leu Phe Val Phe His Gln Leu Ala Lys His
865 870 875 880
Arg Val Leu Pro Leu Met Val Leu Leu Gly Tyr Leu Cys Pro Leu Gly
885 890 895
Leu Ala Gly Val Thr Leu Gly Leu Tyr Leu Pro Gln Gly Gln Tyr Leu
900 905 910
Arg Glu Gly Glu Cys Trp Leu Asp Gly Lys Gly Gly Ala Leu Tyr Thr
915 920 925
Phe Val Gly Pro Val Leu Ala Ile Ile Gly Val Asn Gly Leu Val Leu
930 935 940
Ala Met Ala Met Leu Lys Leu Leu Arg Pro Ser Leu Ser Glu Gly Pro
945 950 955 960
Pro Ala Glu Lys Arg Gln Ala Leu Leu Gly Val Ile Lys Ala Leu Leu
965 970 975
Ile Leu Thr Pro Ile Phe Gly Leu Thr Trp Gly Leu Gly Leu Ala Thr
980 985 990
Leu Leu Glu Glu Val Ser Thr Val Pro His Tyr Ile Phe Thr Ile Leu
995 1000 1005
Asn Thr Leu Gln Gly Val Phe Ile Leu Leu Phe Gly Cys Leu Met
1010 1015 1020

Asp Arg Lys Ile Gln Glu Ala Leu Arg Lys Arg Phe Cys Arg Ala
1025 1030 1035

Gln Ala Pro Ser Ser Thr Ile Ser Leu Val Ser Cys Cys Leu Gln
1040 1045 1050

Ile Leu Ser Cys Ala Ser Lys Ser Met Ser Glu Gly Ile Pro Trp
1055 1060 1065

Pro Ser Ser Glu Asp Met Gly Thr Ala Arg Ser
1070 1075

<210> 51
<211> 3240
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 51

atggtctgtt cggctgcccc actgctgctc ctggccacaa ctcttcccct gctggggtca 60
ccagttgccc aagcatccca acctgtaagt gagactgggg tgagacccag ggaaggtctg 120
cagaggcgac aatggggacc cctgattggg agagacaaag catggaatga aaggatagac 180
agacccttcc ctgcctgccc catcccccta tcttctagct ttggccgatg gcccaagggc 240
cagacaatgt gggcccagac ctccaccctc accctgacag aggaggagtt gggacagagt 300
caggctggag gggaatctgg atctgggcag ctcctggacc aagagaatgg agcaggggaa 360
tcagcgctgg tctccgtcta tgtacatctg gactttccag ataagacctg gccccctgaa 420
ctctccagga cactgactct ccctgctgcc tcagcttcct cttccccaag gcctcttctc 480
actggcctca gactcacaac agagtgtaat gtcaaccaca aggggaattt ctattgtgct 540
tgcctctctg gctaccagtg gaacaccagc atctgcctcc attaccctcc ttgtcaaagc 600
ctccacaacc accagccttg tggctgcctt gtcttcagcc atcccgaacc cgggtactgc 660
cagttgctgc cacctgggtc ccctgtcacc tgcctccctg cagtccccgg gatcctcaac 720
ctgaactccc agctgcagat gcctggtgac acgctgagcc tgactctcca tctgagccag 780
gaggccacca acctgagctg gttcctgagg cacccaggga gccccagtcc catcctcctg 840
cagccaggga cacaggtgtc tgtgacttcc agccacggcc aggctgccct cagcgtctcc 900
aacatgtccc atcactgggc aggtgagtac atgagctgct tcgaggccca gggcttcaag 960
tggaacctgt atgaggtggt gagggtgccc ttgaaggcga cagatgtggc tcgacttcca 1020
taccagctgt ccatctcctg tgccacctcc cctggcttcc agctgagctg ctgcatcccc 1080
agcacaaacc tggcctacac cgcggcctgg agccctggag agggcagcaa agcttcctcc 1140

ttcaacgagt caggctctca gtgctttgtg ctggctgttc agcgctgccc gatggctgac 1200

accacgtacg cttgtgacct gcagagcctg ggcctggctc cactcagggt ccccatctcc 1260

atcaccatca tccaggatgg agacatcacc tgccctgagg acgcctcggt gctcacctgg 1320

aatgtcacca aggctggcca cgtggcacag gccccatgtc ctgagagcaa gaggggcata 1380

gtgaggaggc tctgtggggc tgacggagtc tgggggccgg tccacagcag ctgcacagat 1440

gcgaggctcc tggccttgtt cactagaacc aagctgctgc aggcaggcca gggcagtcct 1500

gctgaggagg tgccacagat cctggcacag ctgccagggc aggcggcaga ggcaagttca 1560

ccctccgact tactgaccct gctgagcacc atgaaatacg tggccaaggt ggtggcagag 1620

gccagaatac agcttgaccg cagagccctg aagaatctcc tgattgccac agacaaggtc 1680

ctagatatgg acaccaggtc tctgtggacc ctggcccaag cccggaagcc ctgggcaggc 1740

tcgactctcc tgctggctgt ggagaccctg gcatgcagcc tgtgcccaca ggaccacccc 1800

ttcgccttca gcttacccaa tgtgctgctg cagagccagc tgtttggacc cacgtttcct 1860

gctgactaca gcatctcctt ccctactcgg cccccactgc aggctcagat tcccaggcac 1920

tcactggccc cattggtccg taatggaact gaaataagta ttactagcct ggtgctgcga 1980

aaactggacc accttctgcc ctcaaactat ggacaagggc tgggggattc cctctatgcc 2040

actcctggcc tggtccttgt catttccatc atggcaggtg accgggcctt cagccaggga 2100

gaggtcatca tggactttgg gaacacagat ggttcccctc actgtgtctt ctgggatcac 2160

agtctcttcc agggcagggg gggttggtcc aaagaagggt gccaggcaca ggtggccagt 2220

gccagcccca ctgctcagtg cctctgccag cacctcactg ccttctccgt cctcatgtcc 2280

ccacacactg ttccggaaga acccgctctg gcgctgctga ctcaagtggg cttgggagct 2340

tccatactgg cgctgcttgt gtgcctgggt gtgtactggc tggtgtggag agtcgtggtg 2400

cggaacaaga tctcctattt ccgccacgcc gccctgctca acatggtgtt ctgcttgctg 2460

gccgcagaca cttgcttcct gggcgcccca ttcctctctc cagggccccg aagcccgctc 2520

tgccttgctg ccgccttcct ctgtcatttc ctctacctgg ccacctttt ctggatgctg 2580

gcgcaggccc tggtgttggc ccaccagctg ctctttgtct ttcaccagct ggcaaagcac 2640

cgagttctcc ccctcatggt gctcctgggc tacctgtgcc cactggggtt ggcaggtgtc 2700

accctggggc tctacctacc tcaagggcaa tacctgaggg agggggaatg ctggttggat 2760

gggaagggag gggcgttata caccttcgtg gggccagtgc tggccatcat aggcgtgaat 2820

gggctggtac tagccatggc catgctgaag ttgctgagac cttcgctgtc agagggaccc 2880

ccagcagaga agcgccaagc tctgctgggg gtgatcaaag ccctgctcat tcttacaccc 2940

atctttggcc tcacctgggg gctgggcctg gccactctgt tagaggaagt ctccacggtc 3000

cctcattaca tcttcaccat tctcaacacc ctccagggcg tcttcatcct attgtttggt 3060

tgcctcatgg acaggaagat acaagaagct ttgcgcaaac gcttctgccg cgcccaagcc 3120

cccagctcca ccatctccct ggtgagttgc tgccttcaga tcctcagctg tgcatccaag 3180

agcatgtcag aaggcattcc atggccctcc tcagaggaca tgggcacagc cagaagctaa 3240

<210> 52

<211> 321

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 52

Met Ala Met Ala Thr Lys Gly Gly Thr Val Lys Ala Ala Ser Gly Phe
1 5 10 15

Asn Ala Met Glu Asp Ala Gln Thr Leu Arg Lys Ala Met Lys Gly Leu
20 25 30

Gly Thr Asp Glu Asp Ala Ile Ile Ser Val Leu Ala Tyr Arg Asn Thr
35 40 45

Ala Gln Arg Gln Glu Ile Arg Thr Ala Tyr Lys Ser Thr Ile Gly Arg
50 55 60

Asp Leu Ile Asp Asp Leu Lys Ser Glu Leu Ser Gly Asn Phe Glu Gln
65 70 75 80

Val Ile Val Gly Met Met Thr Pro Thr Val Leu Tyr Asp Val Gln Glu
85 90 95

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

Glu Ile Leu Ala Ser Arg Thr Pro Glu Glu Ile Arg Arg Ile Ser Gln
115 120 125

Thr Tyr Gln Gln Gln Tyr Gly Arg Ser Leu Glu Asp Asp Ile Arg Ser
130 135 140

Asp Thr Ser Phe Met Phe Gln Arg Val Leu Val Ser Leu Ser Ala Gly
145 150 155 160

Gly Arg Asp Glu Gly Asn Tyr Leu Asp Asp Ala Leu Val Arg Gln Asp
165 170 175

Ala Gln Asp Leu Tyr Glu Ala Gly Glu Lys Lys Trp Gly Thr Asp Glu
180 185 190

Val Lys Phe Leu Thr Val Leu Cys Ser Arg Asn Arg Asn His Leu Leu
195 200 205

His Val Phe Asp Glu Tyr Lys Arg Ile Ser Gln Lys Asp Ile Glu Gln
210 215 220

Ser Ile Lys Ser Glu Thr Ser Gly Ser Phe Glu Asp Ala Leu Leu Ala
225 230 235 240

Ile Val Lys Cys Met Arg Asn Lys Ser Ala Tyr Phe Ala Glu Lys Leu
245 250 255

Tyr Lys Ser Met Lys Gly Leu Gly Thr Asp Asp Asn Thr Leu Ile Arg
260 265 270

Val Met Val Ser Arg Ala Glu Ile Asp Met Leu Asp Ile Arg Ala His
275 280 285

Phe Lys Arg Leu Tyr Gly Lys Ser Leu Tyr Ser Phe Ile Lys Gly Asp
290 295 300

Thr Ser Gly Asp Tyr Arg Lys Val Leu Leu Val Leu Cys Gly Gly Asp
305 310 315 320

Asp

<210> 53
<211> 963
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 53

atggccatgg caaccaaagg aggtactgtc aaagctgctt caggattcaa tgccatggaa 60
gatgcccaga ccctgaggaa ggccatgaaa gggctcggca ccgatgaaga cgccattatt 120
agcgtccttg cctaccgcaa caccgcccag cgccaggaga tcaggacagc ctacaagagc 180
accatcggca gggacttgat agacgacctg aagtcagaac tgagtggcaa cttcgagcag 240
gtgattgtgg ggatgatgac gcccacggtg ctgtatgacg tgcaagagct gcgaagggcc 300
atgaagggag ccggcactga tgagggctgc ctaattgaga tcctggcctc ccggaccct 360
gaggagatcc ggcgcataag ccaaacctac cagcagcaat atggacggag ccttgaagat 420

gacattcgct ctgacacatc gttcatgttc cagcgagtgc tggtgtctct gtcagctggt 480

gggagggatg aaggaaatta tctggacgat gctctcgtga gacaggatgc ccaggacctg 540

tatgaggctg gagagaagaa atgggggaca gatgaggtga aatttctaac tgttctctgt 600

tcccggaacc gaaatcacct gttgcatgtg tttgatgaat acaaaaggat atcacagaag 660

gatattgaac agagtattaa atctgaaaca tctggtagct ttgaagatgc tctgctggct 720

atagtaaagt gcatgaggaa caaatctgca tattttgctg aaaagctcta taaatcgatg 780

aagggcttgg gcaccgatga taacaccctc atcagagtga tggtttctcg agcagaaatt 840

gacatgttgg atatccgggc acacttcaag agactctatg gaaagtctct gtactcgttc 900

atcaagggtg acacatctgg agactacagg aaagtactgc ttgttctctg tggaggagat 960

gat 963

<210> 54

<211> 318

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 54

Ala Thr Lys Gly Gly Thr Val Lys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ala Met
1 5 10 15

Glu Asp Ala Gln Thr Leu Arg Lys Ala Met Lys Gly Leu Gly Thr Asp
20 25 30

Glu Asp Ala Ile Ile Ser Val Leu Ala Tyr Arg Asn Thr Ala Gln Arg
35 40 45

Gln Glu Ile Arg Thr Ala Tyr Lys Ser Thr Ile Gly Arg Asp Leu Ile
50 55 60

Asp Asp Leu Lys Ser Glu Leu Ser Gly Asn Phe Glu Gln Val Ile Val
65 70 75 80

Gly Met Met Thr Pro Thr Val Leu Tyr Asp Val Gln Glu Leu Arg Arg
85 90 95

Ala Met Lys Gly Ala Gly Thr Asp Glu Gly Cys Leu Ile Glu Ile Leu
100 105 110

Ala Ser Arg Thr Pro Glu Glu Ile Arg Arg Ile Ser Gln Thr Tyr Gln
115 120 125

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

130 135 140

Phe Met Phe Gln Arg Val Leu Val Ser Leu Ser Ala Gly Gly Arg Asp
145 150 155 160
Glu Gly Asn Tyr Leu Asp Asp Ala Leu Val Arg Gln Asp Ala Gln Asp
165 170 175
Leu Tyr Glu Ala Gly Glu Lys Lys Trp Gly Thr Asp Glu Val Lys Phe
180 185 190
Leu Thr Val Leu Cys Ser Arg Asn Arg Asn His Leu Leu His Val Phe
195 200 205
Asp Glu Tyr Lys Arg Ile Ser Gln Lys Asp Ile Glu Gln Ser Ile Lys
210 215 220
Ser Glu Thr Ser Gly Ser Phe Glu Asp Ala Leu Leu Ala Ile Val Lys
225 230 235 240
Cys Met Arg Asn Lys Ser Ala Tyr Phe Ala Glu Lys Leu Tyr Lys Ser
245 250 255
Met Lys Gly Leu Gly Thr Asp Asp Asn Thr Leu Ile Arg Val Met Val
260 265 270
Ser Arg Ala Glu Ile Asp Met Leu Asp Ile Arg Ala His Phe Lys Arg
275 280 285
Leu Tyr Gly Lys Ser Leu Tyr Ser Phe Ile Lys Gly Asp Thr Ser Gly
290 295 300
Asp Tyr Arg Lys Val Leu Leu Val Leu Cys Gly Gly Asp Asp
305 310 315

<210> 55
<211> 966
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 55

atggccatgg caaccaaagg aggtactgtc aaagctgctt caggattcaa tgccatggaa 60
gatgcccaga ccctgaggaa ggccatgaaa gggctcggca ccgatgaaga cgccattatt 120
agcgtccttg cctaccgcaa caccgcccag cgccaggaga tcaggacagc ctacaagagc 180
accatcggca gggacttgat agacgacctg aagtcagaac tgagtggcaa cttcgagcag 240

gtgattgtgg ggatgatgac gcccacggtg ctgtatgacg tgcaagagct gcgaagggcc 300

atgaagggag ccggcactga tgagggctgc ctaattgaga tcctggcctc ccggacccct 360

gaggagatcc ggcgcataag ccaaacctac cagcagcaat atggacggag ccttgaagat 420

gacattcgct ctgacacatc gttcatgttc cagcgagtgc tggtgtctct gtcagctggt 480

gggagggatg aaggaaatta tctggacgat gctctcgtga gacaggatgc ccaggacctg 540

tatgaggctg gagagaagaa atgggggaca gatgaggtga aatttctaac tgttctctgt 600

tcccggaacc gaaatcacct gttgcatgtg tttgatgaat acaaaaggat atcacagaag 660

gatattgaac agagtattaa atctgaaaca tctggtagct ttgaagatgc tctgctggct 720

atagtaaagt gcatgaggaa caaatctgca tattttgctg aaaagctcta taaatcgatg 780

aagggcttgg gcaccgatga taacaccctc atcagagtga tggtttctcg agcagaaatt 840

gacatgttgg atatccgggc acacttcaag agactctatg gaaagtctct gtactcgttc 900

atcaagggtg acacatctgg agactacagg aaagtactgc ttgttctctg tggaggagat 960

gattaa 966

<210> 56

<211> 1318

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 56

Met Leu Arg Thr Ser Gly Leu Ala Leu Leu Ala Leu Val Ser Ala Val
1 5 10 15

Gly Pro Ser Gln Ala Ser Gly Phe Thr Glu Lys Gly Leu Ser Leu Leu
20 25 30

Gly Tyr Gln Leu Cys Ser His Arg Val Thr His Thr Val Gln Lys Val
35 40 45

Glu Ala Val Gln Thr Ser Tyr Thr Ser Tyr Val Ser Cys Gly Gly Trp
50 55 60

Ile Pro Trp Arg Arg Cys Pro Lys Met Val Tyr Arg Thr Gln Tyr Leu
65 70 75 80

Val Val Glu Val Pro Glu Ser Arg Asn Val Thr Asp Cys Cys Glu Gly
85 90 95

Tyr Glu Gln Leu Gly Leu Tyr Cys Val Leu Pro Leu Asn Gln Ser Gly
100 105 110

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

Glu Ala Gly Val Leu Tyr Arg Val Lys Thr Ser Tyr Gln Gly Cys Gly
370 375 380
Ala Asp Val Ser Thr Thr Leu Thr Ile Lys Thr Asn Ala Gln Val Phe
385 390 395 400
Glu Val Thr Ile Lys Ile Val Asn His Asn Leu Thr Glu Lys Leu Leu
405 410 415
Asn Arg Ser Ser Val Glu Tyr Gln Asp Phe Ser Arg Gln Leu Leu His
420 425 430
Glu Val Glu Ser Ser Phe Pro Pro Val Val Ser Asp Leu Tyr Arg Ser
435 440 445
Gly Lys Leu Arg Met Gln Ile Val Ser Leu Gln Ala Gly Ser Val Val
450 455 460
Val Arg Leu Lys Leu Thr Val Gln Asp Pro Gly Phe Pro Met Gly Ile
465 470 475 480
Ser Thr Leu Ala Pro Ile Leu Gln Pro Leu Leu Ala Ser Thr Val Phe
485 490 495
Gln Ile Asp Arg Gln Gly Thr Arg Val Gln Asp Trp Asp Glu Cys Val
500 505 510
Asp Ser Ala Glu His Asp Cys Ser Pro Ala Ala Trp Cys Ile Asn Leu
515 520 525
Glu Gly Ser Tyr Thr Cys Gln Cys Arg Thr Thr Arg Asp Ala Thr Pro
530 535 540
Ser Arg Ala Gly Arg Ala Cys Glu Gly Asp Leu Val Ser Pro Met Gly
545 550 555 560
Gly Gly Leu Ser Ala Ala Thr Gly Val Thr Val Pro Gly Leu Gly Thr
565 570 575
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Leu Glu Asn Phe Thr Leu Ser Pro Ser Pro
580 585 590
Gly Tyr Pro Gln Gly Thr Pro Ala Ala Gly Gln Ala Trp Thr Pro Glu
595 600 605
Pro Ser Pro Arg Arg Gly Gly Ser Asn Val Val Gly Tyr Asp Arg Asn
610 615 620

Asn Thr Gly Lys Gly Val Glu Gln Glu Leu Gln Gly Asn Ser Ile Met
625 630 635 640

Glu Pro Pro Ser Trp Pro Ser Pro Thr Glu Asp Pro Thr Gly His Phe
645 650 655

Leu Trp His Ala Thr Arg Ser Thr Arg Glu Thr Leu Leu Asn Pro Thr
660 665 670

Trp Leu Arg Asn Glu Asp Ser Gly Pro Ser Gly Ser Val Asp Leu Pro
675 680 685

Leu Thr Ser Thr Leu Thr Ala Leu Lys Thr Pro Ala Cys Val Pro Val
690 695 700

Ser Ile Gly Arg Ile Met Val Ser Asn Val Thr Ser Thr Gly Phe His
705 710 715 720

Leu Ala Trp Glu Ala Asp Leu Ala Met Asp Ser Thr Phe Gln Leu Thr
725 730 735

Leu Thr Ser Met Trp Ser Pro Ala Val Val Leu Glu Thr Trp Asn Thr
740 745 750

Ser Val Thr Leu Ser Gly Leu Glu Pro Gly Val Leu His Leu Val Glu
755 760 765

Ile Met Ala Lys Ala Cys Gly Lys Glu Gly Ala Arg Ala His Leu Lys
770 775 780

Val Arg Thr Ala Ala Arg Lys Leu Ile Gly Lys Val Arg Ile Lys Asn
785 790 795 800

Val Arg Tyr Ser Glu Ser Phe Arg Asn Ala Ser Ser Gln Glu Tyr Arg
805 810 815

Asp Phe Leu Glu Leu Phe Phe Arg Met Val Arg Gly Ser Leu Pro Ala
820 825 830

Thr Met Cys Gln His Met Asp Ala Gly Gly Val Arg Met Glu Val Val
835 840 845

Ser Val Thr Asn Gly Ser Ile Val Val Glu Phe His Leu Leu Ile Ile
850 855 860

Ala Asp Val Asp Val Gln Glu Val Ser Ala Ala Phe Leu Thr Ala Phe
865 870 875 880

Gln Thr Val Pro Leu Leu Glu Val Ile Arg Gly Asp Thr Phe Ile Gln
885 890 895

Asp Tyr Asp Glu Cys Glu Arg Lys Glu Asp Asp Cys Val Pro Gly Thr
900 905 910

Ser Cys Arg Asn Thr Leu Gly Ser Phe Thr Cys Ser Cys Glu Gly Gly
915 920 925

Ala Pro Asp Phe Pro Val Glu Tyr Ser Glu Arg Pro Cys Glu Gly Asp
930 935 940

Ser Pro Gly Asn Glu Thr Trp Ala Thr Ser Pro Glu Arg Pro Leu Thr
945 950 955 960

Thr Ala Gly Thr Lys Ala Ala Phe Val Gln Gly Thr Ser Pro Thr Pro
965 970 975

Gln Gly Leu Pro Gln Arg Leu Asn Leu Thr Gly Ala Val Arg Val Leu
980 985 990

Cys Glu Ile Glu Lys Val Val Val Ala Ile Gln Lys Arg Phe Leu Gln
995 1000 1005

Gln Glu Ser Ile Pro Glu Ser Ser Leu Tyr Leu Ser His Pro Ser
1010 1015 1020

Cys Asn Val Ser His Ser Asn Gly Thr His Val Leu Leu Glu Ala
1025 1030 1035

Gly Trp Ser Glu Cys Gly Thr Leu Met Gln Ser Asn Met Thr Asn
1040 1045 1050

Thr Val Val Arg Thr Thr Leu Arg Asn Asp Leu Ser Gln Glu Gly
1055 1060 1065

Ile Ile His His Leu Lys Ile Leu Ser Pro Ile Tyr Cys Ala Phe
1070 1075 1080

Gln Asn Asp Leu Leu Thr Ser Ser Gly Phe Thr Leu Glu Trp Gly
1085 1090 1095

Val Tyr Thr Ile Ile Glu Asp Leu His Gly Ala Gly Asn Phe Val
1100 1105 1110

Thr Glu Met Gln Leu Phe Ile Gly Asp Ser Pro Ile Pro Gln Asn
1115 1120 1125

Tyr Ser Val Ser Ala Ser Asp Asp Val Arg Ile Glu Val Gly Leu
1130 1135 1140
Tyr Arg Gln Lys Ser Asn Leu Lys Val Val Leu Thr Glu Cys Trp
1145 1150 1155
Ala Thr Pro Ser Ser Asn Ala Arg Asp Pro Ile Thr Phe Ser Phe
1160 1165 1170
Ile Asn Asn Ser Cys Pro Val Pro Asn Thr Tyr Thr Asn Val Ile
1175 1180 1185
Glu Asn Gly Asn Ser Asn Lys Ala Gln Phe Lys Leu Arg Ile Phe
1190 1195 1200
Ser Phe Ile Asn Asp Ser Ile Val Tyr Leu His Cys Lys Leu Arg
1205 1210 1215
Val Cys Met Glu Ser Pro Gly Ala Thr Cys Lys Ile Asn Cys Asn
1220 1225 1230
Asn Phe Arg Leu Leu Gln Asn Ser Glu Thr Ser Ala Thr His Gln
1235 1240 1245
Met Ser Trp Gly Pro Leu Ile Arg Ser Glu Gly Glu Pro Pro His
1250 1255 1260
Ala Glu Ala Gly Leu Gly Ala Gly Tyr Val Val Leu Ile Val Val
1265 1270 1275
Ala Ile Phe Val Leu Val Ala Gly Thr Ala Thr Leu Leu Ile Val
1280 1285 1290
Arg Tyr Gln Arg Met Asn Gly Arg Tyr Asn Phe Lys Ile Gln Ser
1295 1300 1305
Asn Asn Phe Ser Tyr Gln Val Phe Tyr Glu
1310 1315

<210> 57
<211> 3957
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 57

atgctcagga cctcggggct ggcactgctg gctctggtca gtgctgtggg cccaagccag 60

gccagcggct tcacagaaaa aggcctctcc ctgttgggct accagctatg cagccaccgt 120

gtgacccaca ctgtacagaa ggtggaggcc gtgcagacgt cctacacgtc ctatgtgtcc 180

tgcggcggct ggatcccctg gaggcggtgc cctaagatgg tttaccggac acagtacctg 240

gtagtggagg tccccgagtc caggaacgtg actgactgct gtgagggcta tgaacagctc 300

ggcctctact gtgtcttgcc cctgaatcag tccgggcagt tcacgtcaag acccggggcc 360

tgccccgcag aggggcctga accatccacc tccccctgca gcttggacat cgactgtcct 420

ggacttgaga agtgctgccc ctggtcaggg gggcgctact gcatggcccc tgcaccccaa 480

gctccagaga gggaccctgt gggctcctgg tacaacgtca ccatactggt gaaaatggac 540

ttcaaggaac tccagcaagt ggaccccagg ctcctgaacc acatgcgcct tctgcattcc 600

ttggtcacca gcgccctgca accaatggcc tccaccgtcc accacctgca ctcagccccc 660

gggaacgcct ccaccacagt gtcgcggctg ctactgggcc tgccacggcc actgcctgtg 720

gctgacgtct ccaccctgct gggtgacatt gcgaagcgtg tctatgaagt gatcagcgtc 780

caggtgcaag atgtcaatga gtgtttctat gaggagctca atgcctgctc tggaagggaa 840

ctgtgcgcaa acctggaggg ctcgtactgg tgcgtctgtc accaggaagc tccagcgacg 900

tctccacgga agctgaacct ggagtgggaa gattgtcctc cagtcagtga ctacgtggtc 960

ctcaacgtca ccagtgacag ttttcaagta tcctggcgtt taaattctac acagaaccac 1020

actttccatg tccgggttta ccggggtatg gagttgctca ggagcgccag gacacagagc 1080

caggcactgg cagtggctgg gctggaggct ggagtgctgt acagggtgaa gaccagctac 1140

caggggtgcg gggccgacgt ctccaccacg ctgaccatca aaaccaatgc ccaggtattt 1200

gaagtcacaa taaagattgt aaaccacaac ctgacggaga agttactcaa ccgcagcagc 1260

gtggagtacc aggacttttc tagacaactg cttcacgagg tcgagagctc cttcccacca 1320

gtggtgtctg acttgtaccg aagtgggaag ctgagaatgc agatcgtgtc tctccaggcg 1380

ggaagtgtgg tcgtgaggct caagctcacc gtgcaggacc ccgggtttcc catgggcatc 1440

tccacgctgg cccccatact ccagcccctg ttggcaagca cagtgttcca gattgaccgg 1500

caggggacac gcgtgcaaga ctgggacgag tgtgtggaca gcgcggaaca cgactgctca 1560

ccggctgcct ggtgcatcaa cctggagggc tcctacacct gccagtgccg taccaccagg 1620

gacgccaccc cctcccgcgc aggccgggcc tgtgagggtg acctggtgag ccccacgggc 1680

ggtggactgt ctgcggcaac aggggtaacg gtcccaggtc ttggcacggg aacagcagcc 1740

ctcggcctag agaacttcac cttgtcaccc agtcctgggt accctcaggg caccccggca 1800

gcaggccagg cctggacccc agagccctca cccagaagag ggggcagcaa tgtggtcggg 1860

tatgacagga acaacacagg aaaaggcgtg gagcaggagc tacagggaaa ctccaccatg 1920

gagccaccct cctggccttc ccctactgag gaccccaccg gccacttcct gtggcatgcc 1980

acccgttcca cccgggaaac acttctgaat cccacgtggc tgcgaaatga ggacagtgga 2040

ccctccggtt ctgtagacct gccattgacc tccaccctca cagctctgaa gacccccgcc 2100

tgtgttcctg tctccattgg gaggatcatg gtctccaatg tgaccagcac cggcttccac 2160

ctggcatggg aggcggatct tgctatggac tccaccttcc agctcactct gacttccatg 2220

tggagccctg ctgtggtcct agagacctgg aacacgagtg tgacactgtc ggggctggag 2280

cctggggtct tgcacctggt tgagatcatg gccaaagcat gtgggaaaga aggtgccaga 2340

gctcatctga aagtgaggac agcagcccgg aagctcattg gaaaggtcag aatcaaaaat 2400

gtcaggtact cagaatcctt tcgcaacgca agcagccagg agtatcgaga tttcctagaa 2460

ctattcttca ggatggtgcg gggctccctg ccagccacca tgtgtcagca catggacgct 2520

ggtggggtca ggatggaagt cgtcagcgtc accaacggca gcatcgtggt ggagtttcac 2580

ttgctgataa tcgcagatgt ggatgtccag gaggtgtcag ctgcatttct caccgccttc 2640

cagaccgtgc ctctgctgga ggtgatcaga ggcgacacct tcatacagga ttacgatgag 2700

tgtgaaagga aggaggacga ctgtgtgccg gggacatcct gtcgaaacac cctcgggtct 2760

ttcacttgta gctgcgaggg aggagccccc gacttccctg tggaatattc tgagagaccc 2820

tgtgaaggtg actctcctgg caatgaaacc tgggccacca gcccagagag gcctctcacc 2880

acagcaggga ccaaggctgc ctttgtgcaa ggcaccagcc ccacccccca aggcctgccc 2940

cagcggctga acctgaccgg agcagtcagg gtgctctgtg agatcgagaa ggtggttgtc 3000

gccatccaga agcgcttcct gcagcaggaa tccatccccg agtcctcgtt gtacctcagc 3060

cacccctcct gcaacgtgag ccacagcaat ggcacacacg tgctcctgga ggccggctgg 3120

agcgagtgtg ggaccctcat gcagagcaac atgacgaaca ccgtggtgag gaccacgctg 3180

aggaacgacc tgtcccagga gggcatcatc caccacctga agatcctgag ccccatctac 3240

tgcgccttcc agaatgacct gctgacatcc tccggcttca ccctggagtg gggggtttac 3300

accatcatcg aggacctcca cggcgctggg aattttgtta ccgaaatgca gttgtttatc 3360

ggagactctc ccatacctca gaattatagc gtgtctgcca gtgacgatgt caggatcgaa 3420

gtggggctct acaggcagaa aagcaacctc aaggtggtcc tgacggagtg ctgggcaacc 3480

ccgtctagca acgcccggga ccccatcacc ttcagcttca ttaacaacag ctgccccgtg 3540

cccaacacat acaccaacgt gattgagaac ggcaactcca ataaggccca gttcaagctg 3600

aggatctttt cctttatcaa cgactccatc gtctacctgc actgcaaact ccgcgtctgc 3660

atggaatccc ccggagccac gtgcaaaatc aattgcaata actttcggtt gctgcaaaat 3720

agtgaaacct ctgccacaca ccagatgtcc tggggacccc tcatccggtc tgaaggtgag 3780

cctccacatg cagaagcagg cctgggtgcc ggttatgtgg tccttattgt ggtggccatc 3840

ttcgtgctgg tggcgggaac agccaccctt ctgatcgtgc gctaccagag aatgaatggg 3900

agatacaact ttaaaatcca gtcccacaac ttcagctacc aggtgttcta cgaatag 3957

<210> 58

<211> 1446

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

Met Leu Arg Thr Ser Gly Leu Ala Leu Leu Ala Leu Val Ser Ala Val
1 5 10 15

Gly Pro Ser Gln Ala Ser Gly Phe Thr Glu Lys Gly Leu Ser Leu Leu
20 25 30

Gly Tyr Gln Leu Cys Ser His Arg Val Thr His Thr Val Gln Lys Val
35 40 45

Glu Ala Val Gln Thr Ser Tyr Thr Ser Tyr Val Ser Cys Gly Gly Trp
50 55 60

Ile Pro Trp Arg Arg Cys Pro Lys Met Val Tyr Arg Thr Gln Tyr Leu
65 70 75 80

Val Val Glu Val Pro Glu Ser Arg Asn Val Thr Asp Cys Cys Glu Gly
85 90 95

Tyr Glu Gln Leu Gly Leu Tyr Cys Val Leu Pro Leu Asn Gln Ser Gly
100 105 110

Gln Phe Thr Ser Arg Pro Gly Ala Cys Pro Ala Glu Gly Pro Glu Pro
115 120 125

Ser Thr Ser Pro Cys Ser Leu Asp Ile Asp Cys Pro Gly Leu Glu Lys
130 135 140

Cys Cys Pro Trp Ser Gly Gly Arg Tyr Cys Met Ala Pro Ala Pro Gln
145 150 155 160

Ala Pro Glu Arg Asp Pro Val Gly Ser Trp Tyr Asn Val Thr Ile Leu
165 170 175

Val Lys Met Asp Phe Lys Glu Leu Gln Gln Val Asp Pro Arg Leu Leu
180 185 190

Asn His Met Arg Leu Leu His Ser Leu Val Thr Ser Ala Leu Gln Pro
195 200 205

Met Ala Ser Thr Val His His Leu His Ser Ala Pro Gly Asn Ala Ser
210 215 220
Thr Thr Val Ser Arg Leu Leu Leu Gly Leu Pro Arg Pro Leu Pro Val
225 230 235 240
Ala Asp Val Ser Thr Leu Leu Gly Asp Ile Ala Lys Arg Val Tyr Glu
245 250 255
Val Ile Ser Val Gln Val Gln Asp Val Asn Glu Cys Phe Tyr Glu Glu
260 265 270
Leu Asn Ala Cys Ser Gly Arg Glu Leu Cys Ala Asn Leu Glu Gly Ser
275 280 285
Tyr Trp Cys Val Cys His Gln Glu Ala Pro Ala Thr Ser Pro Arg Lys
290 295 300
Leu Asn Leu Glu Trp Glu Asp Cys Pro Pro Val Ser Asp Tyr Val Val
305 310 315 320
Leu Asn Val Thr Ser Asp Ser Phe Gln Val Ser Trp Arg Leu Asn Ser
325 330 335
Thr Gln Asn His Thr Phe His Val Arg Val Tyr Arg Gly Met Glu Leu
340 345 350
Leu Arg Ser Ala Arg Thr Gln Ser Gln Ala Leu Ala Val Ala Gly Leu
355 360 365
Glu Ala Gly Val Leu Tyr Arg Val Lys Thr Ser Tyr Gln Gly Cys Gly
370 375 380
Ala Asp Val Ser Thr Thr Leu Thr Ile Lys Thr Asn Ala Gln Val Phe
385 390 395 400
Glu Val Thr Ile Lys Ile Val Asn His Asn Leu Thr Glu Lys Leu Leu
405 410 415
Asn Arg Ser Ser Val Glu Tyr Gln Asp Phe Ser Arg Gln Leu Leu His
420 425 430
Glu Val Glu Ser Ser Phe Pro Pro Val Val Ser Asp Leu Tyr Arg Ser
435 440 445
Gly Lys Leu Arg Met Gln Ile Val Ser Leu Gln Ala Gly Ser Val Val
450 455 460

Val Arg Leu Lys Leu Thr Val Gln Asp Pro Gly Phe Pro Met Gly Ile
465 470 475 480
Ser Thr Leu Ala Pro Ile Leu Gln Pro Leu Leu Ala Ser Thr Val Phe
485 490 495
Gln Ile Asp Arg Gln Gly Thr Arg Val Gln Asp Trp Asp Glu Cys Val
500 505 510
Asp Ser Ala Glu His Asp Cys Ser Pro Ala Ala Trp Cys Ile Asn Leu
515 520 525
Glu Gly Ser Tyr Thr Cys Gln Cys Arg Thr Thr Arg Asp Ala Thr Pro
530 535 540
Ser Arg Ala Gly Arg Ala Cys Glu Gly Asp Leu Val Ser Pro Met Gly
545 550 555 560
Gly Gly Leu Ser Ala Ala Thr Gly Val Thr Val Pro Gly Leu Gly Thr
565 570 575
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Leu Glu Asn Phe Thr Leu Ser Pro Ser Pro
580 585 590
Gly Tyr Pro Gln Gly Thr Pro Ala Ala Gly Gln Ala Trp Thr Pro Glu
595 600 605
Pro Ser Pro Arg Arg Gly Gly Ser Asn Val Val Gly Tyr Asp Arg Asn
610 615 620
Asn Thr Gly Lys Gly Val Glu Gln Glu Val Pro Ser Thr Ala Pro Gly
625 630 635 640
Leu Gly Met Asp Gln Gly Ser Pro Ser Gln Val Asn Pro Ser Gln Gly
645 650 655
Ser Pro Ser Gln Gly Ser Leu Arg Gln Glu Ser Thr Ser Gln Ala Ser
660 665 670
Pro Ser Gln Arg Ser Thr Ser Gln Gly Ser Pro Ser Gln Val Asn Pro
675 680 685
Ser Gln Gly Ser Thr Ser His Ala Asn Ser Ser Gln Gly Ser Pro Ser
690 695 700
Gln Gly Ser Pro Ser Gln Glu Ser Pro Ser Gln Gly Ser Thr Ser Gln
705 710 715 720

Ala Ser Pro Ser His Arg Asn Thr Ile Gly Val Ile Gly Thr Thr Ser
725 730 735
Ser Pro Lys Ala Thr Gly Ser Thr His Ser Phe Pro Pro Gly Ala Thr
740 745 750
Asp Gly Pro Leu Ala Leu Pro Gly Gln Leu Gln Gly Asn Ser Ile Met
755 760 765
Glu Pro Pro Ser Trp Pro Ser Pro Thr Glu Asp Pro Thr Gly His Phe
770 775 780
Leu Trp His Ala Thr Arg Ser Thr Arg Glu Thr Leu Leu Asn Pro Thr
785 790 795 800
Trp Leu Arg Asn Glu Asp Ser Gly Pro Ser Gly Ser Val Asp Leu Pro
805 810 815
Leu Thr Ser Thr Leu Thr Ala Leu Lys Thr Pro Ala Cys Val Pro Val
820 825 830
Ser Ile Gly Arg Ile Met Val Ser Asn Val Thr Ser Thr Gly Phe His
835 840 845
Leu Ala Trp Glu Ala Asp Leu Ala Met Asp Ser Thr Phe Gln Leu Thr
850 855 860
Leu Thr Ser Met Trp Ser Pro Ala Val Val Leu Glu Thr Trp Asn Thr
865 870 875 880
Ser Val Thr Leu Ser Gly Leu Glu Pro Gly Val Leu His Leu Val Glu
885 890 895
Ile Met Ala Lys Ala Cys Gly Lys Glu Gly Ala Arg Ala His Leu Lys
900 905 910
Val Arg Thr Ala Ala Arg Lys Leu Ile Gly Lys Val Arg Ile Lys Asn
915 920 925
Val Arg Tyr Ser Glu Ser Phe Arg Asn Ala Ser Ser Gln Glu Tyr Arg
930 935 940
Asp Phe Leu Glu Leu Phe Phe Arg Met Val Arg Gly Ser Leu Pro Ala
945 950 955 960
Thr Met Cys Gln His Met Asp Ala Gly Gly Val Arg Met Glu Val Val
965 970 975

Ser Val Thr Asn Gly Ser Ile Val Val Glu Phe His Leu Leu Ile Ile
980 985 990

Ala Asp Val Asp Val Gln Glu Val Ser Ala Ala Phe Leu Thr Ala Phe
995 1000 1005

Gln Thr Val Pro Leu Leu Glu Val Ile Arg Gly Asp Thr Phe Ile
1010 1015 1020

Gln Asp Tyr Asp Glu Cys Glu Arg Lys Glu Asp Asp Cys Val Pro
1025 1030 1035

Gly Thr Ser Cys Arg Asn Thr Leu Gly Ser Phe Thr Cys Ser Cys
1040 1045 1050

Glu Gly Gly Ala Pro Asp Phe Pro Val Glu Tyr Ser Glu Arg Pro
1055 1060 1065

Cys Glu Gly Asp Ser Pro Gly Asn Glu Thr Trp Ala Thr Ser Pro
1070 1075 1080

Glu Arg Pro Leu Thr Thr Ala Gly Thr Lys Ala Ala Phe Val Gln
1085 1090 1095

Gly Thr Ser Pro Thr Pro Gln Gly Leu Pro Gln Arg Leu Asn Leu
1100 1105 1110

Thr Gly Ala Val Arg Val Leu Cys Glu Ile Glu Lys Val Val Val
1115 1120 1125

Ala Ile Gln Lys Arg Phe Leu Gln Gln Glu Ser Ile Pro Glu Ser
1130 1135 1140

Ser Leu Tyr Leu Ser His Pro Ser Cys Asn Val Ser His Ser Asn
1145 1150 1155

Gly Thr His Val Leu Leu Glu Ala Gly Trp Ser Glu Cys Gly Thr
1160 1165 1170

Leu Met Gln Ser Asn Met Thr Asn Thr Val Val Arg Thr Thr Leu
1175 1180 1185

Arg Asn Asp Leu Ser Gln Glu Gly Ile Ile His His Leu Lys Ile
1190 1195 1200

Leu Ser Pro Ile Tyr Cys Ala Phe Gln Asn Asp Leu Leu Thr Ser
1205 1210 1215

Ser Gly Phe Thr Leu Glu Trp Gly Val Tyr Thr Ile Ile Glu Asp
1220 1225 1230
Leu His Gly Ala Gly Asn Phe Val Thr Glu Met Gln Leu Phe Ile
1235 1240 1245
Gly Asp Ser Pro Ile Pro Gln Asn Tyr Ser Val Ser Ala Ser Asp
1250 1255 1260
Asp Val Arg Ile Glu Val Gly Leu Tyr Arg Gln Lys Ser Asn Leu
1265 1270 1275
Lys Val Val Leu Thr Glu Cys Trp Ala Thr Pro Ser Ser Asn Ala
1280 1285 1290
Arg Asp Pro Ile Thr Phe Ser Phe Ile Asn Asn Ser Cys Pro Val
1295 1300 1305
Pro Asn Thr Tyr Thr Asn Val Ile Glu Asn Gly Asn Ser Asn Lys
1310 1315 1320
Ala Gln Phe Lys Leu Arg Ile Phe Ser Phe Ile Asn Asp Ser Ile
1325 1330 1335
Val Tyr Leu His Cys Lys Leu Arg Val Cys Met Glu Ser Pro Gly
1340 1345 1350
Ala Thr Cys Lys Ile Asn Cys Asn Asn Phe Arg Leu Leu Gln Asn
1355 1360 1365
Ser Glu Thr Ser Ala Thr His Gln Met Ser Trp Gly Pro Leu Ile
1370 1375 1380
Arg Ser Glu Gly Glu Pro Pro His Ala Glu Ala Gly Leu Gly Ala
1385 1390 1395
Gly Tyr Val Val Leu Ile Val Val Ala Ile Phe Val Leu Val Ala
1400 1405 1410
Gly Thr Ala Thr Leu Leu Ile Val Arg Tyr Gln Arg Met Asn Gly
1415 1420 1425
Arg Tyr Asn Phe Lys Ile Gln Ser Asn Asn Phe Ser Tyr Gln Val
1430 1435 1440
Phe Tyr Glu
1445

<210> 59

<211> 1246

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 59

Met Val Tyr Arg Thr Gln Tyr Leu Val Val Glu Val Pro Glu Ser Arg
1 5 10 15

Asn Val Thr Asp Cys Cys Glu Gly Tyr Glu Gln Leu Gly Leu Tyr Cys
20 25 30

Val Leu Pro Leu Asn Gln Ser Gly Gln Phe Thr Ser Arg Pro Gly Ala
35 40 45

Cys Pro Ala Glu Gly Pro Glu Pro Ser Thr Ser Pro Cys Ser Leu Asp
50 55 60

Ile Asp Cys Pro Gly Leu Glu Lys Cys Cys Pro Trp Ser Gly Gly Arg
65 70 75 80

Tyr Cys Met Ala Pro Ala Pro Gln Ala Pro Glu Arg Asp Pro Val Gly
85 90 95

Ser Trp Tyr Asn Val Thr Ile Leu Val Lys Met Asp Phe Lys Glu Leu
100 105 110

Gln Gln Val Asp Pro Arg Leu Leu Asn His Met Arg Leu Leu His Ser
115 120 125

Leu Val Thr Ser Ala Leu Gln Pro Met Ala Ser Thr Val His His Leu
130 135 140

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

Gly Leu Pro Arg Pro Leu Pro Val Ala Asp Val Ser Thr Leu Leu Gly
165 170 175

Asp Ile Ala Lys Arg Val Tyr Glu Val Ile Ser Val Gln Val Gln Asp
180 185 190

Val Asn Glu Cys Phe Tyr Glu Glu Leu Asn Ala Cys Ser Gly Arg Glu
195 200 205

Leu Cys Ala Asn Leu Glu Gly Ser Tyr Trp Cys Val Cys His Gln Glu

210 215 220

Ala Pro Ala Thr Ser Pro Arg Lys Leu Asn Leu Glu Trp Glu Asp Cys

225 230 235 240

Pro Pro Val Ser Asp Tyr Val Val Leu Asn Val Thr Ser Asp Ser Phe

245 250 255

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

260 265 270

Arg Val Tyr Arg Gly Met Glu Leu Leu Arg Ser Ala Arg Thr Gln Ser

275 280 285

Gln Ala Leu Ala Val Ala Gly Leu Glu Ala Gly Val Leu Tyr Arg Val

290 295 300

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

305 310 315 320

Ile Lys Thr Asn Ala Gln Val Phe Glu Val Thr Ile Lys Ile Val Asn

325 330 335

His Asn Leu Thr Glu Lys Leu Leu Asn Arg Ser Ser Val Glu Tyr Gln

340 345 350

Asp Phe Ser Arg Gln Leu Leu His Glu Val Glu Ser Ser Phe Pro Pro

355 360 365

Val Val Ser Asp Leu Tyr Arg Ser Gly Lys Leu Arg Met Gln Ile Val

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Val Gln Asp Trp Asp Glu Cys Val Asp Ser Ala Glu His Asp Cys Ser

435 440 445

Pro Ala Ala Trp Cys Ile Asn Leu Glu Gly Ser Tyr Thr Cys Gln Cys

450 455 460

Arg Thr Thr Arg Asp Ala Thr Pro Ser Arg Ala Gly Arg Ala Cys Glu

465 470 475 480

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

485 490 495

Val Thr Val Pro Gly Leu Gly Thr Gly Thr Ala Ala Leu Gly Leu Glu

500 505 510

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

515 520 525

Ala Gly Gln Ala Trp Thr Pro Glu Pro Ser Pro Arg Arg Gly Gly Ser

530 535 540

Asn Val Val Gly Tyr Asp Arg Asn Asn Thr Gly Lys Gly Val Glu Gln

545 550 555 560

Glu Leu Gln Gly Asn Ser Ile Met Glu Pro Pro Ser Trp Pro Ser Pro

565 570 575

Thr Glu Asp Pro Thr Gly His Phe Leu Trp His Ala Thr Arg Ser Thr

580 585 590

Arg Glu Thr Leu Leu Asn Pro Thr Trp Leu Arg Asn Glu Asp Ser Gly

595 600 605

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

610 615 620

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

625 630 635 640

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

645 650 655

Met Asp Ser Thr Phe Gln Leu Thr Leu Thr Ser Met Trp Ser Pro Ala

660 665 670

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

675 680 685

Pro Gly Val Leu His Leu Val Glu Ile Met Ala Lys Ala Cys Gly Lys

690 695 700

Glu Gly Ala Arg Ala His Leu Lys Val Arg Thr Ala Ala Arg Lys Leu

705 710 715 720

Ile Gly Lys Val Arg Ile Lys Asn Val Arg Tyr Ser Glu Ser Phe Arg

725 730 735

Asn Ala Ser Ser Gln Glu Tyr Arg Asp Phe Leu Glu Leu Phe Phe Arg

740 745 750

Met Val Arg Gly Ser Leu Pro Ala Thr Met Cys Gln His Met Asp Ala

755 760 765

Gly Gly Val Arg Met Glu Val Val Ser Val Thr Asn Gly Ser Ile Val

770 775 780

Val Glu Phe His Leu Leu Ile Ile Ala Asp Val Asp Val Gln Glu Val

785 790 795 800

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

805 810 815

Ile Arg Gly Asp Thr Phe Ile Gln Asp Tyr Asp Glu Cys Glu Arg Lys

820 825 830

Glu Asp Asp Cys Val Pro Gly Thr Ser Cys Arg Asn Thr Leu Gly Ser

835 840 845

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

850 855 860

Ser Glu Arg Pro Cys Glu Gly Asp Ser Pro Gly Asn Glu Thr Trp Ala

865 870 875 880

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

885 890 895

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

900 905 910

Leu Thr Gly Ala Val Arg Val Leu Cys Glu Ile Glu Lys Val Val Val

915 920 925

Ala Ile Gln Lys Arg Phe Leu Gln Gln Glu Ser Ile Pro Glu Ser Ser

930 935 940

Leu Tyr Leu Ser His Pro Ser Cys Asn Val Ser His Ser Asn Gly Thr

945 950 955 960

His Val Leu Leu Glu Ala Gly Trp Ser Glu Cys Gly Thr Leu Met Gln

965 970 975

Ser Asn Met Thr Asn Thr Val Val Arg Thr Thr Leu Arg Asn Asp Leu

980 985 990

Ser Gln Glu Gly Ile Ile His His Leu Lys Ile Leu Ser Pro Ile Tyr

995 1000 1005

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

1010 1015 1020

Glu Trp Gly Val Tyr Thr Ile Ile Glu Asp Leu His Gly Ala Gly

1025 1030 1035

Asn Phe Val Thr Glu Met Gln Leu Phe Ile Gly Asp Ser Pro Ile

1040 1045 1050

Pro Gln Asn Tyr Ser Val Ser Ala Ser Asp Asp Val Arg Ile Glu

1055 1060 1065

Val Gly Leu Tyr Arg Gln Lys Ser Asn Leu Lys Val Val Leu Thr

1070 1075 1080

Glu Cys Trp Ala Thr Pro Ser Ser Asn Ala Arg Asp Pro Ile Thr

1085 1090 1095

Phe Ser Phe Ile Asn Asn Ser Cys Pro Val Pro Asn Thr Tyr Thr

1100 1105 1110

Asn Val Ile Glu Asn Gly Asn Ser Asn Lys Ala Gln Phe Lys Leu

1115 1120 1125

Arg Ile Phe Ser Phe Ile Asn Asp Ser Ile Val Tyr Leu His Cys

1130 1135 1140

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

1145 1150 1155

Asn Cys Asn Asn Phe Arg Leu Leu Gln Asn Ser Glu Thr Ser Ala

1160 1165 1170

Thr His Gln Met Ser Trp Gly Pro Leu Ile Arg Ser Glu Gly Glu

1175 1180 1185

Pro Pro His Ala Glu Ala Gly Leu Gly Ala Gly Tyr Val Val Leu

1190 1195 1200

Ile Val Val Ala Ile Phe Val Leu Val Ala Gly Thr Ala Thr Leu

1205 1210 1215

Leu Ile Val Arg Tyr Gln Arg Met Asn Gly Arg Tyr Asn Phe Lys

1220 1225 1230

Ile Gln Ser Asn Asn Phe Ser Tyr Gln Val Phe Tyr Glu

1235 1240 1245

<210> 60

<211> 1374

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 60

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

1 5 10 15

Asn Val Thr Asp Cys Cys Glu Gly Tyr Glu Gln Leu Gly Leu Tyr Cys

20 25 30

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

35 40 45

Cys Pro Ala Glu Gly Pro Glu Pro Ser Thr Ser Pro Cys Ser Leu Asp

50 55 60

Ile Asp Cys Pro Gly Leu Glu Lys Cys Cys Pro Trp Ser Gly Gly Arg

65 70 75 80

Tyr Cys Met Ala Pro Ala Pro Gln Ala Pro Glu Arg Asp Pro Val Gly

85 90 95

Ser Trp Tyr Asn Val Thr Ile Leu Val Lys Met Asp Phe Lys Glu Leu

100 105 110

Gln Gln Val Asp Pro Arg Leu Leu Asn His Met Arg Leu Leu His Ser

115 120 125

Leu Val Thr Ser Ala Leu Gln Pro Met Ala Ser Thr Val His His Leu

130 135 140

His Ser Ala Pro Gly Asn Ala Ser Thr Thr Val Ser Arg Leu Leu Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

Asp Ile Ala Lys Arg Val Tyr Glu Val Ile Ser Val Gln Val Gln Asp

180 185 190

Val Asn Glu Cys Phe Tyr Glu Glu Leu Asn Ala Cys Ser Gly Arg Glu
195 200 205
Leu Cys Ala Asn Leu Glu Gly Ser Tyr Trp Cys Val Cys His Gln Glu
210 215 220
Ala Pro Ala Thr Ser Pro Arg Lys Leu Asn Leu Glu Trp Glu Asp Cys
225 230 235 240
Pro Pro Val Ser Asp Tyr Val Val Leu Asn Val Thr Ser Asp Ser Phe
245 250 255
Gln Val Ser Trp Arg Leu Asn Ser Thr Gln Asn His Thr Phe His Val
260 265 270
Arg Val Tyr Arg Gly Met Glu Leu Leu Arg Ser Ala Arg Thr Gln Ser
275 280 285
Gln Ala Leu Ala Val Ala Gly Leu Glu Ala Gly Val Leu Tyr Arg Val
290 295 300
Lys Thr Ser Tyr Gln Gly Cys Gly Ala Asp Val Ser Thr Thr Leu Thr
305 310 315 320
Ile Lys Thr Asn Ala Gln Val Phe Glu Val Thr Ile Lys Ile Val Asn
325 330 335
His Asn Leu Thr Glu Lys Leu Leu Asn Arg Ser Ser Val Glu Tyr Gln
340 345 350
Asp Phe Ser Arg Gln Leu Leu His Glu Val Glu Ser Ser Phe Pro Pro
355 360 365
Val Val Ser Asp Leu Tyr Arg Ser Gly Lys Leu Arg Met Gln Ile Val
370 375 380
Ser Leu Gln Ala Gly Ser Val Val Val Arg Leu Lys Leu Thr Val Gln
385 390 395 400
Asp Pro Gly Phe Pro Met Gly Ile Ser Thr Leu Ala Pro Ile Leu Gln
405 410 415
Pro Leu Leu Ala Ser Thr Val Phe Gln Ile Asp Arg Gln Gly Thr Arg
420 425 430
Val Gln Asp Trp Asp Glu Cys Val Asp Ser Ala Glu His Asp Cys Ser
435 440 445

Pro Ala Ala Trp Cys Ile Asn Leu Glu Gly Ser Tyr Thr Cys Gln Cys
450 455 460
Arg Thr Thr Arg Asp Ala Thr Pro Ser Arg Ala Gly Arg Ala Cys Glu
465 470 475 480
Gly Asp Leu Val Ser Pro Met Gly Gly Gly Leu Ser Ala Ala Thr Gly
485 490 495
Val Thr Val Pro Gly Leu Gly Thr Gly Thr Ala Ala Leu Gly Leu Glu
500 505 510
Asn Phe Thr Leu Ser Pro Ser Pro Gly Tyr Pro Gln Gly Thr Pro Ala
515 520 525
Ala Gly Gln Ala Trp Thr Pro Glu Pro Ser Pro Arg Arg Gly Gly Ser
530 535 540
Asn Val Val Gly Tyr Asp Arg Asn Asn Thr Gly Lys Gly Val Glu Gln
545 550 555 560
Glu Val Pro Ser Thr Ala Pro Gly Leu Gly Met Asp Gln Gly Ser Pro
565 570 575
Ser Gln Val Asn Pro Ser Gln Gly Ser Pro Ser Gln Gly Ser Leu Arg
580 585 590
Gln Glu Ser Thr Ser Gln Ala Ser Pro Ser Gln Arg Ser Thr Ser Gln
595 600 605
Gly Ser Pro Ser Gln Val Asn Pro Ser Gln Gly Ser Thr Ser His Ala
610 615 620
Asn Ser Ser Gln Gly Ser Pro Ser Gln Gly Ser Pro Ser Gln Glu Ser
625 630 635 640
Pro Ser Gln Gly Ser Thr Ser Gln Ala Ser Pro Ser His Arg Asn Thr
645 650 655
Ile Gly Val Ile Gly Thr Thr Ser Ser Pro Lys Ala Thr Gly Ser Thr
660 665 670
His Ser Phe Pro Pro Gly Ala Thr Asp Gly Pro Leu Ala Leu Pro Gly
675 680 685
Gln Leu Gln Gly Asn Ser Ile Met Glu Pro Pro Ser Trp Pro Ser Pro
690 695 700

Thr Glu Asp Pro Thr Gly His Phe Leu Trp His Ala Thr Arg Ser Thr
705 710 715 720
Arg Glu Thr Leu Leu Asn Pro Thr Trp Leu Arg Asn Glu Asp Ser Gly
725 730 735
Pro Ser Gly Ser Val Asp Leu Pro Leu Thr Ser Thr Leu Thr Ala Leu
740 745 750
Lys Thr Pro Ala Cys Val Pro Val Ser Ile Gly Arg Ile Met Val Ser
755 760 765
Asn Val Thr Ser Thr Gly Phe His Leu Ala Trp Glu Ala Asp Leu Ala
770 775 780
Met Asp Ser Thr Phe Gln Leu Thr Leu Thr Ser Met Trp Ser Pro Ala
785 790 795 800
Val Val Leu Glu Thr Trp Asn Thr Ser Val Thr Leu Ser Gly Leu Glu
805 810 815
Pro Gly Val Leu His Leu Val Glu Ile Met Ala Lys Ala Cys Gly Lys
820 825 830
Glu Gly Ala Arg Ala His Leu Lys Val Arg Thr Ala Ala Arg Lys Leu
835 840 845
Ile Gly Lys Val Arg Ile Lys Asn Val Arg Tyr Ser Glu Ser Phe Arg
850 855 860
Asn Ala Ser Ser Gln Glu Tyr Arg Asp Phe Leu Glu Leu Phe Phe Arg
865 870 875 880
Met Val Arg Gly Ser Leu Pro Ala Thr Met Cys Gln His Met Asp Ala
885 890 895
Gly Gly Val Arg Met Glu Val Val Ser Val Thr Asn Gly Ser Ile Val
900 905 910
Val Glu Phe His Leu Leu Ile Ile Ala Asp Val Asp Val Gln Glu Val
915 920 925
Ser Ala Ala Phe Leu Thr Ala Phe Gln Thr Val Pro Leu Leu Glu Val
930 935 940
Ile Arg Gly Asp Thr Phe Ile Gln Asp Tyr Asp Glu Cys Glu Arg Lys
945 950 955 960

Glu Asp Asp Cys Val Pro Gly Thr Ser Cys Arg Asn Thr Leu Gly Ser
965 970 975

Phe Thr Cys Ser Cys Glu Gly Gly Ala Pro Asp Phe Pro Val Glu Tyr
980 985 990

Ser Glu Arg Pro Cys Glu Gly Asp Ser Pro Gly Asn Glu Thr Trp Ala
995 1000 1005

Thr Ser Pro Glu Arg Pro Leu Thr Thr Ala Gly Thr Lys Ala Ala
1010 1015 1020

Phe Val Gln Gly Thr Ser Pro Thr Pro Gln Gly Leu Pro Gln Arg
1025 1030 1035

Leu Asn Leu Thr Gly Ala Val Arg Val Leu Cys Glu Ile Glu Lys
1040 1045 1050

Val Val Val Ala Ile Gln Lys Arg Phe Leu Gln Gln Glu Ser Ile
1055 1060 1065

Pro Glu Ser Ser Leu Tyr Leu Ser His Pro Ser Cys Asn Val Ser
1070 1075 1080

His Ser Asn Gly Thr His Val Leu Leu Glu Ala Gly Trp Ser Glu
1085 1090 1095

Cys Gly Thr Leu Met Gln Ser Asn Met Thr Asn Thr Val Val Arg
1100 1105 1110

Thr Thr Leu Arg Asn Asp Leu Ser Gln Glu Gly Ile Ile His His
1115 1120 1125

Leu Lys Ile Leu Ser Pro Ile Tyr Cys Ala Phe Gln Asn Asp Leu
1130 1135 1140

Leu Thr Ser Ser Gly Phe Thr Leu Glu Trp Gly Val Tyr Thr Ile
1145 1150 1155

Ile Glu Asp Leu His Gly Ala Gly Asn Phe Val Thr Glu Met Gln
1160 1165 1170

Leu Phe Ile Gly Asp Ser Pro Ile Pro Gln Asn Tyr Ser Val Ser
1175 1180 1185

Ala Ser Asp Asp Val Arg Ile Glu Val Gly Leu Tyr Arg Gln Lys
1190 1195 1200

Ser Asn Leu Lys Val Val Leu Thr Glu Cys Trp Ala Thr Pro Ser
1205 1210 1215
Ser Asn Ala Arg Asp Pro Ile Thr Phe Ser Phe Ile Asn Asn Ser
1220 1225 1230
Cys Pro Val Pro Asn Thr Tyr Thr Asn Val Ile Glu Asn Gly Asn
1235 1240 1245
Ser Asn Lys Ala Gln Phe Lys Leu Arg Ile Phe Ser Phe Ile Asn
1250 1255 1260
Asp Ser Ile Val Tyr Leu His Cys Lys Leu Arg Val Cys Met Glu
1265 1270 1275
Ser Pro Gly Ala Thr Cys Lys Ile Asn Cys Asn Asn Phe Arg Leu
1280 1285 1290
Leu Gln Asn Ser Glu Thr Ser Ala Thr His Gln Met Ser Trp Gly
1295 1300 1305
Pro Leu Ile Arg Ser Glu Gly Glu Pro Pro His Ala Glu Ala Gly
1310 1315 1320
Leu Gly Ala Gly Tyr Val Val Leu Ile Val Val Ala Ile Phe Val
1325 1330 1335
Leu Val Ala Gly Thr Ala Thr Leu Leu Ile Val Arg Tyr Gln Arg
1340 1345 1350
Met Asn Gly Arg Tyr Asn Phe Lys Ile Gln Ser Asn Asn Phe Ser
1355 1360 1365
Tyr Gln Val Phe Tyr Glu
1370

<210> 61
<211> 866
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 61
Met Glu Gly Ala Gly Pro Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Arg Arg Gly
1 5 10 15
Ala Gly Gly Pro Pro Ser Pro Leu Leu Pro Ser Leu Leu Leu Leu Leu

20 25 30

Leu Leu Trp Met Leu Pro Asp Thr Val Ala Pro Gln Glu Leu Asn Pro

35 40 45

Arg Gly Arg Asn Val Cys Arg Ala Pro Gly Ser Gln Val Pro Thr Cys

50 55 60

Cys Ala Gly Trp Arg Gln Gln Gly Asp Glu Cys Gly Ile Ala Val Cys

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Cys Arg Cys Arg His Gly Tyr Phe Gly Ala Asn Cys Asp Thr Lys

100 105 110

Cys Pro Arg Gln Phe Trp Gly Pro Asp Cys Lys Glu Leu Cys Ser Cys

115 120 125

His Pro His Gly Gln Cys Glu Asp Val Thr Gly Gln Cys Thr Cys His

130 135 140

Ala Arg Arg Trp Gly Ala Arg Cys Glu His Ala Cys Gln Cys Gln His

145 150 155 160

Gly Thr Cys His Pro Arg Ser Gly Ala Cys Arg Cys Glu Pro Gly Trp

165 170 175

Trp Gly Ala Gln Cys Ala Ser Ala Cys Tyr Cys Ser Ala Thr Ser Arg

180 185 190

Cys Asp Pro Gln Thr Gly Ala Cys Leu Cys His Ala Gly Trp Trp Gly

195 200 205

Arg Ser Cys Asn Asn Gln Cys Ala Cys Asn Ser Ser Pro Cys Glu Gln

210 215 220

Gln Ser Gly Arg Cys Gln Cys Arg Glu Arg Thr Phe Gly Ala Arg Cys

225 230 235 240

Asp Arg Tyr Cys Gln Cys Phe Arg Gly Arg Cys His Pro Val Asp Gly

245 250 255

Thr Cys Ala Cys Glu Pro Gly Tyr Arg Gly Lys Tyr Cys Arg Glu Pro

260 265 270

Cys Pro Ala Gly Phe Tyr Gly Leu Gly Cys Arg Arg Arg Cys Gly Gln

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Gly Phe Tyr Gly Glu Gly Cys Ser His Arg Cys Pro Pro Cys Arg Asp

325 330 335

Gly His Ala Cys Asn His Val Thr Gly Lys Cys Thr Arg Cys Asn Ala

340 345 350

Gly Trp Ile Gly Asp Arg Cys Glu Thr Lys Cys Ser Asn Gly Thr Tyr

355 360 365

Gly Glu Asp Cys Ala Phe Val Cys Ala Asp Cys Gly Ser Gly His Cys

370 375 380

Asp Phe Gln Ser Gly Arg Cys Leu Cys Ser Pro Gly Val His Gly Pro

385 390 395 400

His Cys Asn Val Thr Cys Pro Pro Gly Leu His Gly Ala Asp Cys Ala

405 410 415

Gln Ala Cys Ser Cys His Glu Asp Thr Cys Asp Pro Val Thr Gly Ala

420 425 430

Cys His Leu Glu Thr Asn Gln Arg Lys Gly Val Met Gly Ala Gly Ala

435 440 445

Leu Leu Val Leu Leu Val Cys Leu Leu Leu Ser Leu Leu Gly Cys Cys

450 455 460

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

465 470 475 480

Arg Lys Lys Ala Pro His Arg Leu Cys Gly Arg Phe Ser Arg Ile Ser

485 490 495

Met Lys Leu Pro Arg Ile Pro Leu Arg Arg Gln Lys Leu Pro Lys Val

500 505 510

Val Val Ala His His Asp Leu Asp Asn Thr Leu Asn Cys Ser Phe Leu

515 520 525

Glu Pro Pro Ser Gly Leu Glu Gln Pro Ser Pro Ser Trp Ser Ser Arg

530 535 540

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

545 550 555 560

Val Pro His Glu Glu Ala Pro Ala Glu Ser Arg Asp Pro Glu Val Pro

565 570 575

Thr Val Pro Ala Glu Ala Pro Ala Pro Ser Pro Val Pro Leu Thr Thr

580 585 590

Pro Ala Ser Ala Glu Glu Ala Ile Pro Leu Pro Ala Ser Ser Asp Ser

595 600 605

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

610 615 620

Arg Val Ala Arg Arg Glu Ala Arg Pro Ala Arg Ala Arg Gly Glu Ile

625 630 635 640

Gly Gly Leu Ser Leu Ser Pro Ser Pro Glu Arg Arg Lys Pro Pro Pro

645 650 655

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

660 665 670

Ser Ala Ala Ala Ala Gly Arg Ala Pro Ser Pro Pro Pro Pro Gly Ser

675 680 685

Glu Ala Ala Pro Ser Pro Ser Lys Arg Lys Arg Thr Pro Ser Asp Lys

690 695 700

Ser Ala His Thr Val Glu His Gly Ser Pro Arg Thr Arg Asp Pro Thr

705 710 715 720

Pro Arg Pro Pro Gly Leu Pro Glu Glu Ala Thr Ala Leu Ala Ala Pro

725 730 735

Ser Pro Pro Arg Ala Arg Ala Arg Gly Arg Gly Pro Gly Leu Leu Glu

740 745 750

Pro Thr Asp Ala Gly Gly Pro Pro Arg Ser Ala Pro Glu Ala Ala Ser

755 760 765

Met Leu Ala Ala Glu Leu Arg Gly Lys Thr Arg Ser Leu Gly Arg Ala

770 775 780

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

785 790 795 800

Gln Lys Ala Lys Arg Ser Val Pro Pro Ala Ser Pro Ala Arg Ala Pro

805 810 815

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

820 825 830

Ala Pro Glu Thr Pro Arg Lys Lys Thr Pro Ile Gln Lys Pro Pro Arg

835 840 845

Lys Lys Ser Arg Glu Ala Ala Gly Glu Leu Gly Arg Ala Gly Ala Pro

850 855 860

Thr Leu

865

<210> 62

<211> 2601

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 62

atggagggcg cagggccccg gggggccggg ccggcgcggc gccggggagc cgggggccg 60

ccgtcaccgc tgctgccgtc gctgctgctg ctgctgctgc tctggatgct gccggacacc 120

gtggcgcctc aggaactgaa ccctcgcggc cgcaacgtgt gccgtgctcc cggctcccag 180

gtgcccacgt gctgcgctgg ctggaggcag caaggggacg agtgtgggat tgcggtgtgc 240

gaaggcaact ccacgtgctc agagaacgag gtgtgcgtga ggcctggcga gtgccgctgc 300

cgccacggct acttcggtgc caactgcgac accaagtgcc cgcgccagtt ctggggcccc 360

gactgcaagg agctgtgtag ctgccaccca cacgggcagt gcgaggacgt gacaggccag 420

tgtacttgtc acgcgcggcg ctggggcgcg cgctgcgagc atgcgtgcca gtgccagcac 480

ggcacgtgcc acccgcggag cggcgcgtgc cgctgtgagc ccggctggtg gggcgcgcag 540

tgcgccagcg cgtgctactg cagcgccacg tcgcgctgcg acccacagac cggcgcctgc 600

ctgtgccacg caggctggtg gggccgcagc tgcaacaacc agtgcgcctg caactcgtct 660

ccctgcgagc agcagagcgg ccgctgtcag tgccgcgagc gtacgttcgg cgcgcgctgc 720

gatcgctact gccagtgctt ccgcggccgc tgccaccctg tggacggcac gtgtgcctgc 780

gagccgggct accgcggcaa gtactgtcgc gagccgtgcc ccgccggctt ctacggcttg 840

ggctgtcgcc gccggtgtgg ccagtgcaag ggccagcagc cgtgcacggt ggccgagggc 900

cgctgcttga cgtgcgagcc cggctggaac ggaaccaagt gcgaccagcc ttgcgccacc 960

ggtttctatg gcgagggctg cagccaccgc tgtccgccat gccgcgacgg gcatgcctgt 1020

aaccatgtca ccggcaagtg tacgcgctgc aacgcgggct ggatcggcga ccggtgcgag 1080

accaagtgta gcaatggcac ttacggcgag gactgcgcct tcgtgtgcgc cgactgcggc 1140

agcggacact gcgacttcca gtcggggcgc tgcctgtgca gccctggcgt ccacgggccc 1200

cactgtaacg tgacgtgccc gcccggactc cacggcgcgg actgtgctca ggcctgcagc 1260

tgccacgagg acacgtgcga cccggtcact ggtgcctgcc acctagaaac caaccagcgc 1320

aagggcgtga tgggcgcggg cgcgctgctc gtcctgctcg tctgcctgct gctctcgctg 1380

ctcggctgct gctgcgcttg ccgcggcaag gaccctacgc gccgggagct ttcgcttggg 1440

aggaagaagg cgccgcaccg actatgcggg cgcttcagtc gcatcagcat gaagctgccc 1500

cggatcccgc tccggaggca gaaactaccc aaagtcgtag tggcccacca cgacctggat 1560

aacacactca actgcagctt cctggagcca ccctcagggc tggagcagcc ctcaccatcc 1620

tggtcctctc gggcctcctt ctcctcgttt gacaccactg atgaaggccc tgtgtactgt 1680

gtaccccatg aggaggcacc agcggagagc cgggaccccg aagtccccac tgtccctgcc 1740

gaggcgccgg cgccgtcccc tgtgcccttg accacgccag cctccgccga ggaggcgata 1800

ccctctcccg cgtcctccga cagcgagcgg tcggcgtcca gcgtggaggg gcccggaggg 1860

gctctgtacg cgcgcgtggc ccgacgcgag gcccggccgg cccgggcccg gggcgagatt 1920

gggggcctgt cgctgtcgcc atcgcccgag cgcaggaaac cgccgccacc tgaccccgcc 1980

accaagccta aggtgtcctg gatccacggc aagcacagcg ccgctgcagc tggccgtgcg 2040

ccctcaccac cgccgccagg ctccgaggcc gcgcccagcc ccagcaagag gaaacggacg 2100

cccagcgaca aatcggcgca tacggtcgaa cacggcagcc cccggacccg cgacccaacg 2160

ccgcggcccc ccgggctgcc cgaggaggcg acagccctcg ctgcgccctc gccgcccagg 2220

gcccgagcgc ggggccgcgg ccccggcctc ttggagccca cggacgccgg cggtcccccg 2280

cgaagcgcgc ccgaggctgc ctccatgttg gccgctgagc tgcgcggcaa gactcgcagc 2340

ctgggccgcg ccgaggtggc cctgggcgcg cagggcccca gggaaaagcc ggcgccccca 2400

cagaaagcca agcgctccgt gccgccagcc tcgcccgccc gcgcgccccc agcgaccgaa 2460

accccggggc ctgagaaggc ggcgaccgac ttgcccgcgc ctgagacccc ccggaagaag 2520

accccatcc agaagccgcc gcgcaagaag agccgggagg cggcgggcga gctgggcagg 2580

gcgggcgcac ccaccctgta g 2601

<210> 63

<211> 822

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 63

Met Lys Pro Ala Leu Leu Pro Trp Ala Leu Leu Leu Leu Ala Thr Ala
1 5 10 15

Leu Gly Pro Gly Pro Gly Pro Thr Ala Asp Ala Gln Glu Ser Cys Ser
20 25 30

Met Arg Cys Gly Ala Leu Asp Gly Pro Cys Ser Cys His Pro Thr Cys
35 40 45

Ser Gly Leu Gly Thr Cys Cys Leu Asp Phe Arg Asp Phe Cys Leu Glu
50 55 60

Ile Leu Pro Tyr Ser Gly Ser Met Met Gly Gly Lys Asp Phe Val Val
65 70 75 80

Arg His Phe Lys Met Ser Ser Pro Thr Asp Ala Ser Val Ile Cys Arg
85 90 95

Phe Lys Asp Ser Ile Gln Thr Leu Gly His Val Asp Ser Ser Gly Gln
100 105 110

Val His Cys Val Ser Pro Leu Leu Tyr Glu Ser Gly Arg Ile Pro Phe
115 120 125

Thr Val Ser Leu Asp Asn Gly His Ser Phe Pro Arg Ala Gly Thr Trp
130 135 140

Leu Ala Val His Pro Asn Lys Val Ser Met Met Glu Lys Ser Glu Leu
145 150 155 160

Val Asn Glu Thr Arg Trp Gln Tyr Tyr Gly Thr Ala Asn Thr Ser Gly
165 170 175

Asn Leu Ser Leu Thr Trp His Val Lys Ser Leu Pro Thr Gln Thr Ile
180 185 190

Thr Ile Glu Leu Trp Gly Tyr Glu Glu Thr Gly Met Pro Tyr Ser Gln
195 200 205

Glu Trp Thr Ala Lys Trp Ser Tyr Leu Tyr Pro Leu Ala Thr His Ile
210 215 220

Pro Asn Ser Gly Ser Phe Thr Phe Thr Pro Lys Pro Ala Pro Pro Ser

225 230 235 240

Tyr Gln Arg Trp Arg Val Gly Ala Leu Arg Ile Ile Asp Ser Lys Asn

245 250 255

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

260 265 270

Leu Ala Trp His Leu Ser Asp Asp Phe Arg Glu Asp Pro Val Ala Trp

275 280 285

Ala Arg Thr Gln Cys Gln Ala Trp Glu Glu Leu Glu Asp Gln Leu Pro

290 295 300

Asn Phe Leu Glu Glu Leu Pro Asp Cys Pro Cys Thr Leu Thr Gln Ala

305 310 315 320

Arg Ala Asp Ser Gly Arg Phe Phe Thr Asp Tyr Gly Cys Asp Met Glu

325 330 335

Gln Gly Ser Val Cys Thr Tyr His Pro Gly Ala Val His Cys Val Arg

340 345 350

Ser Val Gln Ala Ser Leu Arg Tyr Gly Ser Gly Gln Gln Cys Cys Tyr

355 360 365

Thr Ala Asp Gly Thr Gln Leu Leu Thr Ala Asp Ser Ser Gly Gly Ser

370 375 380

Thr Pro Asp Arg Gly His Asp Trp Gly Ala Pro Pro Phe Arg Thr Pro

385 390 395 400

Pro Arg Val Pro Ser Met Ser His Trp Leu Tyr Asp Val Leu Ser Phe

405 410 415

Tyr Tyr Cys Cys Leu Trp Ala Pro Asp Cys Pro Arg Tyr Met Gln Arg

420 425 430

Arg Pro Ser Asn Asp Cys Arg Asn Tyr Arg Pro Pro Arg Leu Ala Ser

435 440 445

Ala Phe Gly Asp Pro His Phe Val Thr Phe Asp Gly Thr Asn Phe Thr

450 455 460

Phe Asn Gly Arg Gly Glu Tyr Val Leu Leu Glu Ala Ala Leu Thr Asp

465 470 475 480

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

485 490 495

Glu Thr Arg Gly Thr Gly Leu Thr Ala Val Ala Val Gln Glu Gly Asn

500 505 510

Ser Asp Val Val Glu Val Arg Leu Ala Asn Arg Thr Gly Gly Leu Glu

515 520 525

Val Leu Leu Asn Gln Glu Val Leu Ser Phe Thr Glu Gln Ser Trp Met

530 535 540

Asp Leu Lys Gly Met Phe Leu Ser Val Ala Ala Gly Asp Arg Val Ser

545 550 555 560

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

565 570 575

Phe Leu Ser Val Ser Val Leu Leu Pro Glu Lys Phe Leu Thr His Thr

580 585 590

His Gly Leu Leu Gly Thr Leu Asn Asn Asp Pro Thr Asp Asp Phe Thr

595 600 605

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

610 615 620

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

625 630 635 640

Thr Tyr Asp Ser Trp Phe Leu Val His Asn Phe Leu Tyr Gln Pro Lys

645 650 655

His Asp Pro Thr Phe Glu Pro Leu Phe Pro Ser Glu Thr Thr Leu Asn

660 665 670

Pro Ser Leu Ala Gln Glu Ala Ala Lys Leu Cys Gly Asp Asp His Phe

675 680 685

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

690 695 700

Thr Arg Val Ala His Gln Leu His Gln Arg Arg Met Gln Ser Leu Gln

705 710 715 720

Pro Val Val Ser Cys Gly Trp Leu Ala Pro Pro Pro Asn Gly Gln Lys

725 730 735

Glu Gly Asn Arg Tyr Leu Ala Gly Ser Thr Ile Tyr Phe His Cys Asp

740 745 750

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

755 760 765

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

770 775 780

Ala Val Leu Leu Gly Ile Ile Phe Gly Gly Leu Ala Val Val Ala Ala

785 790 795 800

Val Ala Leu Val Tyr Val Leu Leu Arg Arg Arg Lys Gly Asn Thr His

805 810 815

Val Trp Gly Ala Gln Pro

820

<210> 64

<211> 2469

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 64

atgaagccag ccctcctgcc ctgggccctg ctgctgctgg cgacagccct cggcccgggc 60

cccggaccca cagcagatgc ccaagagagc tgctccatgc gctgtggcgc cctggacggg 120

ccatgttcct gccacccgac gtgctctggc cttggcacct gctgcttgga tttccgggac 180

ttctgcctgg agatattgcc ctactcagga tccatgatgg gcggcaagga ctttgtggtg 240

cggcacttca agatgtccag ccccacagac gccagtgtga tctgcaggtt taaggacagc 300

atccagaccc tcggccatgt ggactcctcc gggcaagtgc actgtgtgtc acctctgctc 360

tatgagagcg gccgcatccc cttcactgtg tcactggaca acggccactc cttccctcgt 420

gcgggcacct ggctggctgt gcaccccaac aaagtgtcaa tgatggagaa gagcgagttg 480

gtgaacgaga cgcgttggca atactacggc accgccaaca cctcaggcaa cctcagcctg 540

acctggcatg tcaagtcgct gcccacgcag accatcacca tcgaactgtg gggctacgag 600

gagacaggaa tgccctactc acaggagtgg actgcaaagt ggtcgtacct gtacccctg 660

gccacacaca tccccaactc cggctctttc actttcaccc caaaacctgc tcctcccagc 720

taccagagat ggcgagtggg tgcacttcgg atcatcgaca gcaaaaatta cgcagggcag 780

aaggacgtgc aggcgctctg gaccaacgac cacgcactgg cctggcacct gagcgatgac 840

ttccgagagg accctgtggc ctgggcacga actcagtgcc aggcctggga ggagctggag 900

gatcagctgc ccaacttcct ggaggagctg ccggactgcc cctgcaccct gacccaggcc 960

cgggctgact ccggccgctt cttcacggac tacggctgtg acatggagca gggcagcgtg 1020

tgcacctacc accccggggc cgtgcactgt gtgcgttctg tgcaggccag cctccggtac 1080

ggctcaggtc agcagtgctg ctacacagcg gacgggacgc agctcctgac agctgactcc 1140

agcggcggca gcactcccga ccgcggccat gactggggcg cacccccgtt ccgcacgcca 1200

ccccgagtgc ccagcatgtc ccactggctc tacgatgtcc tcagcttcta ttactgctgc 1260

ctctgggcac ccgactgccc ccgctacatg caacggcggc cctccaatga ctgccgcaac 1320

taccggcccc caagactggc ctccgccttc ggagacccac actttgtgac cttcgacggc 1380

accaacttca cattcaatgg gcgcggagag tacgtgctgc tggaggcagc gctgaccgac 1440

ctgagggtgc aggcgcgggc ccagcccggg acgatgtcca acggcacgga gacccgtggc 1500

actgggctga ccgcagtggc cgtccaggag ggcaactcag atgtggtgga agtcaggctg 1560

gccaacagga ccggaggtct ggaggtgctg ctgaaccagg aggtgctgag cttcaccgag 1620

cagagctgga tggacctgaa aggaatgttc ctgtcggtgg ctgccgggga cagggtctcc 1680

atcatgctgg catcaggggc cggcctggag gtcagcgtgc agggcccgtt cctgagtgtg 1740

tccgtcctgc tgcctgagaa gttcctcacc cacacccacg gcctcctcgg gacactcaac 1800

aacgacccca ccgacgactt caccctgcac agcgggcgcg tcctgccccc aggcaccagt 1860

ccccaggagc tgttcctgtt tggggccaac tggaccgtgc acaatgcgtc ctccctgctc 1920

acctacgatt cctggttcct ggtccacaac ttcctgtacc aacccaagca cgaccccacc 1980

ttcgagcccc tcttccccag tgagaccacc ctcaacccca gcctggcaca agaggcagcc 2040

aaactatgtg gggacgatca tttctgcaac tttgatgtgg cagccactgg gagcctgagc 2100

acgggcactg ccactcgggt ggcccaccag ctgcaccagc gtcgcatgca gagcctgcag 2160

ccagtggtgt cctgtggctg gctggcccca cctcccaacg gacaaaagga gggcaacagg 2220

tacctggcgg gttccaccat ctacttccac tgtgacaacg gctacagcct ggccggggca 2280

gagaccagca cctgccaggc tgacggcacc tggtcctcac ccaccccgaa gtgccagcca 2340

ggacgcagct acgcggtgct gttgggcatc atctttgggg gcctcgcggt ggtggcggcg 2400

gttgcgctcg tctatgtgct gctgcgccgc aggaagggca acacgcacgt ctggggtgca 2460

cagccctga 2469

<210> 65

<211> 188

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 65

Met Ile Ile Tyr Arg Asp Leu Ile Ser His Asp Glu Met Phe Ser Asp

1 5 10 15

Ile Tyr Lys Ile Arg Glu Ile Ala Asp Gly Leu Cys Leu Glu Val Glu

20 25 30

Gly Lys Met Val Ser Arg Thr Glu Gly Asn Ile Asp Asp Ser Leu Ile

35 40 45

Gly Gly Asn Ala Ser Ala Glu Gly Pro Glu Gly Glu Gly Thr Glu Ser

50 55 60

Thr Val Ile Thr Gly Val Asp Ile Val Met Asn His His Leu Gln Glu

65 70 75 80

Thr Ser Phe Thr Lys Glu Ala Tyr Lys Lys Tyr Ile Lys Asp Tyr Met

85 90 95

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

100 105 110

Pro Phe Met Thr Gly Ala Ala Glu Gln Ile Lys His Ile Leu Ala Asn

115 120 125

Phe Lys Asn Tyr Gln Phe Phe Ile Gly Glu Asn Met Asn Pro Asp Gly

130 135 140

Met Val Ala Leu Leu Asp Tyr Arg Glu Asp Gly Val Thr Pro Tyr Met

145 150 155 160

Ile Phe Phe Lys Asp Gly Leu Glu Met Glu Lys Cys Val Ser Thr Arg

165 170 175

Lys Trp Val Lys Ile Asn Asn Val Lys Lys Thr Phe

180 185

<210> 66

<211> 567

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 66

atgattatct accgggacct catcagccac gatgagatgt tctccgacat ctacaagatc 60

cgggagatcg cggacgggtt gtgcctggag gtggagggga agatggtcag taggacagaa 120

ggtaacattg atgactcgct cattggtgga aatgcctccg ctgaaggccc cgagggcgaa 180

ggtaccgaaa gcacagtaat cactggtgtc gatattgtca tgaaccatca cctgcaggaa 240

acaagtttca caaaagaagc ctacaagaag tacatcaaag attacatgaa atcaatcaaa 300

gggaaacttg aagaacagag accagaaaga gtaaaacctt ttatgacagg ggctgcagaa 360

caaatcaagc acatccttgc taatttcaaa aactaccagt tctttattgg tgaaaacatg 420

aatccagatg gcatggttgc tctattggac taccgtgagg atggtgtgac cccatatatg 480

attttcttta aggatggttt agaaatggaa aaatgtgtaa gtacaaggaa gtgggttaaa 540

ataaataatg taaaaaagac attttag 567

<210> 67

<211> 401

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 67

Met Val Leu Cys Cys Arg Gly Ser Leu Leu Trp Met Val Leu Cys Cys
1 5 10 15

Gly Trp Phe Ser Val Ile Glu Gly Leu Cys Cys Gly Gly Ser Leu Leu
20 25 30

Trp Met Val Leu Cys Cys Gly Trp Val Ser Val Val Gly Gly Ser Leu
35 40 45

Leu Trp Arg Val Leu Cys Cys Gly Gly Phe Ser Val Val Glu Gly Ser
50 55 60

Leu Leu Trp Arg Val Ser Val Gly Asp Gly Ser Leu Leu Trp Arg Leu
65 70 75 80

Ser Val Val Glu Val Leu Cys Cys Gly Gly Ser Leu Leu Trp Met Val
85 90 95

Leu Cys Cys Gly Gly Phe Cys Val Val Glu Gly Ser Leu Leu Trp Arg
100 105 110

Val Ser Val Val Asp Gly Ser Leu Ser Trp Arg Leu Ser Val Val Glu
115 120 125

Ala Pro Cys Arg Gly Gly Ser Leu Ser Trp Arg Val Ser Val Val Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Leu Trp Arg Val Ser Val Val Asp Gly Ser Leu Leu Trp

145 150 155 160

Arg Val Ser Val Val Glu Gly Leu Cys Cys Gly Gly Phe Ser Val Val

165 170 175

Glu Gly Leu Cys Cys Gly Gly Phe Ser Val Val Glu Gly Cys Leu Leu

180 185 190

Trp Arg Val Leu Cys Cys Gly Ala Ser Leu Leu Trp Arg Val Ser Val

195 200 205

Val Glu Gly Ser Leu Leu Trp Arg Val Cys Cys Gly Gly Phe Ser Val

210 215 220

Val Glu Ser Leu Cys Cys Gly Trp Phe Ser Val Val Glu Gly Ser Leu

225 230 235 240

Leu Trp Arg Val Leu Cys Cys Gly Trp Phe Ser Val Met Glu Gly Ser

245 250 255

Leu Leu Trp Arg Val Leu Ser Cys Gly Trp Phe Ser Val Val Asp Gly

260 265 270

Ser Leu Leu Trp Arg Val Ser Val Val Glu Gly Leu Cys Cys Gly Glu

275 280 285

Ser Val Val Asp Gly Ser Leu Leu Trp Arg Val Ser Val Val Glu Gly

290 295 300

Leu Cys Cys Gly Trp Phe Phe Val Val Gly Gly Ser Leu Leu Trp Met

305 310 315 320

Val Leu Cys Cys Gly Trp Phe Ser Val Val Asn Gly Ser Leu Leu Trp

325 330 335

Met Gly Leu Cys Cys Gly Gly Phe Ser Val Val Asp Gly Ser Leu Leu

340 345 350

Trp Met Gly Leu Cys Cys Gly Gly Ser Leu Leu Trp Met Val Leu Cys

355 360 365

Phe Gly Trp Val Ser Val Val Glu Val Leu Cys Cys Gly Ser Ser Leu

370 375 380

Leu Tyr Leu Leu Gln Ile Cys Met Ile Arg Cys Leu Gly Ala Ser Thr

385 390 395 400

His

<210> 68

<211> 1206

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 68

atggttctct gttgtagagg ttctctgttg tggatggttc tctgttgtgg atggttctct 60

gttatagagg gtctctgttg tggagggtct ctgttgtgga tggttctctg ttgtgggtgg 120

gtctctgttg tgggtgggtc tctgttgtgg agggttctct gttgtggagg gttctctgtt 180

gtggagggtt ctctgttgtg gagggtctct gttggggatg gttctctgtt gtggaggctc 240

tctgttgtgg aggttctctg ttgtggagga tctctgttgt ggatggttct gtgttgtgga 300

gggttctgtg ttgtggaggg ttctctgttg tggagggtct ctgttgtgga tggttctctg 360

tcgtggaggc tctctgtcgt ggaggctccc tgtcgtggag gctctctgtc gtggagggtc 420

tctgtcgtgg gtggttcttt gttgtggagg gtctctgttg tggatggttc tctgttgtgg 480

agggtctctg ttgtggaggg tctctgttgt ggagggttct ctgttgtgga gggtctctgt 540

tgtggagggt tctctgttgt ggagggttgt ctgttgtgga gggttctctg ttgtggagcg 600

tctctgttgt ggagagtctc tgttgtggag ggttctctgt tgtggagagt ctgttgtgga 660

gggttctctg ttgtggagag tctctgttgt ggatggttct ctgttgtgga gggttctctg 720

ttgtggaggg ttctctgttg tggatggttc tctgttatgg agggttctct gttgtggagg 780

gttctctctt gtggatggtt ctctgttgtg gatggttctc tgttatggag ggtctctgtt 840

gtggagggtc tctgttgtgg agagtctgtt gtggatggtt ctctgttgtg gagagtctct 900

gttgtggagg gtctctgttg tgggtggttc tttgttgtgg gtggttctct gttgtggatg 960

gttctttgtt gtgggtggtt ctctgttgtg aatggttctt tgttgtggat gggtctctgt 1020

tgtggagggt tctctgttgt ggatgggtct ctgttgtgga tgggtctctg ttgtggaggg 1080

tctctgttgt ggatggttct ctgttttgga tgggtctctg ttgtggaggt tctctgttgt 1140

ggaagttctt tgttgtattt gctgcaaata tgcatgataa gatgcttagg agcatctacc 1200

cactag 1206

<210> 69

<211> 290

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 69

Asp Arg Ser Arg Trp Arg Gly Arg Ala Gly Gln Gly Phe Gly Leu Arg
1 5 10 15

Arg Arg Glu Met Ala Ala Gly Gly Arg Met Glu Asp Gly Ser Leu Asp
20 25 30

Ile Thr Gln Ser Ile Glu Asp Asp Pro Leu Leu Asp Ala Gln Leu Leu
35 40 45

Pro His His Ser Leu Gln Ala His Phe Arg Pro Arg Phe His Pro Leu
50 55 60

Pro Thr Val Ile Ile Val Asn Leu Leu Trp Phe Ile His Leu Val Phe
65 70 75 80

Val Val Leu Ala Phe Leu Thr Gly Val Leu Cys Ser Tyr Pro Asn Pro
85 90 95

Asn Glu Asp Lys Cys Pro Gly Asn Tyr Thr Asn Pro Leu Lys Val Gln
100 105 110

Ala Val Ile Ile Leu Gly Lys Val Ile Leu Trp Ile Leu His Leu Leu
115 120 125

Leu Glu Cys Tyr Ile Gln Tyr His His Ser Lys Ile Arg Asn Arg Gly
130 135 140

Tyr Asn Leu Ile Tyr Arg Ser Thr Arg His Leu Lys Arg Leu Ala Leu
145 150 155 160

Met Ile Gln Ser Ser Gly Asn Thr Val Leu Leu Leu Ile Leu Cys Met
165 170 175

Gln His Ser Phe Pro Lys Pro Gly Arg Leu Tyr Leu Asp Leu Ile Leu
180 185 190

Ala Ile Leu Ala Leu Glu Leu Ile Cys Ser Leu Ile Cys Leu Leu Ile
195 200 205

Tyr Thr Val Lys Ile Arg Arg Phe Asn Lys Ala Lys Pro Glu Pro Asp
210 215 220

Ile Leu Glu Glu Glu Lys Ile Tyr Ala Tyr Pro Ser Asn Ile Thr Ser
225 230 235 240

Glu Thr Gly Phe Arg Thr Ile Ser Ser Leu Glu Glu Ile Val Glu Lys

245 250 255

Gln Gly Asp Thr Ile Glu Tyr Leu Lys Arg His Asn Ala Leu Leu Ser

260 265 270

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

275 280 285

Arg Thr

290

<210> 70

<211> 873

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 70

gacaggtcca ggtggagagg ccgggctggc cagggcttcg gcctccggcg tcgggaaatg 60

gcggcggggg gcaggatgga ggacggttcc ttggatatca cccagagtat tgaagacgac 120

ccacttctgg atgcccagct tctcccacac cactcattac aagctcactt tagaccccga 180

ttccatcctc ttcctacagt catcatagtg aatcttctgt ggtttattca tctcgtgttt 240

gttgttttag catttttaac aggtgtgctt tgttcttatc ctaatccaaa tgaggacaag 300

tgcccaggaa attacacaaa cccattgaaa gttcaggcgg ttataatcct tgggaaagtt 360

attttgtgga ttctccattt actccttgaa tgctacatcc agtatcacca cagcaaaatc 420

agaaaccgag gctataactt gatctaccga tcaacaaggc atctcaagag acttgcgttg 480

atgatacagt cctctggcaa cacagtgctt ctcctcatac tgtgcatgca gcactccttc 540

ccaaagcctg gcagattgta tcttgacctc attctggcca tcttggcact ggaactcatc 600

tgttccctga tatgtctcct catttacaca gtgaaaatcc ggagatttaa taaagctaaa 660

ccagagcctg atatacttga agaagaaaaa atctatgctt accccagcaa tattacctcg 720

gagactggat tcagaactat ttcaagccta gaagaaattg ttgaaaagca aggagacacc 780

attgaatacc tgaagcgaca caatgcgctg ctgagtaagc gattgttggc tctcacttcc 840

tcagacctgg gctgtcagcc aagtagaacg tga 873

<210> 71

<211> 257

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 71

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

Ala

<210> 72

<211> 774

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 72

atggctgctg atggggtgga cgaacgctcg cctctgctgt cagcatccca ctccggaaat 60

gtcactccca ccgccccacc gtacttgcaa gaaagcagcc ccagagcgga gctcccacct 120

ccatatacag ccattgccag tccagacgcc agtggtattc cagtaataaa ctgccgtgtg 180

tgccaatcac taatcaattt ggatggcaag cttcaccagc atgtggttaa gtgcacagtt 240

tgcaatgaag ctacgccaat caaaaacccc ccaacaggca agaaatatgt tagatgccct 300

tgtaattgtc ttctcatttg taaggacaca tctcggcgaa taggatgccc aagacccaac 360

tgtagacgga taattaacct tggcccagta atgcttattt ctgaagaaca accagctcag 420

cctgcattgc caatccaacc agaaggtaca agggtcgtgt gtgggcactg tggaaacaca 480

ttcctgtgga tggaactgag gttcaacact ctggcaaaat gcccacactg caaaaaaatc 540

tcctcagtgg gtagtgcact tccacgaaga cgctgctgtg catatattac cattggaatg 600

atatgtattt tcattggagt tgggttaact gttggcaccc cagattttgc aaggcgattt 660

cgagcaacct atgtttcttg ggcaattgct tatctcctag gattgatctg ccttatccga 720

gcttgttatt ggggagccat aagagtcagt tatccagaac acagttttgc ataa 774

<210> 73

<211> 118

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 73

Met Val Leu Thr Ala Met Val Gly Lys Ile His Arg Lys Arg Leu Thr

1 5 10 15

Tyr Thr Asn Ala Gly Arg Ile Lys Lys Leu Thr Gln Thr Asn Val Ala

20 25 30

Asp Val Val Lys Leu His Lys Gly Asp Met His Gly Cys Ala Trp Trp

35 40 45

Leu Val Pro Val Ile Leu Ala Leu Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly Ser

50 55 60

Leu Glu Ala Arg Ser Ser Arg Pro Ala Trp Pro Thr Trp Arg Ser Pro

65 70 75 80

Val Ser Thr Lys Asn Thr Arg Val Gly Gln Ala Trp Trp Ser Met Pro

85 90 95

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

100 105 110

Arg Arg Gln Arg Val Gln

115

<210> 74

<211> 357

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 74

atggtgctta cagccatggt gggaaaaatc cataggaaaa gactcacata cacaaatgca 60

ggcagaataa aaaaactcac acaaacaaac gttgcagatg ttgttaagtt acataaagga 120

gatatgcatg gctgtgcatg gtggctcgtg cctgtaatct tagcacttgg gggggccggg 180

gcgggtggat cacttgaggc caggagctca agaccagcct ggccaacatg gcgaagccct 240

gtctctacta aaaatacaag agttggccag gcatggtggt ccatgcctgt gatctcggct 300

acttgggaga ctgaggtggg aggatcgctt gggcccagga ggcagagggt acagtga 357

<210> 75

<211> 608

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 75

Met Ala Leu Arg Gly Pro Ala Gly Leu Gly Pro Gly Ser Arg Arg Pro

1 5 10 15

Leu Asp Glu Ala Val Ala Gly Ala Glu Gly Arg Glu Ala Pro Ala Leu

20 25 30

Val Ala Ala Gly Gly Ala Pro Glu Asp Asp Glu Glu Asp Asp Gly Arg

35 40 45

Gly Arg Gly Leu Leu Arg Trp Asp Ser Phe Ser Ala Trp Leu His Cys

50 55 60

Val Cys Val Val Gly Phe Asp Leu Glu Leu Gly Gln Ala Val Glu Val

65 70 75 80

Ile Tyr Pro Gln His Ser Lys Leu Thr Asp Arg Glu Lys Thr Asn Ile

85 90 95

Cys Tyr Leu Ser Phe Pro Asp Ser Asn Ser Gly Cys Leu Gly Asp Thr

100 105 110

Gln Phe Cys Phe Arg Phe Arg Gln Ser Ser Gly Arg Arg Val Ser Leu

115 120 125

His Cys Leu Leu Asp Gln Phe Asp Lys Asp Leu Pro Val Tyr Leu Lys

130 135 140

Lys Asp Pro Ala Tyr Phe Tyr Gly Tyr Val Tyr Phe Arg Gln Val Arg

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Lys Leu Pro Tyr Ile His Phe Phe His Thr Val Leu Lys Gln Ile

180 185 190

Ala Pro Glu Tyr Phe Glu Lys Asn Glu Pro Tyr Leu Glu Ala Ala Cys

195 200 205

Asn Asp Val Asp Arg Trp Pro Ala Pro Val Pro Gly Lys Thr Leu His

210 215 220

Leu Pro Ile Met Gly Val Val Met Lys Val Arg Ile Pro Thr Cys His

225 230 235 240

Asp Lys Pro Gly Thr Thr Gln Ile Val Gln Leu Thr Gln Gln Val Asp

245 250 255

Thr Asn Ile Ser Val Ile Leu Pro Thr Val His Glu Val Asp Ile Phe

260 265 270

Arg Cys Phe Cys Pro Val Phe Leu His Ser Gln Met Leu Trp Glu Leu

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Tyr Phe Ser Asp Phe Arg Pro Tyr Phe Thr Ile His Asp Ser Glu Phe

325 330 335

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

340 345 350

Val Thr Asn Pro Phe Phe Ala Lys Thr Leu Gln His Trp Pro His Ile

355 360 365

Ile Arg Ile Gly Asp Leu Lys Pro Thr Gly Glu Ile Pro Lys Gln Val

370 375 380

Lys Val Lys Lys Leu Lys Asn Leu Lys Thr Leu Asp Ser Lys Pro Gly

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Ser Val Ile Leu Arg Arg Tyr Phe Leu Glu Leu Thr Gln Ser Phe Ile

435 440 445

Ile Pro Leu Glu Arg Tyr Val Ala Ser Leu Met Pro Leu Gln Lys Ser

450 455 460

Ile Ser Pro Trp Lys Ser Pro Pro Gln Leu Arg Gln Phe Leu Pro Glu

465 470 475 480

Glu Phe Met Lys Thr Leu Glu Lys Thr Gly Pro Gln Leu Thr Ser Arg

485 490 495

Ile Lys Gly Asp Trp Ile Gly Leu Tyr Arg His Phe Leu Lys Ser Pro

500 505 510

Asn Phe Asp Gly Trp Phe Lys Thr Arg Arg Lys Glu Met Thr Gln Lys

515 520 525

Leu Glu Ala Leu His Leu Glu Ala Leu Cys Glu Glu Asp Leu Leu Leu

530 535 540

Trp Ile Gln Lys His Thr Glu Val Glu Thr Val Asp Leu Val Leu Lys

545 550 555 560

Leu Lys Asn Lys Leu Leu Gln Ala Asp Arg Glu His Leu Pro Val Lys

565 570 575

Pro Asp Thr Met Glu Lys Leu Arg Thr His Ile Asp Ala Ile Ile Leu

580 585 590

Ala Leu Pro Glu Asp Leu Gln Gly Ile Leu Leu Lys Thr Gly Met Thr

595 600 605

<210> 76

<211> 1827

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 76

atggctttga ggggccctgc gggcttgggg cccggctctc gaaggccgtt ggacgaagcg 60

gtggcagggg ccgagggccg cgaggcgccg gcccttgtgg cggcgggagg cgcgccagag 120

gacgatgaag aggacgatgg ccgtggccgg ggcctgctgc gctgggacag cttctccgcc 180

tggctgcact gcgtgtgtgt ggtgggcttc gacctggagc tgggccaggc cgtggaggta 240

atttatcctc agcattccaa acttactgac agagaaaaaa ccaatatttg ctatttgtct 300

tttccagatt caaattcagg ttgtcttgga gatacccagt tttgttttag atttcgacag 360

tcttctggga ggagggtgtc gctgcattgt ctcctggatc aatttgacaa agatttacca 420

gtttacttaa agaaggatcc tgcttatttt tatggatatg tgtatttccg acaagttcga 480

gataaaactc taaaaagagg ctactttcag aagtccttgg ttttgatcag caaactacct 540

tatattcatt tttttcacac tgtgctcaaa cagatagcac cagagtattt tgaaaagaat 600

gaaccttatt tggaagcagc ttgtaatgat gttgatcgat ggcctgcccc agtgccaggg 660

aaaacattac acctgccaat catgggggtg gtaatgaagg tacggattcc cacatgtcat 720

gacaagcctg ggacaactca aatagtgcag ttaactcagc aggtggacac aaatatatct 780

gttattttac ctactgttca tgaggtggat attttcaggt gtttctgccc agttttcctt 840

catagtcaga tgctctggga gctggtgctg ttgggggagc cccttgtggt tatggcgcca 900

tcaccatcgg aatcatcaga gactgtattg gcacttgtta actgtatttc tccattaaag 960

tacttcagtg atttccgacc ttatttcact attcatgata gtgaattcaa agaatatact 1020

acccgtacgc aagctccgcc ctcagttata ttaggagtaa ccaacccttt ttttgctaag 1080

acactccagc actggccaca cattattcga ataggagacc ttaaacctac aggtgaaatt 1140

cctaagcagg ttaaagtgaa aaaactgaag aatctaaaga ctctggattc caaacctgga 1200

gtttatactt catataagcc atatttaaat agagatgaag agatcataaa acaattacag 1260

aagggtgtac aacagaaacg tccttctgag gctcaaagtg ttattcttcg acgctatttt 1320

ttggaactga cacaaagttt catcattcca ttagaaagat atgtggcaag cttgatgcct 1380

ttgcagaaaa gtatttcccc atggaagagt ccacctcaat taagacagtt tcttccagaa 1440

gaatttatga aaacacttga gaaaacagga cctcagctaa cctctagaat aaaaggcgat 1500

tggattggac tttaccggca tttcctaaag tctccaaatt ttgatggctg gtttaagacc 1560

cggaggaagg aaatgaccca aaaattggag gcactccatc tagaagctct ttgtgaagag 1620

gacttacttc tctggatcca gaaacacaca gaagtagaaa cagtagacct tgtcttgaag 1680

ctgaaaaata agctgttgca ggctgatcga gagcacttac ctgtgaaacc tgacactatg 1740

gaaaagttac ggacacacat agatgccatt atcttagcat tgccagagga cttgcaaggc 1800

atactgctca aaacgggcat gacatga 1827

<210> 77

<211> 175

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 77

Met Gly Ala Leu Val Ile Arg Gly Ile Arg Asn Phe Asn Leu Glu Asn
1 5 10 15

Arg Ala Glu Arg Glu Ile Ser Lys Met Lys Pro Ser Val Ala Pro Arg
20 25 30

His Pro Ser Thr Asn Ser Leu Leu Arg Glu Gln Ile Ser Leu Tyr Pro
35 40 45

Glu Val Lys Gly Glu Ile Ala Arg Lys Asp Glu Lys Leu Leu Ser Phe
50 55 60

Leu Lys Asp Val Tyr Val Asp Ser Lys Asp Pro Val Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Val Lys Ala Ala Glu Thr Cys Gln Glu Pro Lys Glu Phe Arg Leu Pro
85 90 95

Lys Asp His His Phe Asp Met Ile Asn Ile Lys Ser Ile Pro Lys Gly
100 105 110

Lys Ile Ser Ile Val Glu Ala Leu Thr Leu Leu Asn Asn His Lys Leu
115 120 125

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

<210> 78
<211> 528
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 78

atgggagcac tagtgattcg cggtatcagg aatttcaacc tagagaaccg agcggaacgg 60
gaaatcagca agatgaagcc ctctgtcgct cccagacacc cctctaccaa cagcctcctg 120
cgagagcaga ttagtctcta tccagaagtt aaaggagaga ttgctcgtaa agatgaaaag 180
ctgctgtcgt ttctaaaaga tgtgtatgtt gattccaaag atcctgtgtc ttccttgcag 240
gtaaaagctg ctgaaacatg tcaagagccg aaggaattca gattgccgaa agaccatcat 300
tttgatatga taaatattaa gagcattccc aaaggcaaaa tttccattgt agaagcattg 360
acacttctca ataatcataa gcttttccca gaaacctgga ctgctgagaa aataatgcaa 420
gaataccagt tagaacagaa agatgtgaat tctcttctta aatattttgt tacttttgaa 480
gtcgaaatct tccctcctga agacaagaaa gcaatacgat caaaatga 528

<210> 79
<211> 132
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 79

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

50 55 60

Ser Pro Val Ser Asp Phe Phe Phe Pro Tyr Lys Gly Ser His Arg Asn

65 70 75 80

Gln Asn Ser Ser Ser Val Tyr Tyr His Glu Ile Ile Pro Phe Cys Pro

85 90 95

Val Thr Phe Leu Gln Gly Cys Pro Phe Phe Met Glu Cys Lys His Lys

100 105 110

Asn Arg Gln Phe Trp Leu Gly Gly Val Ala Arg Ala Cys Asn Pro Ser

115 120 125

Thr Leu Gly Gly

130

<210> 80

<211> 399

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 80

atggtatttt attgtatgca cttaaagtat tattctgaga aggctccaaa ggggccacag 60

ggcaaaaaca attacgaccc tattgggctc ggaacacaat accccaaagt atggcacttt 120

ggcatgctga gtgctttaaa ccaaaggaga ttggagggcc tcagacgcaa agtctctctg 180

aacctctcct actctcctgt ctctgacttc ttttttcccct acaaaggaag tcatagaaac 240

caaaattcct cctcagtcta ttaccatgag atcatacct tttgtccagt cacatttcta 300

caaggctgcc cattcttcat ggaatgtaag cataaaaata gacagttttg gctgggcggg 360

gtggctcggg cctgtaatcc cagcactttg ggtggctga 399

<210> 81

<211> 186

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 81

Met Ala Gly Ala Glu Trp Lys Ser Leu Glu Glu Cys Leu Glu Lys His

1 5 10 15

Leu Pro Leu Pro Asp Leu Gln Glu Val Lys Arg Val Leu Tyr Gly Lys

20 25 30

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

<210> 82
<211> 561
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 82

atggcgggcg ctgagtggaa gtcgctggag gaatgcttgg agaagcacct gccgctcccc 60
gacttgcagg aagtgaagcg cgttctctat ggcaaggaac tcaggaagct tgatctgccc 120
agggaagctt tcgaagctgc ctccagagaa gactttgaac tgcagggata tgcctttgaa 180
gcagcggagg agcagctgag acgaccccgc attgtgcacg tggggctggt tcagaacaga 240
atccccctcc ccgcaaatgc ccctgtggca gaacaggtct ctgcccttca tagacgcata 300
aaggctatcg tagaggtggc tgcaatgtgt ggagtcaaca tcatctgttt ccaggaagca 360
tggattctcc gtccacatca ccaggaaccc cggcctccct gctgttacgc accgagctgt 420

tgtctgattc cttcagtttt cccacatcgt tctgaatcca ttcgctcctc tccatctctc 480

taccaccacc tggtccaagc ccctggcagc tcacctctgg cttttgtaat tccctccagc 540

tggtctcctg tgccctcctg a 561

<210> 83

<211> 384

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 83

Met Ala Gly Ala Glu Trp Lys Ser Leu Glu Glu Cys Leu Glu Lys His
1 5 10 15

Leu Pro Leu Pro Asp Leu Gln Glu Val Lys Arg Val Leu Tyr Gly Lys
20 25 30

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

Arg Glu Asp Phe Glu Leu Gln Gly Tyr Ala Phe Glu Ala Ala Glu Glu
50 55 60

Gln Leu Arg Arg Pro Arg Ile Val His Val Gly Leu Val Gln Asn Arg
65 70 75 80

Ile Pro Leu Pro Ala Asn Ala Pro Val Ala Glu Gln Val Ser Ala Leu
85 90 95

His Arg Arg Ile Lys Ala Ile Val Glu Val Ala Ala Met Cys Gly Val
100 105 110

Asn Ile Ile Cys Phe Gln Glu Ala Trp Thr Met Pro Phe Ala Phe Cys
115 120 125

Thr Arg Glu Lys Leu Pro Trp Thr Glu Phe Ala Glu Ser Ala Glu Asp
130 135 140

Gly Pro Thr Thr Arg Phe Cys Gln Lys Leu Ala Lys Asn His Asp Met
145 150 155 160

Val Val Val Ser Pro Ile Leu Glu Arg Asp Ser Glu His Gly Asp Val
165 170 175

Leu Trp Asn Thr Ala Val Val Ile Ser Asn Ser Gly Ala Val Leu Gly
180 185 190

Lys Thr Arg Lys Asn His Ile Pro Arg Val Gly Asp Phe Asn Glu Ser
195 200 205

Thr Tyr Tyr Met Glu Gly Asn Leu Gly His Pro Val Phe Gln Thr Gln
210 215 220

Phe Gly Arg Ile Ala Val Asn Ile Cys Tyr Gly Arg His His Pro Leu
225 230 235 240

Asn Trp Leu Met Tyr Ser Ile Asn Gly Ala Glu Ile Ile Phe Asn Pro
245 250 255

Ser Ala Thr Ile Gly Ala Leu Ser Glu Ser Leu Trp Pro Ile Glu Ala
260 265 270

Arg Asn Ala Ala Ile Ala Asn His Cys Phe Thr Cys Ala Ile Asn Arg
275 280 285

Val Gly Thr Glu His Phe Pro Asn Glu Phe Thr Ser Gly Asp Gly Lys
290 295 300

Lys Ala His Gln Asp Phe Gly Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Ala
305 310 315 320

Ala Pro Asp Ser Ser Arg Thr Pro Gly Leu Ser Arg Ser Arg Asp Gly
325 330 335

Leu Leu Val Ala Lys Leu Asp Leu Asn Leu Cys Gln Gln Val Asn Asp
340 345 350

Val Trp Asn Phe Lys Met Thr Gly Arg Tyr Glu Met Tyr Ala Arg Glu
355 360 365

Leu Ala Glu Ala Val Lys Ser Asn Tyr Ser Pro Thr Ile Val Lys Glu
370 375 380

<210> 84
<211> 1155
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 84

atggcgggcg ctgagtggaa gtcgctggag gaatgcttgg agaagcacct gccgctcccc 60

gacttgcagg aagtgaagcg cgttctctat ggcaaggaac tcaggaagct tgatctgccc 120

agggaagctt tcgaagctgc ctccagagaa gactttgaac tgcagggata tgcctttgaa 180

gcagcggagg agcagctgag acgaccccgc attgtgcacg tggggctggt tcagaacaga 240

atccccctcc ccgcaaatgc ccctgtggca gaacaggtct ctgcccttca tagacgcata 300

aaggctatcg tagaggtggc tgcaatgtgt ggagtcaaca tcatctgttt ccaggaagca 360

tggactatgc cctttgcctt ctgtacgaga gagaagcttc cttggacaga atttgctgag 420

tcagcagagg atgggcccac caccagattc tgtcagaagc tggcgaagaa ccatgacatg 480

gtggtggtgt ctcccatcct ggaacgagac agcgagcatg gggatgtttt gtggaataca 540

gccgtggtga tctccaattc cggagcagtc ctgggaaaga ccaggaaaaa ccacatcccc 600

agagtgggtg atttcaacga gtcaacttac tacatggagg gaaacctggg ccacccccgtg 660

ttccagacgc agttcggaag gatcgcggtg aacatttgct acgggcggca ccacccccctc 720

aactggctta tgtacagcat caacggggct gagatcatct tcaacccctc ggccacgata 780

ggagcactca gcgagtccct gtggcccatc gaggccagaa acgcagccat tgccaatcac 840

tgcttcacct gcgccatcaa tcgagtgggc accgagcact tcccgaacga gtttacctcg 900

ggagatggaa agaaagctca ccaggacttt ggctactttt atggctcgag ctatgtggca 960

gcccctgaca gcagccggac tcctgggctg tcccgtagcc gggatggact gctagttgct 1020

aagctcgacc taaacctctg ccagcaggtg aatgatgtct ggaacttcaa gatgacgggc 1080

aggtatgaga tgtacgcacg ggagctcgcc gaagctgtca agtccaacta cagccccacc 1140

atcgtgaaag agtag 1155

<210> 85

<211> 254

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 85

Met Asn Ser Arg Gln Ala Trp Arg Leu Phe Leu Ser Gln Gly Arg Gly
1 5 10 15

Asp Arg Trp Val Ser Arg Pro Arg Gly His Phe Ser Pro Ala Leu Arg
20 25 30

Arg Glu Phe Phe Thr Thr Thr Thr Lys Glu Gly Tyr Asp Arg Arg Pro
35 40 45

Val Asp Ile Thr Pro Leu Glu Gln Arg Lys Leu Thr Phe Asp Thr His
50 55 60

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

<210> 86
<211> 765
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 86

atgaatagtc gccaggcttg gcggctcttt ctctcccaag gcagaggaga tcgttgggtt 60
tcaaggcccc gcgggcattt ctcgccggcc ctgcggagag agttcttcac taccacaacc 120
aaggagggat atgataggcg gccagtggat ataactcctt tagaacaaag gaaattaact 180

tttgataccc atgcattggt tcaggacttg gaaactcatg gatttgacaa aacacaagca 240

gaaacaattg tatcagcgtt aactgcttta tcaaatgtca gcctggatac tatctataaa 300

gagatggtca ctcaagctca acaggaaata acagtacaac agctaatggc tcatttggat 360

gctatcagga aagacatggt catcctagag aaaagtgaat ttgcaaatct gagagcagag 420

aatgagaaaa tgaaaattga attagaccaa gttaagcaac aactaatgca tgaaaccagt 480

cgaatcagag cagataataa actggatatc aacttagaaa ggagcagagt aacagatatg 540

tttacagatc aagaaaagca acttatggaa acaactacag aatttacaaa aaaggatact 600

caaaccaaaa gtattatttc agagaccagt aataaaattg acgctgaaat tgcttcctta 660

aaaacactga tggaatctaa caaacttgag acaattcgtt atcttgcagc ttcggtgttt 720

acttgcctgg caatagcatt gggattttat agattctgga agtag 765

<210> 87

<211> 254

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 87

Met Asn Ser Arg Gln Ala Trp Arg Leu Leu Leu Ser Gln Gly Arg Gly
1 5 10 15

Asp Arg Trp Val Ser Arg Pro Arg Gly His Phe Ser Pro Ala Leu Arg
20 25 30

Arg Glu Phe Phe Thr Thr Thr Thr Lys Glu Gly Tyr Asp Arg Arg Pro
35 40 45

Val Asp Ile Thr Pro Leu Glu Gln Arg Lys Leu Thr Phe Asp Thr His
50 55 60

Ala Leu Val Gln Asp Leu Glu Thr His Gly Phe Asp Lys Thr Gln Ala
65 70 75 80

Glu Thr Ile Val Ser Ala Leu Thr Ala Leu Ser Asn Val Ser Leu Asp
85 90 95

Thr Ile Tyr Lys Glu Met Val Thr Gln Ala Gln Gln Glu Ile Thr Val
100 105 110

Gln Gln Leu Met Ala His Leu Asp Ala Ile Arg Lys Asp Met Val Ile

115 120 125

Leu Glu Lys Ser Glu Phe Ala Asn Leu Arg Ala Glu Asn Glu Lys Met

130 135 140

Lys Ile Glu Leu Asp Gln Val Lys Gln Gln Leu Met His Glu Thr Ser

145 150 155 160

Arg Ile Arg Ala Asp Asn Lys Leu Asp Ile Asn Leu Glu Arg Ser Arg

165 170 175

Val Thr Asp Met Phe Thr Asp Gln Glu Lys Gln Leu Met Glu Thr Thr

180 185 190

Thr Glu Phe Thr Lys Lys Asp Thr Gln Thr Lys Ser Ile Ile Ser Glu

195 200 205

Thr Ser Asn Lys Ile Asp Ala Glu Ile Ala Ser Leu Lys Thr Leu Met

210 215 220

Glu Ser Asn Lys Leu Glu Thr Ile Arg Tyr Leu Ala Ala Ser Val Phe

225 230 235 240

Thr Cys Leu Ala Ile Ala Leu Gly Phe Tyr Arg Phe Trp Lys

245 250

<210> 88

<211> 765

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 88

atgaatagtc gccaggcttg gcggctcttg ctctcccaag gcagaggaga tcgttgggtt 60

tcaaggcccc gcgggcattt ctcgccggcc ctgcggagag agttcttcac taccacaacc 120

aaggagggat atgataggcg gccagtggat ataactcctt tagaacaaag gaaattaact 180

tttgataccc atgcattggt tcaggacttg gaaactcatg gatttgacaa aacacaagca 240

gaaacaattg tatcagcgtt aactgcttta tcaaatgtca gcctggatac tatctataaa 300

gagatggtca ctcaagctca acaggaaata acagtacaac agctaatggc tcatttggat 360

gctatcagga aagacatggt catcctagag aaaagtgaat ttgcaaatct gagagcagag 420

aatgagaaaa tgaaaattga attagaccaa gttaagcaac aactaatgca tgaaaccagt 480

cgaatcagag cagataataa actggatatc aacttagaaa ggagcagagt aacagatatg 540

tttacagatc aagaaaagca acttatggaa acaactacag aatttacaaa aaaggatact 600

caaaccaaaa gtattatttc agagaccagt aataaaattg acgctgaaat tgcttcctta 660

aaaacactga tggaatctaa caaacttgag acaattcgtt atcttgcagc ttcggtgttt 720

acttgcctgg caatagcatt gggattttat agattctgga agtag 765

<210> 89

<211> 353

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 89

Met Arg Leu Pro Arg Arg Ala Ala Leu Gly Leu Leu Pro Leu Leu Leu
1 5 10 15

Leu Leu Pro Pro Ala Pro Glu Ala Ala Lys Lys Pro Thr Pro Cys His
20 25 30

Arg Cys Arg Gly Leu Val Asp Lys Phe Asn Gln Gly Met Val Asp Thr
35 40 45

Ala Lys Lys Asn Phe Gly Gly Gly Asn Thr Ala Trp Glu Glu Lys Thr
50 55 60

Leu Ser Lys Tyr Glu Ser Ser Glu Ile Arg Leu Leu Glu Ile Leu Glu
65 70 75 80

Gly Leu Cys Glu Ser Ser Asp Phe Glu Cys Asn Gln Met Leu Glu Ala
85 90 95

Gln Glu Glu His Leu Glu Ala Trp Trp Leu Gln Leu Lys Ser Glu Tyr
100 105 110

Pro Asp Leu Phe Glu Trp Phe Cys Val Lys Thr Leu Lys Val Cys Cys
115 120 125

Ser Pro Gly Thr Tyr Gly Pro Asp Cys Leu Ala Cys Gln Gly Gly Ser
130 135 140

Gln Arg Pro Cys Ser Gly Asn Gly His Cys Ser Gly Asp Gly Ser Arg
145 150 155 160

Gln Gly Asp Gly Ser Cys Arg Cys His Met Gly Tyr Gln Gly Pro Leu
165 170 175

Cys Thr Asp Cys Met Asp Gly Tyr Phe Ser Ser Leu Arg Asn Glu Thr
180 185 190

His Ser Ile Cys Thr Ala Cys Asp Glu Ser Cys Lys Thr Cys Ser Gly
195 200 205

Leu Thr Asn Arg Asp Cys Gly Glu Cys Glu Val Gly Trp Val Leu Asp
210 215 220

Glu Gly Ala Cys Val Asp Val Asp Glu Cys Ala Ala Glu Pro Pro Pro
225 230 235 240

Cys Ser Ala Ala Gln Phe Cys Lys Asn Ala Asn Gly Ser Tyr Thr Cys
245 250 255

Glu Glu Cys Asp Ser Ser Cys Val Gly Cys Thr Gly Glu Gly Pro Gly
260 265 270

Asn Cys Lys Glu Cys Ile Ser Gly Tyr Ala Arg Glu His Gly Gln Cys
275 280 285

Ala Asp Val Asp Glu Cys Ser Leu Ala Glu Lys Thr Cys Val Arg Lys
290 295 300

Asn Glu Asn Cys Tyr Asn Thr Pro Gly Ser Tyr Val Cys Val Cys Pro
305 310 315 320

Asp Gly Phe Glu Glu Thr Glu Asp Ala Cys Val Pro Pro Ala Glu Ala
325 330 335

Glu Ala Thr Glu Gly Glu Ser Pro Thr Gln Leu Pro Ser Arg Glu Asp
340 345 350

Leu

<210> 90
<211> 1062
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 90

atgcgcctgc cgcgccgggc cgcgctgggg ctcctgccgc ttctgctgct gctgccgccc 60
gcgccggagg ccgccaagaa gccgacgccc tgccaccggt gccgggggct ggtggacaag 120
tttaaccagg ggatggtgga caccgcaaag aagaactttg gcggcgggaa cacggcttgg 180
gaggaaaaga cgctgtccaa gtacgagtcc agcgagattc gcctgctgga gatcctggag 240
gggctgtgcg agagcagcga cttcgaatgc aatcagatgc tagaggcgca ggaggagcac 300

ctggaggcct ggtggctgca gctgaagagc gaatatcctg acttattcga gtggttttgt 360

gtgaagacac tgaaagtgtg ctgctctcca ggaacctacg gtcccgactg tctcgcatgc 420

cagggcggat cccagaggcc ctgcagcggg aatggccact gcagcggaga tgggagcaga 480

cagggcgacg ggtcctgccg gtgccacatg gggtaccagg gcccgctgtg cactgactgc 540

atggacggct acttcagctc gctccggaac gagacccaca gcatctgcac agcctgtgac 600

gagtcctgca agacgtgctc gggcctgacc aacagagact gcggcgagtg tgaagtgggc 660

tgggtgctgg acgagggcgc ctgtgtggat gtggacgagt gtgcggccga gccgcctccc 720

tgcagcgctg cgcagttctg taagaacgcc aacggctcct acacgtgcga agagtgtgac 780

tccagctgtg tgggctgcac aggggaaggc ccaggaaact gtaaagagtg tatctctggc 840

tacgcgaggg agcacggaca gtgtgcagat gtggacgagt gctcactagc agaaaaaacc 900

tgtgtgagga aaaacgaaaa ctgctacaat actccaggga gctacgtctg tgtgtgtcct 960

gacggcttcg aagaaacgga agatgcctgt gtgccgccgg cagaggctga agccacagaa 1020

ggagaaagcc cgacacagct gccctcccgc gaagacctgt aa 1062

<210> 91

<211> 321

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 91

Met Arg Leu Pro Arg Arg Ala Ala Leu Gly Leu Leu Pro Leu Leu Leu

1 5 10 15

Leu Leu Pro Pro Ala Pro Glu Ala Ala Lys Lys Pro Thr Pro Cys His

20 25 30

Arg Cys Arg Gly Leu Val Asp Lys Phe Asn Gln Gly Met Val Asp Thr

35 40 45

Ala Lys Lys Asn Phe Gly Gly Gly Asn Thr Ala Trp Glu Glu Lys Thr

50 55 60

Leu Ser Lys Tyr Glu Ser Ser Glu Ile Arg Leu Leu Glu Ile Leu Glu

65 70 75 80

Gly Leu Cys Glu Ser Ser Asp Phe Glu Cys Asn Gln Met Leu Glu Ala

85 90 95

Gln Glu Glu His Leu Glu Ala Trp Trp Leu Gln Leu Lys Ser Glu Tyr

100 105 110

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

<210> 92
<211> 284
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 92

Met Arg Leu Pro Arg Arg Ala Ala Leu Gly Leu Leu Pro Leu Leu Leu
1 5 10 15

Leu Leu Pro Pro Ala Pro Glu Ala Ala Lys Lys Pro Thr Pro Cys His
20 25 30

Arg Cys Arg Gly Leu Val Asp Lys Phe Asn Gln Gly Met Val Asp Thr
35 40 45

Ala Lys Lys Asn Phe Gly Gly Gly Asn Thr Ala Trp Glu Glu Lys Thr
50 55 60

Leu Ser Lys Tyr Glu Ser Ser Glu Ile Arg Leu Leu Glu Ile Leu Glu
65 70 75 80

Gly Leu Cys Glu Ser Ser Asp Phe Glu Cys Asn Gln Met Leu Glu Ala
85 90 95

Gln Glu Glu His Leu Glu Ala Trp Trp Leu Gln Leu Lys Ser Glu Tyr
100 105 110

Pro Asp Leu Phe Glu Trp Phe Cys Val Lys Thr Leu Lys Val Cys Cys
115 120 125

Ser Pro Gly Thr Tyr Gly Pro Asp Cys Leu Ala Cys Gln Gly Gly Ser
130 135 140

Gln Arg Pro Cys Ser Gly Asn Gly His Cys Ser Gly Asp Gly Ser Arg
145 150 155 160

Gln Gly Asp Gly Ser Cys Arg Cys His Met Gly Tyr Gln Gly Pro Leu
165 170 175

Cys Thr Asp Cys Met Asp Gly Tyr Phe Ser Ser Leu Arg Asn Glu Thr
180 185 190

His Ser Ile Cys Thr Ala Cys Asp Glu Ser Cys Lys Thr Cys Ser Gly
195 200 205

Leu Thr Asn Arg Asp Cys Gly Glu Cys Glu Val Gly Trp Val Leu Asp
210 215 220

Glu Gly Ala Cys Val Asp Val Asp Glu Cys Ala Ala Glu Pro Pro Pro
225 230 235 240

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

245 250 255

Glu Gly Gly Pro Gly Gly Arg Val Cys Thr Pro Gly Pro Ala Gly Phe

260 265 270

Arg Cys Cys Leu Cys Gln His Ser Phe Met Ala Ser

275 280

<210> 93

<211> 325

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 93

Met Arg Leu Pro Arg Arg Ala Ala Leu Gly Leu Leu Pro Leu Leu Leu

1 5 10 15

Leu Leu Pro Pro Ala Pro Glu Ala Ala Lys Lys Pro Thr Pro Cys His

20 25 30

Arg Cys Arg Gly Leu Val Asp Lys Phe Asn Gln Gly Met Val Asp Thr

35 40 45

Ala Lys Lys Asn Phe Gly Gly Gly Asn Thr Ala Trp Glu Glu Lys Thr

50 55 60

Leu Ser Lys Tyr Glu Ser Ser Glu Ile Arg Leu Leu Glu Ile Leu Glu

65 70 75 80

Gly Leu Cys Glu Ser Ser Asp Phe Glu Cys Asn Gln Met Leu Glu Ala

85 90 95

Gln Glu Glu His Leu Glu Ala Trp Trp Leu Gln Leu Lys Ser Glu Tyr

100 105 110

Pro Asp Leu Phe Glu Trp Phe Cys Val Lys Thr Leu Lys Val Cys Cys

115 120 125

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

130 135 140

Gln Arg Pro Cys Ser Gly Asn Gly His Cys Ser Gly Asp Gly Ser Arg

145 150 155 160

Gln Gly Asp Gly Ser Cys Arg Cys His Met Gly Tyr Gln Gly Pro Leu

165 170 175

Cys Thr Asp Cys Met Asp Gly Tyr Phe Ser Ser Leu Arg Asn Glu Thr
180 185 190

His Ser Ile Cys Thr Ala Cys Asp Glu Ser Cys Lys Thr Cys Ser Gly
195 200 205

Leu Thr Asn Arg Asp Cys Gly Glu Cys Glu Val Gly Trp Val Leu Asp
210 215 220

Glu Gly Ala Cys Val Glu Cys Asp Ser Ser Cys Val Gly Cys Thr Gly
225 230 235 240

Glu Gly Pro Gly Asn Cys Lys Glu Cys Ile Ser Gly Tyr Ala Arg Glu
245 250 255

His Gly Gln Cys Ala Asp Val Asp Glu Cys Ser Leu Ala Glu Lys Thr
260 265 270

Cys Val Arg Lys Asn Glu Asn Cys Tyr Asn Thr Pro Gly Ser Tyr Val
275 280 285

Cys Val Cys Pro Asp Gly Phe Glu Glu Thr Glu Asp Ala Cys Val Pro
290 295 300

Pro Ala Glu Ala Glu Ala Thr Glu Gly Glu Ser Pro Thr Gln Leu Pro
305 310 315 320

Ser Arg Glu Asp Leu
325

<210> 94
<211> 402
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 94

Met Arg Leu Pro Arg Arg Ala Ala Leu Gly Leu Leu Pro Leu Leu Leu
1 5 10 15

Leu Leu Pro Pro Ala Pro Glu Ala Ala Lys Lys Pro Thr Pro Cys His
20 25 30

Arg Cys Arg Gly Leu Val Asp Lys Phe Asn Gln Gly Met Val Asp Thr
35 40 45

Ala Lys Lys Asn Phe Gly Gly Gly Asn Thr Ala Trp Glu Glu Lys Thr

50 55 60

Leu Ser Lys Tyr Glu Ser Ser Glu Ile Arg Leu Leu Glu Ile Leu Glu

65 70 75 80

Gly Leu Cys Glu Ser Ser Asp Phe Glu Cys Asn Gln Met Leu Glu Ala

85 90 95

Gln Glu Glu His Leu Glu Ala Trp Trp Leu Gln Leu Lys Ser Glu Tyr

100 105 110

Pro Asp Leu Phe Glu Trp Phe Cys Val Lys Thr Leu Lys Val Cys Cys

115 120 125

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

130 135 140

Gln Arg Pro Cys Ser Gly Asn Gly His Cys Ser Gly Asp Gly Ser Arg

145 150 155 160

Gln Gly Asp Gly Ser Cys Arg Cys His Met Gly Tyr Gln Gly Pro Leu

165 170 175

Cys Thr Asp Cys Met Asp Gly Tyr Phe Ser Ser Leu Arg Asn Glu Thr

180 185 190

His Ser Ile Cys Thr Val Arg Thr Gly Leu Ser Asp Ser Tyr Pro Pro

195 200 205

Cys Cys Leu Ser Leu Gly Cys Trp Arg Gly Val Gly His Ala Trp Ile

210 215 220

Arg Gly Arg Asn Thr His Thr Gln Pro Gly Tyr Ser Ser Arg Val Trp

225 230 235 240

Ile Ala Ala Phe Ser Pro Ala Cys Asp Glu Ser Cys Lys Thr Cys Ser

245 250 255

Gly Leu Thr Asn Arg Asp Cys Gly Glu Cys Glu Val Gly Trp Val Leu

260 265 270

Asp Glu Gly Ala Cys Val Asp Val Asp Glu Cys Ala Ala Glu Pro Pro

275 280 285

Pro Cys Ser Ala Ala Gln Phe Cys Lys Asn Ala Asn Gly Ser Tyr Thr

290 295 300

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

305 310 315 320

Gly Asn Cys Lys Glu Cys Ile Ser Gly Tyr Ala Arg Glu His Gly Gln

325 330 335

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

340 345 350

Lys Asn Glu Asn Cys Tyr Asn Thr Pro Gly Ser Tyr Val Cys Val Cys

355 360 365

Pro Asp Gly Phe Glu Glu Thr Glu Asp Ala Cys Val Pro Pro Ala Glu

370 375 380

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

385 390 395 400

Asp Leu

<210> 95

<211> 373

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 95

Met Arg Leu Pro Arg Arg Ala Ala Leu Gly Leu Leu Pro Leu Leu Leu

1 5 10 15

Leu Leu Pro Pro Ala Pro Glu Ala Ala Lys Lys Pro Thr Pro Cys His

20 25 30

Arg Cys Arg Gly Leu Val Asp Lys Phe Asn Gln Gly Met Val Asp Thr

35 40 45

Ala Lys Lys Asn Phe Gly Gly Gly Asn Thr Ala Trp Glu Glu Lys Thr

50 55 60

Leu Ser Lys Tyr Glu Ser Ser Glu Ile Arg Leu Leu Glu Ile Leu Glu

65 70 75 80

Gly Leu Cys Glu Ser Ser Asp Phe Glu Cys Asn Gln Met Leu Glu Ala

85 90 95

Gln Glu Glu His Leu Glu Ala Trp Trp Leu Gln Leu Lys Ser Glu Tyr

100 105 110

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

Val Ala Leu Arg Trp

370

<210> 96

<211> 2204

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 96

Met Pro Leu Phe Phe Ser Ala Leu Leu Val Leu Leu Leu Val Ala Leu

1 5 10 15

Ser Ala Leu Phe Leu Gly Arg Trp Leu Val Val Arg Leu Ala Thr Lys

20 25 30

Trp Cys Gln Arg Lys Leu Gln Ala Glu Leu Lys Ile Gly Ser Phe Arg

35 40 45

Phe Phe Trp Ile Gln Asn Val Ser Leu Lys Phe Gln Gln His Gln Gln

50 55 60

Thr Val Glu Ile Asp Asn Leu Trp Ile Ser Ser Lys Pro Leu Ser His

65 70 75 80

Asp Leu Pro His Tyr Val Ala Leu Cys Phe Gly Glu Val Arg Ile Arg

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Phe Cys Gln Leu Phe Ser Ile His Val Asp Ala Ile Asn Ile Met

130 135 140

Val Leu Lys Val Asp Thr Ser Glu Ser Leu Trp His Ile Gln Ile Ser

145 150 155 160

Arg Ser Arg Phe Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Arg Leu Ile Cys Glu

165 170 175

Val Ser Leu Cys Lys Ile Asn Ser Lys Val Leu Lys Ser Gly Gln Leu

180 185 190

Glu Asp Thr Cys Leu Val Glu Leu Ser Leu Ala Leu Asp Leu Cys Leu
195 200 205
Lys Val Gly Ile Ser Ser Arg His Leu Thr Ala Ile Thr Val Asp Val
210 215 220
Trp Thr Leu His Ala Glu Leu His Glu Gly Leu Phe Gln Ser Gln Leu
225 230 235 240
Leu Cys Gln Gly Pro Ser Leu Ala Ser Lys Pro Val Pro Cys Ser Glu
245 250 255
Val Thr Glu Asn Leu Val Glu Pro Thr Leu Pro Gly Leu Phe Leu Leu
260 265 270
Gln Gln Leu Pro Asp Gln Val Lys Val Lys Met Glu Asn Thr Ser Val
275 280 285
Val Leu Ser Met Asn Ser Gln Lys Arg His Leu Thr Trp Thr Leu Lys
290 295 300
Leu Leu Gln Phe Leu Tyr His Arg Asp Glu Asp Gln Leu Pro Leu Arg
305 310 315 320
Ser Phe Thr Ala Asn Ser Asp Met Ala Gln Met Ser Thr Glu Leu Leu
325 330 335
Leu Glu Asp Gly Leu Leu Leu Ser Gln Ser Arg Gln Arg Ile Val Cys
340 345 350
Leu Asn Ser Leu Lys Ala Ser Val Gln Val Thr Thr Ile Asp Leu Ser
355 360 365
Ala Ser Leu Val Leu Asn Thr Cys Ile Ile His Tyr Arg His Gln Glu
370 375 380
Phe Ser His Trp Leu His Leu Leu Ala Leu Glu Thr Gln Gly Ser Ser
385 390 395 400
Ser Pro Val Leu Lys Gln Arg Lys Lys Arg Thr Phe Pro Gln Ile Leu
405 410 415
Ala Pro Ile Ile Phe Ser Thr Ser Ile Ser Asn Val Asn Ile Ser Ile
420 425 430
Gln Leu Gly Asp Thr Pro Pro Phe Ala Leu Gly Phe Asn Ser Ile Ser
435 440 445

Leu Asp Tyr Gln His Leu Arg Pro Gln Ser Ile His Gln Arg Gly Val
450 455 460
Leu Thr Val Asp His Leu Cys Trp Arg Val Gly Ser Asp Ser His Ile
465 470 475 480
Gln Arg Ala Pro His Pro Pro Asn Met His Val Trp Gly Glu Ala Leu
485 490 495
Val Leu Asp Ser Phe Thr Leu Gln Gly Ser Tyr Asn Gln Pro Leu Val
500 505 510
Leu Ser Ser Thr Gln Ser Asp Thr Leu Phe Leu Asp Cys Thr Ile Arg
515 520 525
Gly Leu Gln Val Glu Ala Ser Asp Thr Cys Ala Gln Cys Leu Ser Arg
530 535 540
Ile Leu Ser Leu Met Gly Pro Gln Ser Gly Lys Ser Ala Val Ser Arg
545 550 555 560
His Ser Ser Phe Gly Glu Ser Val Ser Leu Leu Trp Lys Val Asp Leu
565 570 575
Lys Val Glu Asp Met Asn Leu Phe Thr Leu Ser Ala Leu Val Gly Ala
580 585 590
Ser Glu Val Arg Leu Asp Thr Leu Ala Ile Leu Gly Ser Ala Glu Thr
595 600 605
Ser Thr Val Gly Ile Gln Gly Leu Val Leu Ala Leu Val Lys Ser Val
610 615 620
Thr Glu Lys Met Gln Pro Cys Cys Lys Ala Pro Asp Ile Pro Thr Pro
625 630 635 640
Val Leu Ser Leu Ser Met Leu Ser Ile Thr Tyr His Ser Ser Ile Arg
645 650 655
Ser Leu Glu Val Gln Cys Gly Ala Gly Leu Thr Leu Leu Trp Ser Pro
660 665 670
Pro Asp His Met Tyr Leu Tyr Gln His Val Leu Ala Thr Leu Gln Cys
675 680 685
Arg Asp Leu Leu Arg Ala Thr Val Phe Pro Glu Thr Val Pro Ser Leu

690 695 700

Ala Leu Glu Thr Ser Gly Thr Thr Ser Glu Leu Glu Gly Arg Ala Pro

705 710 715 720

Glu Pro Leu Pro Pro Lys Arg Leu Leu Asn Leu Thr Leu Glu Val Ser

725 730 735

Thr Ala Lys Leu Thr Ala Phe Val Ala Glu Asp Lys Phe Ile Thr Leu

740 745 750

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

755 760 765

Tyr Cys Pro Glu Leu Ala Ala Gly Phe Asp Gly Asn Ser Ile Phe Asn

770 775 780

Phe Lys Glu Val Glu Val Gln Leu Leu Pro Glu Leu Glu Phe Pro Tyr

785 790 795 800

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

805 810 815

Trp Leu Lys Gly Leu His Gln Gly Thr Arg Ala Trp Ala Ser Pro Ser

820 825 830

Pro Val Pro Leu Pro Pro Asp Leu Leu Leu Lys Val Glu His Phe Ser

835 840 845

Trp Val Phe Leu Asp Asp Val Phe Glu Val Lys Leu His Asp Asn Tyr

850 855 860

Glu Leu Met Lys Asp Glu Ser Lys Glu Ser Ala Lys Arg Leu Gln Leu

865 870 875 880

Leu Asp Ala Lys Val Ala Ala Leu Arg Lys Gln His Gly Glu Leu Leu

885 890 895

Pro Ala Arg Lys Ile Glu Glu Leu Tyr Ala Ser Leu Glu Arg Lys Asn

900 905 910

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

915 920 925

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

930 935 940

Ala Leu Ala Asp Ala Ser Phe His Gly Pro Glu His Val Val Glu Gln

945 950 955 960

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

965 970 975

Leu Val Ile Gln Trp Cys Arg Met Leu Lys Cys Asn Val Lys Ser Phe

980 985 990

Leu Val Arg Ile Arg Asp Tyr Pro Arg Tyr Leu Phe Glu Ile Arg Asp

995 1000 1005

Trp Arg Leu Met Gly Arg Leu Val Gly Thr Glu Gln Ser Gly Gln

1010 1015 1020

Pro Cys Ser Arg Arg Arg Gln Ile Leu His Leu Gly Leu Pro Trp

1025 1030 1035

Gly Asn Val Ala Val Glu Arg Asn Met Pro Pro Leu Lys Phe Tyr

1040 1045 1050

His Asp Phe His Ser Glu Ile Phe Gln Tyr Thr Val Val Trp Gly

1055 1060 1065

Pro Cys Trp Asp Pro Ala Trp Thr Leu Ile Gly Gln Cys Val Asp

1070 1075 1080

Leu Leu Thr Lys Pro Ser Ala Asp Pro Ser Pro Pro Leu Pro Trp

1085 1090 1095

Trp Asp Lys Ser Arg Leu Leu Phe His Gly Asp Trp His Met Asp

1100 1105 1110

Ile Glu Gln Ala Asn Leu His Gln Leu Ala Thr Glu Asp Pro Tyr

1115 1120 1125

Asn Thr Thr Glu Asn Met His Trp Glu Trp Ser His Leu Ser Phe

1130 1135 1140

His Trp Lys Pro Gly Gln Phe Val Phe Lys Gly Asp Leu Asp Ile

1145 1150 1155

Asn Val Arg Thr Ala Ser Lys Tyr Asp Asp Cys Cys Phe Leu His

1160 1165 1170

Leu Pro Asp Leu Cys Met Thr Leu Asp Leu Gln Trp Leu Cys His

1175 1180 1185

Gly Asn Pro His Asp His His Ser Val Thr Leu Arg Ala Pro Glu

1190 1195 1200

Phe Leu Pro Glu Val Pro Leu Gly Gln Leu His Asp Ser Tyr Arg

1205 1210 1215

Ala Phe Arg Ser Glu Asn Leu Asn Leu Ser Ile Lys Met Asp Leu

1220 1225 1230

Ala Arg His Ser Gly Thr Ile Ser Gln Pro Arg Ile Leu Leu Tyr

1235 1240 1245

Ser Ser Thr Leu Arg Trp Met Gln Asn Phe Trp Ala Thr Trp Thr

1250 1255 1260

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

1265 1270 1275

Lys Pro Ser Lys Lys Lys Leu Gly Gln His Tyr Lys Gln Leu Ser

1280 1285 1290

Tyr Thr Ala Leu Phe Pro Gln Leu Gln Val His Tyr Trp Ala Ser

1295 1300 1305

Phe Ala Gln Gln Arg Gly Ile Gln Ile Glu Cys Ser Gln Gly His

1310 1315 1320

Val Phe Thr Arg Gly Thr Gln Arg Leu Ile Pro Gln Ala Gly Thr

1325 1330 1335

Val Met Arg Arg Leu Ile Ser Asp Trp Ser Val Thr Gln Met Val

1340 1345 1350

Ser Asp Leu Ser Gln Val Thr Val His Leu Met Ala Ser Pro Thr

1355 1360 1365

Glu Glu Asn Ala Asp His Cys Leu Asp Pro Leu Val Thr Lys Thr

1370 1375 1380

His Leu Leu Ser Leu Ser Ser Leu Thr Tyr Gln Arg His Ser Asn

1385 1390 1395

Arg Thr Ala Glu Glu Glu Leu Ser Ala Arg Asp Gly Asp Pro Thr

1400 1405 1410

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

1415 1420 1425

Thr Thr Thr Asn Arg Asp Ile Ala Phe Gly Leu Tyr Asp Gly Tyr

1430 1435 1440

Lys Lys Ala Ala Val Leu Lys Arg Asn Leu Ser Thr Glu Ala Leu

1445 1450 1455

Lys Gly Leu Lys Ile Asp Pro Gln Met Pro Ala Lys Lys Pro Lys

1460 1465 1470

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

1475 1480 1485

Pro Ser Phe Ser Gly Gln Pro Asp Lys Gly Ser Ser Gly Gly Ala

1490 1495 1500

Tyr Met Leu Gln Lys Leu Ile Glu Glu Thr Asp Arg Leu Val Val

1505 1510 1515

Phe Thr Glu Glu Glu Ser Gly Met Ser Asp Gln Leu Cys Gly Ile

1520 1525 1530

Ala Ala Cys Gln Thr Asp Asp Ile Tyr Asn Arg Asn Cys Leu Ile

1535 1540 1545

Glu Leu Val Asn Cys Gln Met Val Leu Arg Gly Ala Glu Thr Glu

1550 1555 1560

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

1565 1570 1575

Gln His His Pro Ala Trp Tyr Gly Asp Thr Leu Lys Gln Lys Thr

1580 1585 1590

Ser Trp Thr Cys Leu Leu Asp Gly Met Gln Tyr Phe Ala Thr Thr

1595 1600 1605

Glu Ser Ser Pro Thr Glu Gln Asp Gly Arg Gln Leu Trp Leu Glu

1610 1615 1620

Val Lys Asn Ile Glu Glu His Arg Gln Arg Ser Leu Asp Ser Val

1625 1630 1635

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

1640 1645 1650

Thr Thr Thr Asp Trp Asn Gln Pro Ala Glu Ala Gln Gln Ala Gln

1655 1660 1665

Gln Val Gln Arg Ile Ile Ser Arg Cys Asn Cys Arg Met Tyr Tyr

1670 1675 1680

Ile Ser Tyr Ser His Asp Ile Asp Pro Glu Leu Ala Thr Gln Ile

1685 1690 1695

Lys Pro Pro Glu Val Leu Glu Asn Gln Glu Lys Glu Asp Leu Leu

1700 1705 1710

Lys Lys Gln Glu Gly Ala Val Asp Thr Phe Thr Leu Ile His His

1715 1720 1725

Glu Leu Glu Ile Ser Asn Pro Ala Gln Tyr Ala Met Ile Leu Asp

1730 1735 1740

Ile Val Asn Asn Leu Leu Leu His Val Glu Pro Lys Arg Lys Glu

1745 1750 1755

His Ser Glu Lys Lys Gln Arg Val Arg Phe Gln Leu Glu Ile Ser

1760 1765 1770

Ser Asn Pro Glu Glu Gln Arg Ser Ser Ile Leu His Leu Gln Glu

1775 1780 1785

Ala Val Arg Gln His Val Ala Gln Ile Arg Gln Leu Glu Lys Gln

1790 1795 1800

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

1805 1810 1815

Asn Leu Leu Asp Leu Asn Gln Lys Leu Gln Leu Gln Leu Asn Gln

1820 1825 1830

Glu Lys Ala Asn Leu Gln Leu Glu Ser Glu Glu Leu Asn Ile Leu

1835 1840 1845

Ile Arg Cys Phe Lys Asp Phe Gln Leu Gln Arg Ala Asn Lys Met

1850 1855 1860

Glu Leu Arg Lys Gln Gln Glu Asp Val Ser Val Val Arg Arg Thr

1865 1870 1875

Glu Phe Tyr Phe Ala Gln Ala Arg Trp Arg Leu Thr Glu Glu Asp

1880 1885 1890

Gly Gln Leu Gly Ile Ala Glu Leu Glu Leu Gln Arg Phe Leu Tyr

1895 1900 1905

Ser Lys Val Asn Lys Ser Asp Asp Thr Ala Glu His Leu Leu Glu

1910 1915 1920

Leu Gly Trp Phe Thr Met Asn Asn Leu Leu Pro Asn Ala Val Tyr

1925 1930 1935

Lys Val Val Leu Arg Pro Gln Ser Ser Cys Gln Ser Gly Arg Gln

1940 1945 1950

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

1955 1960 1965

Ile Ser Val Lys Glu His Phe Glu Val Asn Val Val Pro Leu Thr

1970 1975 1980

Ile Gln Leu Thr His Gln Phe Phe His Arg Met Met Gly Phe Phe

1985 1990 1995

Phe Pro Gly Arg Ser Val Glu Asp Asp Glu Val Gly Asp Glu Glu

2000 2005 2010

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

2015 2020 2025

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

2030 2035 2040

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

2045 2050 2055

Ser Phe Arg Lys Ser Pro Glu His Pro Val Asp Asp Ile Asp Lys

2060 2065 2070

Met Lys Glu Arg Ala Ala Met Asn Asn Ser Phe Ile Tyr Ile Lys

2075 2080 2085

Ile Pro Gln Val Pro Leu Cys Val Ser Tyr Lys Gly Glu Lys Asn

2090 2095 2100

Ser Val Asp Trp Gly Asp Leu Asn Leu Val Leu Pro Cys Leu Glu

2105 2110 2115

Tyr His Asn Asn Thr Trp Thr Trp Leu Asp Phe Ala Met Ala Val

2120 2125 2130

Lys Arg Asp Ser Arg Lys Ala Leu Val Ala Gln Val Ile Lys Glu

2135 2140 2145

Lys Leu Arg Leu Lys Ser Ala Thr Gly Ser Glu Val Arg Gly Lys

2150 2155 2160

Leu Glu Thr Lys Ser Asp Leu Asn Met Gln Gln Gln Glu Glu Glu

2165 2170 2175

Glu Lys Ala Arg Leu Leu Ile Gly Leu Ser Val Gly Asp Lys Asn

2180 2185 2190

Pro Gly Lys Lys Ser Ile Phe Gly Arg Arg Lys

2195 2200

<210> 97

<211> 6615

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 97

atgcctctgt tcttctccgc gctgttggtc ttgctgctag ttgcgcttag cgccctcttt 60

ctaggccggt ggcttgtggt ccggttggcc accaagtggt gtcagcggaa gctgcaggcg 120

gagctaaaga ttggctcctt ccgctttttt tggatccaga atgtcagtct taagtttcag 180

caacaccagc aaacagtgga aattgataac ctgtggattt ccagcaaacc ccttagccat 240

gatcttccac actatgtggc attgtgcttt ggagaagtgc gtatcagaac ggacctacag 300

aaagtttctg acctgtctgc cccattctcc cagagcgctg gggtggatca aaaggaactg 360

tccttcagcc catccttatt gaagatcttc tgccaactat tctccattca tgtagatgct 420

ataaacatca tggttctcaa ggtggatacc tctgagtcct tatggcatat tcagatcagt 480

agaagcagat ttcttttgga tagtgatggg aaaaggctaa tctgtgaggt gagcttatgt 540

aagatcaaca gcaaagttct aaagagtggt cagctggagg acacctgcct agtggagctt 600

tcactggccc tggacctgtg tctaaaggtg ggcattagca gtcggcatct cactgctatc 660

actgtggatg tgtggacact ccatgctgaa ctgcatgagg gcctcttcca gagccaactg 720

ctgtgccagg gcccaagcct agcatctaag cctgttccct gttcagaggt gacagaaaac 780

ttagttgagc caactctgcc tggcctattc cttctccagc agctgccaga ccaggtcaag 840

gttaagatgg agaacacaag cgtggtattg tccatgaata gtcaaaagag gcacctgact 900

tggactctga agctgctgca gttcctgtac caccgtgatg aggatcagct gccccttcga 960

agcttcacag caaactctga tatggcacag atgagcactg aactgctgct ggaagatggg 1020

ttgttgttgt cccagagtcg ccaacgcatt gtctgcctca actccctcaa ggctagtgtg 1080

caggtgacca ccattgacct ctcagcctcc ctagttctga acacttgcat cattcactac 1140

cggcaccagg aattctctca ctggctgcac ctgctagcac tggaaaccca agggtctagt 1200

tcacctgttc taaagcaaag gaaaaaaaga accttccccc aaatcctggc tcccatcatc 1260

tttagcacct ccatctccaa tgtcaacatt tccattcaac ttggagatac accacctttt 1320

gccttgggat tcaattctat ctctctggat taccagcacc tcaggccaca aagcatccat 1380

cagcggggcg tcctaactgt ggaccacctc tgctggcgtg tgggcagtga ctcccacatt 1440

cagcgggcgc cacacccacc caatatgcat gtttggggtg aggcacttgt tctggactcc 1500

ttcacactac agggtagcta taaccagcct ctggtcctgt ccagcaccca gtcagatacc 1560

ctttttcttg attgtaccat tcgaggactt caggtggaag catcagatac ctgtgcccaa 1620

tgtctgtctc gtatcttatc cctgatgggt ccacaatctg ggaagtcagc tgtctctagg 1680

cactcttcat ttggggaatc tgtgtcatta ctgtggaagg tggacttgaa ggtcgaagac 1740

atgaacttgt ttacccttc tgccttggtt ggtgcttcag aggtacgact ggacacccta 1800

gctatcctgg gcagtgcaga gacgtccact gtggggattc aaggacttgt gttagcgctg 1860

gtgaaatcag tcacggagaa gatgcaaccc tgttgcaagg cccctgacat ccctacccca 1920

gtgctcagcc tttccatgct ctccatcacc tatcacagca gcatccgctc tctggaggtt 1980

cagtgtggtg cagggctgac cttactttgg agccccccag atcacatgta cctgtaccag 2040

catgtcctgg ccactctaca gtgccgagac ctactaagag ccactgtgtt tcctgagact 2100

gtaccatccc ttgcactaga gacttcagga actacttctg agctagaagg ccgtgcccct 2160

gagccattac ccccaaagcg gctgctaaac ctaaccctgg aggtgagcac agccaagctc 2220

acagcttttg tagctgagga caagttcatt accctggctg cagagagtgt gtcactgagc 2280

cggcatggag gttccctgca ggcatactgt ccagagctgg ctgctggctt tgatggcaat 2340

agtatcttca acttcaagga ggtggaggtg cagctgctac ctgagctgga gtttccttat 2400

cagtatgact tttctcgaac tctagatgag gctgtgggag ttcagaagtg gctgaaggga 2460

ctacatcaag ggactcgtgc ttgggcctct ccaagccctg tcccactccc acctgatcta 2520

ctcttaaagg ttgagcactt ctcatgggtt ttcttggatg atgtttttga ggtgaaactt 2580

catgataact acgagctgat gaaggatgaa agtaaggaga gtgccaaaag actacagcta 2640

ctggatgcta aagtggccgc ccttcggaag cagcatgggg agttgttgcc tgcccgcaaa 2700

attgaggagc tctatgcctc tttggaacgc aaaaacattg aaatctacat ccagcgttcc 2760

cgtcgtctct atggcaacac acccatgcgc cgggcactgc ttacttggag cttagcaggg 2820

ctagaactgg tagctctggc agatgcctcc ttccatggtc ctgagcatgt ggtagaacag 2880

gttcaagagc ttgatccagg cagccctttt ccccctgagg gattagatct tgtcattcag 2940

tggtgtcgaa tgctcaagtg caatgtcaag agctttctgg ttcggatcag ggactatcca 3000

cggtacctgt ttgagatccg tgactggcgg ctaatgggtc gacttgtggg caccgagcag 3060

agtggtcagc cttgctcccg tcggcgtcag atcttgcact tggggcttcc gtggggtaac 3120

gtggcagtgg agaggaacat gcccccactc aaattctacc atgactttca ctcggaaata 3180

ttccagtaca cagtggtgtg gggcccatgc tgggatccag cctggacact aattggccag 3240

tgtgtggacc tcttgaccaa gccctcagct gaccccagcc caccttgcc ctggtgggac 3300

aagagccgtc ttctgttcca tggagactgg cacatggaca ttgaacaggc gaacctgcac 3360

cagctggcca ctgaggatcc atacaacaca actgaaaata tgcactggga gtggagccac 3420

ctgtcttttc attggaaacc tggtcagttt gtgttcaagg gtgacttgga tatcaacgtg 3480

agaacagcct ctaagtatga cgactgctgc ttccttcacc tgcctgacct ctgcatgaca 3540

ctggacctgc agtggctgtg ccatgggaac ccccatgatc accatagtgt cactctgcgg 3600

gccccagagt tcctgcctga ggtgcccttg ggccagcttc atgactccta ccgggccttt 3660

cgctcggaga acctcaatct ctccatcaag atggatctgg ctcggcacag tggaacaata 3720

tcccagcccc gaattctgct atatagtagt accctgcgct ggatgcaaaa cttctgggca 3780

acttggacaa gtgtcacaag gcctatctgc aggggaaagc tcttcaataa cctgaaaccc 3840

agcaagaaga aacttggtca gcactacaag caactttcct atacagccct ctttccccag 3900

ctgcaggtac attattgggc ctcatttgcc cagcaacggg gcatccagat tgagtgcagt 3960

cagggccatg tcttcactcg ggggactcag cggcttatac ctcaagcagg cacagtgatg 4020

cggcgcctta tctctgattg gagtgttacc cagatggtga gtgacctaag tcaggtgacc 4080

gttcacctga tggcctcacc cactgaagag aatgctgatc actgtcttga tcccttggta 4140

acaaagaccc acctgctgag cttgtcctcc ctcacctacc aacggcatag caatcgcaca 4200

gctgaggagg agctctctgc tcgtgatggg gatcctacct ttcatacaca tcagctgcac 4260

ttagtagatt tacggatttc ctggacaact accaatcgag acattgcctt tgggttatat 4320

gatgggtaca aaaaggcagc tgtactcaaa cgtaatcttt ctactgaggc cctgaagggg 4380

ttaaagattg atccacagat gccagccaaa aagccaaagc ggggtgtccc aactagtgcc 4440

tcagccccac ctcgtgttaa cactcccagc ttcagtggac aacctgataa ggggtcatca 4500

ggaggtgctt acatgttgca gaagctaatt gaagagacag ataggcttgt agtgttcaca 4560

gaagaggaat caggcatgag tgaccagttg tgtggcattg ctgcctgcca gacggatgac 4620

atatacaacc gaaactgcct tattgaattg gtcaactgtc agatggttct tcgtggagca 4680

gagacagaag gctgtgtcat tgtgtcagct gccaaagccc aactgctgca gtgccagcac 4740

catccagcct ggtatggtga tacattgaag caaaagacat cctggacttg cctcttggat 4800

ggcatgcagt actttgccac cactgaaagc agccccacag agcaggatgg ccgacagctc 4860

tggttagagg tgaagaatat cgaggagcac cggcagcgta gtctggactc tgtgcaggag 4920

ctgatggaga gtgggcaggc agtgggcggc atggttacca caaccacaga ttggaaccag 4980

ccagctgagg cacagcaagc ccagcaagtc cagcggatca tttcgcgttg caactgccga 5040

atgtactata ttagttacag ccatgacatt gatcctgaac tagcaactca gattaagcca 5100

cctgaagttc ttgagaacca ggaaaaggaa gatctcctaa agaagcagga aggggctgtg 5160

gataccttca cacttatcca ccatgagctg gaaatttcca acccagctca gtatgccatg 5220

atcctggaca ttgtcaacaa cctgctgctc catgtagaac ctaagcggaa ggaacatagt 5280

gagaagaagc aacgggtcag gttccagctt gagatctcta gcaatccaga ggagcaacgc 5340

agcagcatac tgcatttgca ggaggctgtg cggcagcatg tggcccaaat acgacagctg 5400

gagaagcaga tgtattctac catgaagtct ttgcaggatg acagcaagaa tgagaatctg 5460

cttgacctga accagaagct tcagttgcag ctaaaccagg agaaggccaa cctgcagctg 5520

gaaagtgaag aactgaatat cctcatcagg tgttttaagg atttccaact gcagcgggct 5580

aacaagatgg agctgcgaaa gcagcaagaa gatgtgagtg tggtccgtcg cactgagttt 5640

tactttgctc aggcacggtg gcgcctgaca gaggaagatg gacagctggg aattgctgaa 5700

ttagaactgc agaggttcct ctacagcaag gtgaataagt ctgatgacac agcagaacat 5760

cttctggagt tgggctggtt taccatgaac aacctcctcc ccaatgctgt ctataaggta 5820

gtactgcggc cccagagctc ctgccagtct gggcgacagc tagctctccg cctcttcagc 5880

aaagttcggc cccctgttgg gggtatctct gttaaggagc attttgaggt aaatgtggtg 5940

cctctcacca tccagctgac acaccagttc ttccacagaa tgatgggctt tttctttcct 6000

ggccgaagtg tggaagatga tgaagttggt gatgaagagg ataagtccaa actggtgact 6060

actggaatac cagtggtgaa gcctcggcag ctgattgcaa cagatgatgc agtaccactg 6120

ggccctggga agggtgtggc acagggtttg actcggagtt ctggggtcag aaggtcattt 6180

cgcaaatcgc cagagcaccc tgtggatgac attgacaaga tgaaagagcg agctgccatg 6240

aacaactcct tcatctacat aaagattcca caggttccac tgtgtgtcag ctacaagggt 6300

gagaagaaca gtgtggactg gggcgacctt aacctggtgc tgccctgtct ggagtaccac 6360

aacaacacat ggacatggct agactttgcc atggctgtca aaagggacag ccgcaaagcc 6420

ctggttgccc aggtaatcaa agagaagcta aggctgaagt ctgcaacggg ctctgaggtc 6480

cggggaaagc tagaaactaa atcggacctg aacatgcaac agcaggaaga ggaggagaaa 6540

gcccggctcc tcattggttt aagtgtgggc gacaagaacc ctggcaagaa gtccatcttt 6600

ggcaggcgca aatga 6615

<210> 98

<211> 989

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 98

Met Thr Met Ala Gly Gly Arg Arg Gly Leu Val Ala Pro Gln Asn Thr
1 5 10 15

Phe Leu Glu Asn Ile Val Arg Arg Ser Asn Asp Thr Asn Phe Val Leu
20 25 30

Gly Asn Ala Gln Ile Val Asp Trp Pro Ile Val Tyr Ser Asn Asp Gly
35 40 45

Phe Cys Lys Leu Ser Gly Tyr His Arg Ala Glu Val Met Gln Lys Ser
50 55 60

Ser Thr Cys Ser Phe Met Tyr Gly Glu Leu Thr Asp Lys Asp Thr Ile
65 70 75 80

Glu Lys Val Arg Gln Thr Phe Glu Asn Tyr Glu Met Asn Ser Phe Glu
85 90 95

Ile Leu Met Tyr Lys Lys Asn Arg Thr Pro Val Trp Phe Phe Val Lys
100 105 110

Ile Ala Pro Ile Arg Asn Glu Gln Asp Lys Val Val Leu Phe Leu Cys
115 120 125

Thr Phe Ser Asp Ile Thr Ala Phe Lys Gln Pro Ile Glu Asp Asp Ser
130 135 140

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

Ser Arg Gly Val Leu Gln Gln Leu Ala Pro Ser Val Gln Lys Gly Glu
165 170 175

Asn Val His Lys His Ser Arg Leu Ala Glu Val Leu Gln Leu Gly Ser
180 185 190

Asp Ile Leu Pro Gln Tyr Lys Gln Glu Ala Pro Lys Thr Pro Pro His
195 200 205

Ile Ile Leu His Tyr Cys Val Phe Lys Thr Thr Trp Asp Trp Ile Ile
210 215 220

Leu Ile Leu Thr Phe Tyr Thr Ala Ile Leu Val Pro Tyr Asn Val Ser
225 230 235 240

Phe Lys Thr Arg Gln Asn Asn Val Ala Trp Leu Val Val Asp Ser Ile
245 250 255
Val Asp Val Ile Phe Leu Val Asp Ile Val Leu Asn Phe His Thr Thr
260 265 270
Phe Val Gly Pro Ala Gly Glu Val Ile Ser Asp Pro Lys Leu Ile Arg
275 280 285
Met Asn Tyr Leu Lys Thr Trp Phe Val Ile Asp Leu Leu Ser Cys Leu
290 295 300
Pro Tyr Asp Val Ile Asn Ala Phe Glu Asn Val Asp Glu Val Ser Ala
305 310 315 320
Phe Met Gly Asp Pro Gly Lys Ile Gly Phe Ala Asp Gln Ile Pro Pro
325 330 335
Pro Leu Glu Gly Arg Glu Ser Gln Gly Ile Ser Ser Leu Phe Ser Ser
340 345 350
Leu Lys Val Val Arg Leu Leu Arg Leu Gly Arg Val Ala Arg Lys Leu
355 360 365
Asp His Tyr Ile Glu Tyr Gly Ala Ala Val Leu Val Leu Leu Val Cys
370 375 380
Val Phe Gly Leu Ala Ala His Trp Met Ala Cys Ile Trp Tyr Ser Ile
385 390 395 400
Gly Asp Tyr Glu Ile Phe Asp Glu Asp Thr Lys Thr Ile Arg Asn Asn
405 410 415
Ser Trp Leu Tyr Gln Leu Ala Met Asp Ile Gly Thr Pro Tyr Gln Phe
420 425 430
Asn Gly Ser Gly Ser Gly Lys Trp Glu Gly Gly Pro Ser Lys Asn Ser
435 440 445
Val Tyr Ile Ser Ser Leu Tyr Phe Thr Met Thr Ser Leu Thr Ser Val
450 455 460
Gly Phe Gly Asn Ile Ala Pro Ser Thr Asp Ile Glu Lys Ile Phe Ala
465 470 475 480
Val Ala Ile Met Met Ile Gly Ser Leu Leu Tyr Ala Thr Ile Phe Gly
485 490 495

Asn Val Thr Thr Ile Phe Gln Gln Met Tyr Ala Asn Thr Asn Arg Tyr
500 505 510

His Glu Met Leu Asn Ser Val Arg Asp Phe Leu Lys Leu Tyr Gln Val
515 520 525

Pro Lys Gly Leu Ser Glu Arg Val Met Asp Tyr Ile Val Ser Thr Trp
530 535 540

Ser Met Ser Arg Gly Ile Asp Thr Glu Lys Val Leu Gln Ile Cys Pro
545 550 555 560

Lys Asp Met Arg Ala Asp Ile Cys Val His Leu Asn Arg Lys Val Phe
565 570 575

Lys Glu His Pro Ala Phe Arg Leu Ala Ser Asp Gly Cys Leu Arg Ala
580 585 590

Leu Ala Met Glu Phe Gln Thr Val His Cys Ala Pro Gly Asp Leu Ile
595 600 605

Tyr His Ala Gly Glu Ser Val Asp Ser Leu Cys Phe Val Val Ser Gly
610 615 620

Ser Leu Glu Val Ile Gln Asp Asp Glu Val Val Ala Ile Leu Gly Lys
625 630 635 640

Gly Asp Val Phe Gly Asp Val Phe Trp Lys Glu Ala Thr Leu Ala Gln
645 650 655

Ser Cys Ala Asn Val Arg Ala Leu Thr Tyr Cys Asp Leu His Val Ile
660 665 670

Lys Arg Asp Ala Leu Gln Lys Val Leu Glu Phe Tyr Thr Ala Phe Ser
675 680 685

His Ser Phe Ser Arg Asn Leu Ile Leu Thr Tyr Asn Leu Arg Lys Arg
690 695 700

Ile Val Phe Arg Lys Ile Ser Asp Val Lys Arg Glu Glu Glu Glu Arg
705 710 715 720

Met Lys Arg Lys Asn Glu Ala Pro Leu Ile Leu Pro Pro Asp His Pro
725 730 735

Val Arg Arg Leu Phe Gln Arg Phe Arg Gln Gln Lys Glu Ala Arg Leu
740 745 750

Ala Ala Glu Arg Gly Gly Arg Asp Leu Asp Asp Leu Asp Val Glu Lys
755 760 765

Gly Asn Val Leu Thr Glu His Ala Ser Ala Asn His Ser Leu Val Lys
770 775 780

Ala Ser Val Val Thr Val Arg Glu Ser Pro Ala Thr Pro Val Ser Phe
785 790 795 800

Gln Ala Ala Ser Thr Ser Gly Val Pro Asp His Ala Lys Leu Gln Ala
805 810 815

Pro Gly Ser Glu Cys Leu Gly Pro Lys Gly Gly Gly Gly Asp Cys Ala
820 825 830

Lys Arg Lys Ser Trp Ala Arg Phe Lys Asp Ala Cys Gly Lys Ser Glu
835 840 845

Asp Trp Asn Lys Val Ser Lys Ala Glu Ser Met Glu Thr Leu Pro Glu
850 855 860

Arg Thr Lys Ala Ser Gly Glu Ala Thr Leu Lys Lys Thr Asp Ser Cys
865 870 875 880

Asp Ser Gly Ile Thr Lys Ser Asp Leu Arg Leu Asp Asn Val Gly Glu
885 890 895

Ala Arg Ser Pro Gln Asp Arg Ser Pro Ile Leu Ala Glu Val Lys His
900 905 910

Ser Phe Tyr Pro Ile Pro Glu Gln Thr Leu Gln Ala Thr Val Leu Glu
915 920 925

Val Arg His Glu Leu Lys Glu Asp Ile Lys Ala Leu Asn Ala Lys Met
930 935 940

Thr Asn Ile Glu Lys Gln Leu Ser Glu Ile Leu Arg Ile Leu Thr Ser
945 950 955 960

Arg Arg Ser Ser Gln Ser Pro Gln Glu Leu Phe Glu Ile Ser Arg Pro
965 970 975

Gln Ser Pro Glu Ser Glu Arg Asp Ile Phe Gly Ala Ser
980 985

<210> 99

<211> 2970

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 99

atgaccatgg ctgggggcag gaggggacta gtggcccctc aaaacacgtt tctggagaat 60

attgttcggc ggtccaatga tactaatttt gtgttgggga atgctcagat agtggactgg 120

cctattgtgt acagcaatga tggattttgc aagctgtctg gctatcacag ggcagaagtg 180

atgcaaaaaa gcagcacctg cagttttatg tatggggagc tgactgataa agacacgatt 240

gaaaaagtgc ggcaaacatt tgagaactat gagatgaatt cctttgaaat tctgatgtac 300

aagaagaaca ggacacctgt gtggttcttt gtgaaaattg ctccaattcg aaacgaacag 360

gataaagtgg ttttatttct ttgcactttc agtgacataa cagctttcaa acagccaatt 420

gaggatgatt catgtaaagg ctgggggaag tttgctcggc tgacaagagc actgacaagc 480

agcaggggtg tcctgcagca gctggctcca agcgtgcaaa aaggcgagaa tgtccacaag 540

cactcccgcc tggcagaggt cctacagctg ggctcagaca tccttcccca gtacaagcaa 600

gaggcaccaa agactccccc tcacatcatc ttacattatt gtgtttttaa gaccacgtgg 660

gattggatca tcttgatctt gaccttctat acagccatct tggtcccttа taatgtctcc 720

ttcaaaacca ggcagaataa tgtggcctgg ctggttgttg atagcatcgt ggatgttatc 780

tttttggtgg acattgtgct caattttcat accacctttg ttggaccagc aggggaggtg 840

atttctgacc ccaaacttat ccgcatgaac tacctgaaga cgtggtttgt gattgacctt 900

ctgtcctgtt tgccatatga tgtcatcaac gcttttgaga acgtggatga ggttagtgcc 960

tttatgggtg atccagggaa gattggtttt gctgatcaga ttccaccacc actggagggg 1020

agagagagtc agggcatcag cagcctgttc agctctctaa aagttgtccg gctgctccgt 1080

cttgggcgag tggcccgtaa gctggaccac tacattgaat atggagctgc tgtgctggtc 1140

ctgctggtgt gtgtgtttgg gctggctgca cactggatgg cctgcatctg gtacagcatt 1200

ggggactatg agatctttga cgaggacacc aagacaatcc gcaacaacag ctggctgtac 1260

caactagcga tggacattgg caccccttac cagtttaatg ggtctggctc agggaagtgg 1320

gaaggtggtc ccagcaagaa ttctgtctac atctcctcgt tgtatttcac aatgaccagc 1380

ctcaccagtg tgggctttgg gaacatcgcc ccatccacag acattgagaa gatctttgca 1440

gtggccatca tgatgattgg ctcacttctc tatgccacca tcttcgggaa tgtgacgact 1500

attttccaac agatgtatgc caacaccaac agataccatg agatgctcaa cagtgttcgg 1560

gacttcctga agctctacca ggtgccaaaa ggattgagtg agcgagtaat ggattatatt 1620

gtgtccactt ggtccatgtc cagaggcatt gacacagaga aggtcctgca gatctgcccc 1680

aaggacatga gagccgacat ctgcgtgcac ctgaaccgca aggtgttcaa ggagcacccg 1740

gccttccggc tggccagtga tggctgcctc cgggcactgg ccatggagtt ccagacggtg 1800

cactgtgccc caggggacct catctaccat gcaggagaga gcgttgacag cctctgcttt 1860

gtggtttctg gctccctgga ggtgatccaa gatgatgagg tggtggccat tctaggaaaa 1920

ggagacgtgt ttggagatgt gttctggaag gaagccaccc ttgcccagtc ctgtgccaat 1980

gttagggcct tgacctactg tgatctgcat gtgatcaagc gggatgccct gcagaaagtg 2040

ctggaattct acacggcctt ctcccattcc ttctcccgga acctgattct gacgtacaac 2100

ttgaggaaga ggattgtgtt ccggaagatc agcgatgtga aacgtgaaga ggaagaacgc 2160

atgaaacgaa agaatgaggc ccccctgatc ttgcccccgg accaccctgt ccggcgcctc 2220

ttccagagat tccgacagca gaaagaggcc aggctggcag ctgagagagg gggccgggac 2280

ctggatgacc tagatgtgga gaagggcaat gtccttacag agcatgcctc cgccaaccac 2340

agcctcgtga aggccagcgt ggtcaccgtg cgtgagagtc ctgccacgcc cgtatccttc 2400

caggcagcct ccacctccgg ggtgccagac cacgcaaagc tacaggcgcc agggtccgag 2460

tgcctgggcc ccaaggggcg cgggggcgat tgtgccaagc gcaaaagctg ggcccgcttc 2520

aaagatgctt gcgggaagag tgaggactgg aacaaggtgt ccaaggctga gtcgatggag 2580

acacttcccg agaggacaaa agcgtcaggc gaggccacac tgaagaagac agactcgtgt 2640

gacagtggca tcaccaagag cgacttgcgc ctggacaacg tgggtgaggc caggagtccc 2700

caggatcgga gtcccatcct ggcagaggtc aagcattcgt tctaccccat ccctgagcag 2760

acgctgcagg ccacagtcct ggaggtgagg cacgagctga aggaggacat caaggcctta 2820

aacgccaaaa tgaccaatat tgagaaacag ctctctgaga tactcaggat attaacttcc 2880

agaagatcct ctcagtctcc tcaggagttg tttgaaatat cgaggccaca gtccccagaa 2940

tcagagagag acatttttgg agccagctga 2970

<210> 100

<211> 962

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 100

Met Thr Met Ala Gly Gly Arg Arg Gly Leu Val Ala Pro Gln Asn Thr

1 5 10 15

Phe Leu Glu Asn Ile Val Arg Arg Ser Asn Asp Thr Asn Phe Val Leu

20 25 30

Gly Asn Ala Gln Ile Val Asp Trp Pro Ile Val Tyr Ser Asn Asp Gly

35 40 45

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

Pro Tyr Asp Val Ile Asn Ala Phe Glu Asn Val Asp Glu Gly Ile Ser
305 310 315 320
Ser Leu Phe Ser Ser Leu Lys Val Val Arg Leu Leu Arg Leu Gly Arg
325 330 335
Val Ala Arg Lys Leu Asp His Tyr Ile Glu Tyr Gly Ala Ala Val Leu
340 345 350
Val Leu Leu Val Cys Val Phe Gly Leu Ala Ala His Trp Met Ala Cys
355 360 365
Ile Trp Tyr Ser Ile Gly Asp Tyr Glu Ile Phe Asp Glu Asp Thr Lys
370 375 380
Thr Ile Arg Asn Asn Ser Trp Leu Tyr Gln Leu Ala Met Asp Ile Gly
385 390 395 400
Thr Pro Tyr Gln Phe Asn Gly Ser Gly Ser Gly Lys Trp Glu Gly Gly
405 410 415
Pro Ser Lys Asn Ser Val Tyr Ile Ser Ser Leu Tyr Phe Thr Met Thr
420 425 430
Ser Leu Thr Ser Val Gly Phe Gly Asn Ile Ala Pro Ser Thr Asp Ile
435 440 445
Glu Lys Ile Phe Ala Val Ala Ile Met Met Ile Gly Ser Leu Leu Tyr
450 455 460
Ala Thr Ile Phe Gly Asn Val Thr Thr Ile Phe Gln Gln Met Tyr Ala
465 470 475 480
Asn Thr Asn Arg Tyr His Glu Met Leu Asn Ser Val Arg Asp Phe Leu
485 490 495
Lys Leu Tyr Gln Val Pro Lys Gly Leu Ser Glu Arg Val Met Asp Tyr
500 505 510
Ile Val Ser Thr Trp Ser Met Ser Arg Gly Ile Asp Thr Glu Lys Val
515 520 525
Leu Gln Ile Cys Pro Lys Asp Met Arg Ala Asp Ile Cys Val His Leu
530 535 540
Asn Arg Lys Val Phe Lys Glu His Pro Ala Phe Arg Leu Ala Ser Asp
545 550 555 560

Gly Cys Leu Arg Ala Leu Ala Met Glu Phe Gln Thr Val His Cys Ala
565 570 575
Pro Gly Asp Leu Ile Tyr His Ala Gly Glu Ser Val Asp Ser Leu Cys
580 585 590
Phe Val Val Ser Gly Ser Leu Glu Val Ile Gln Asp Asp Glu Val Val
595 600 605
Ala Ile Leu Gly Lys Gly Asp Val Phe Gly Asp Val Phe Trp Lys Glu
610 615 620
Ala Thr Leu Ala Gln Ser Cys Ala Asn Val Arg Ala Leu Thr Tyr Cys
625 630 635 640
Asp Leu His Val Ile Lys Arg Asp Ala Leu Gln Lys Val Leu Glu Phe
645 650 655
Tyr Thr Ala Phe Ser His Ser Phe Ser Arg Asn Leu Ile Leu Thr Tyr
660 665 670
Asn Leu Arg Lys Arg Ile Val Phe Arg Lys Ile Ser Asp Val Lys Arg
675 680 685
Glu Glu Glu Glu Arg Met Lys Arg Lys Asn Glu Ala Pro Leu Ile Leu
690 695 700
Pro Pro Asp His Pro Val Arg Arg Leu Phe Gln Arg Phe Arg Gln Gln
705 710 715 720
Lys Glu Ala Arg Leu Ala Ala Glu Arg Gly Gly Arg Asp Leu Asp Asp
725 730 735
Leu Asp Val Glu Lys Gly Asn Val Leu Thr Glu His Ala Ser Ala Asn
740 745 750
His Ser Leu Val Lys Ala Ser Val Val Thr Val Arg Glu Ser Pro Ala
755 760 765
Thr Pro Val Ser Phe Gln Ala Ala Ser Thr Ser Gly Val Pro Asp His
770 775 780
Ala Lys Leu Gln Ala Pro Gly Ser Glu Cys Leu Gly Pro Lys Gly Gly
785 790 795 800
Gly Gly Asp Cys Ala Lys Arg Lys Ser Trp Ala Arg Phe Lys Asp Ala
805 810 815

Cys Gly Lys Ser Glu Asp Trp Asn Lys Val Ser Lys Ala Glu Ser Met
820 825 830
Glu Thr Leu Pro Glu Arg Thr Lys Ala Ser Gly Glu Ala Thr Leu Lys
835 840 845
Lys Thr Asp Ser Cys Asp Ser Gly Ile Thr Lys Ser Asp Leu Arg Leu
850 855 860
Asp Asn Val Gly Glu Ala Arg Ser Pro Gln Asp Arg Ser Pro Ile Leu
865 870 875 880
Ala Glu Val Lys His Ser Phe Tyr Pro Ile Pro Glu Gln Thr Leu Gln
885 890 895
Ala Thr Val Leu Glu Val Arg His Glu Leu Lys Glu Asp Ile Lys Ala
900 905 910
Leu Asn Ala Lys Met Thr Asn Ile Glu Lys Gln Leu Ser Glu Ile Leu
915 920 925
Arg Ile Leu Thr Ser Arg Arg Ser Ser Gln Ser Pro Gln Glu Leu Phe
930 935 940
Glu Ile Ser Arg Pro Gln Ser Pro Glu Ser Glu Arg Asp Ile Phe Gly
945 950 955 960
Ala Ser

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a identificação de estruturas neovasculares no tecido de mamífero, em que as ditas estruturas neovasculares são identificadas através da detecção de pelo menos uma proteína no dito tecido, a pelo menos uma proteína sendo selecionada do grupo que consiste de:

(1) Periostina [precursor] incluindo isoformas da memsa e novas variações de processamento A, B, D, E, (2) suposto receptor 42 acoplado à proteína G incluindo isoformas do mesmo (3) família 2 de carreadores de soluto, membro 1 de transportador de glicose facilitado, (4) Proteína central de Versican [precursor], (5) CEACAM3 incluindo isoformas da mesma, (6) Fibromodulina, (7) Homólogo de Peroxidasina [fragmento], (8) Provável receptor 37 acoplado à proteína G [precursor], (9) Proteína sidekick-1 [precursor], (10) Canal de cálcio dependente de voltagem-Alpha1A, (11) proteína EMILIN2 [fragmento], (12) proteína 8 da região crítica da síndrome de Down incluindo isoformas da mesma, (13) Provável receptor 113 acoplado à proteína G [precursor], (14) proteína ANXA4 [fragmento] incluindo isoformas da mesma, (15) similar 1 à uromodulina [precursor] incluindo isoformas do mesmo, (16) membro 2 da classe F de receptor de eliminação [precursor], (17) proteína 2 contendo o domínio Sushi [precursor], (18) proteína de tumor, controlado 1 de forma transcricional, (19) suposto receptor Q8TDU0 acoplado à proteína G, (20) proteína hipotética DKFZp686K0275 [fragmento], (21) Proteína transmembrana TMEM55A, (22) proteína hipotética Q8WYY4, (23) Família com similaridade de seqüência 116, membro A, (24) proteína C6orf66 de UPF0240, (25) CDNA FLJ45811 fis, clone NT2RP7014778, (26) proteína hipotética DKFZp779O1248, (27) Beta-ureidopropionase, (28) proteína hipotética DKFZp434F1919 incluindo isoformas da mesma, (29) Rico em cisteína com proteína 2 com domínio similar a EGF [precursor] incluindo isoformas do mesmo, (30) proteína KIAA0100 da família UPF0378 [precursor] (31) membro 1 da subfamília H do canal com abertura por voltagem de potássio incluindo isoformas do mesmo.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o tecido de mamífero é tecido de mamífero maduro, mais preferencialmente tecido

maduro humano, mais preferencialmente tecido renal.

3. Processo para a identificação de uma doença ou de um estado de saúde em um mamífero selecionado do grupo que consiste de tumores, degeneração macular, artrite e/ou aterosclerose, em que a dita doença ou estado de saúde é identificado através da detecção de pelo menos uma proteína dentro e/ou na proximidade íntima do tecido de mamífero de interesse, a dita pelo menos uma proteína sendo selecionada do grupo que consiste de:

(1) Periostina [precursor] incluindo isoformas da mesma e novas variações de processamento A, B, D, E, (2) suposto receptor 42 acoplado à proteína G incluindo isoformas do mesmo (3) família 2 de carreadores de soluto, membro 1 de transportador de glicose facilitado, (4) Proteína central de Versican [precursor], (5) CEACAM3 incluindo isoformas da mesma, (6) Fibromodulina, (7) Homólogo de Peroxidasina [fragmento], (8) Provável receptor 37 acoplado à proteína G [precursor], (9) Proteína sidekick-1 [precursor], (10) Canal de cálcio dependente de voltagem-Alpha1A, (11) proteína EMILIN2 [fragmento], (12) proteína 8 da região crítica da síndrome de Down incluindo isoformas da mesma, (13) Provável receptor 113 acoplado à proteína G [precursor], (14) proteína ANXA4 [fragmento] incluindo isoformas da mesma, (15) similar 1 à uromodulina [precursor] incluindo isoformas do mesmo, (16) membro 2 da classe F de receptor de eliminação [precursor], (17) proteína 2 contendo o domínio Sushi [precursor], (18) proteína de tumor, controlado 1 de forma transcricional, (19) suposto receptor Q8TDU0 acoplado à proteína G, (20) proteína hipotética DKFZp686K0275 [fragmento], (21) Proteína transmembrana TMEM55A, (22) proteína hipotética Q8WYY4, (23) Família com similaridade de seqüência 116, membro A, (24) proteína C6orf66 de UPF0240, (25) CDNA FLJ45811 fis, clone NT2RP7014778, (26) proteína hipotética DKFZp779O1248, (27) Beta-ureidopropionase, (28) proteína hipotética DKFZp434F1919 incluindo isoformas da mesma, (29) Rico em cisteína com proteína 2 com domínio similar a EGF [precursor] incluindo isoformas do mesmo, (30) proteína KIAA0100 da família UPF0378 [precursor] (31) membro 1 da subfamília H do canal com abertura por voltagem de

potássio incluindo isoformas do mesmo.

4. Processo de acordo com a reivindicação 3, em que a doença é um tumor, preferencialmente um tumor humano, mais preferencialmente um tumor renal humano.

5. Processo para o direcionamento e/ou para a obtenção de imagens de estruturas neovasculares no tecido de mamífero, em que as ditas estruturas neovasculares são direcionadas e/ou têm imagens obtidas através de um ligante que possui afinidade de ligação específica a pelo menos uma proteína na dita estrutura neovascular, a pelo menos uma proteína sendo selecionada do grupo que consiste de:

(1) Periostina [precursor] incluindo isoformas da mesma e novas variações de processamento A, B, D, E, (2) suposto receptor 42 acoplado à proteína G incluindo isoformas do mesmo (3) família 2 de carreadores de soluto, membro 1 de transportador de glicose facilitado, (4) Proteína central de Versican [precursor], (5) CEACAM3 incluindo isoformas da mesma, (6) Fibromodulina, (7) Homólogo de Peroxidasina [fragmento], (8) Provável receptor 37 acoplado à proteína G [precursor], (9) Proteína sidekick-1 [precursor], (10) Canal de cálcio dependente de voltagem-Alpha1A, (11) proteína EMILIN2 [fragmento], (12) proteína 8 da região crítica da síndrome de Down incluindo isoformas da mesma, (13) Provável receptor 113 acoplado à proteína G [precursor], (14) proteína ANXA4 [fragmento] incluindo isoformas da mesma, (15) similar 1 à uromodulina [precursor] incluindo isoformas do mesmo, (16) membro 2 da classe F de receptor de eliminação [precursor], (17) proteína 2 contendo o domínio Sushi [precursor], (18) proteína de tumor, controlado 1 de forma transcricional, (19) suposto receptor Q8TDU0 acoplado à proteína G, (20) proteína hipotética DKFZp686K0275 [fragmento], (21) Proteína transmembrana TMEM55A, (22) proteína hipotética Q8WYY4, (23) Família com similaridade de seqüência 116, membro A, (24) proteína C6orf66 de UPF0240, (25) CDNA FLJ45811 fis, clone NT2RP7014778, (26) proteína hipotética DKFZp779O1248, (27) Beta-ureidopropionase, (28) proteína hipotética DKFZp434F1919 incluindo isoformas da mesma, (29) Rico em cisteína com proteína 2 com domínio similar a EGF [precursor] incluindo

isoformas do mesmo, (30) proteína KIAA0100 da família UPF0378 [precursor] (31) membro 1 da subfamília H do canal com abertura por voltagem de potássio incluindo isoformas do mesmo.

6. Processo de acordo com a reivindicação 5, em que o tecido de mamífero é tecido de mamífero maduro, mais preferencialmente tecido maduro humano, mais preferencialmente tecido renal.

7. Processo para o direcionamento e/ou para a obtenção de imagens de um tecido afetado por uma doença ou um estado de saúde em um mamífero selecionado do grupo que consiste de tumores, degeneração macular, artrite e/ou aterosclerose, em que a dita doença ou estado de saúde é direcionado e/ou tem imagens obtidas através de um ligante que possui uma afinidade de ligação específica a pelo menos uma proteína dentro e/ou em proximidade íntima do tecido de mamífero de interesse, a dita pelo menos uma proteína sendo selecionada do grupo que consiste de:

(1) Periostina [precursor] incluindo isoformas da mesma e novas variações de processamento A, B, D, E, (2) suposto receptor 42 acoplado à proteína G incluindo isoformas do mesmo (3) família 2 de carreadores de soluto, membro 1 de transportador de glicose facilitado, (4) Proteína central de Versican [precursor], (5) CEACAM3 incluindo isoformas da mesma, (6) Fibromodulina, (7) Homólogo de Peroxidasina [fragmento], (8) Provável receptor 37 acoplado à proteína G [precursor], (9) Proteína sidekick-1 [precursor], (10) Canal de cálcio dependente de voltagem-Alpha1A, (11) proteína EMILIN2 [fragmento], (12) proteína 8 da região crítica da síndrome de Down incluindo isoformas da mesma, (13) Provável receptor 113 acoplado à proteína G [precursor], (14) proteína ANXA4 [fragmento] incluindo isoformas da mesma, (15) similar 1 à uromodulina [precursor] incluindo isoformas do mesmo, (16) membro 2 da classe F de receptor de eliminação [precursor], (17) proteína 2 contendo o domínio Sushi [precursor], (18) proteína de tumor, controlado 1 de forma transcricional, (19) suposto receptor Q8TDU0 acoplado à proteína G, (20) proteína hipotética DKFZp686K0275 [fragmento], (21) Proteína transmembrana TMEM55A, (22) proteína hipotética Q8WYY4, (23) Família com similaridade de seqüência 116, membro A, (24) proteína

C6orf66 de UPF0240, (25) CDNA FLJ45811 fis, clone NT2RP7014778, (26) proteína hipotética DKFZp779O1248, (27) Beta-ureidopropionase, (28) proteína hipotética DKFZp434F1919 incluindo isoformas da mesma, (29) Rico em cisteína com proteína 2 com domínio similar a EGF [precursor] incluindo isoformas do mesmo, (30) proteína KIAA0100 da família UPF0378 [precursor] (31) membro 1 da subfamília H do canal com abertura por voltagem de potássio incluindo isoformas do mesmo.

8. Processo de acordo com a reivindicação 7, em que a doença é um tumor, preferencialmente um tumor renal, mais preferencialmente um tumor renal humano.

9. Uso de pelo menos um ligante, preferencialmente um anticorpo, um fragmento ou um derivado funcional do mesmo que possui afinidade de ligação específica a uma proteína selecionada do grupo que consiste de:

(1) Periostina [precursor] incluindo isoformas da mesma e novas variações de processamento A, B, D, E, (2) suposto receptor 42 acoplado à proteína G incluindo isoformas do mesmo (3) família 2 de carreadores de soluto, membro 1 de transportador de glicose facilitado, (4) Proteína central de Versican [precursor], (5) CEACAM3 incluindo isoformas da mesma, (6) Fibromodulina, (7) Homólogo de Peroxidasina [fragmento], (8) Provável receptor 37 acoplado à proteína G [precursor], (9) Proteína sidekick-1 [precursor], (10) Canal de cálcio dependente de voltagem-Alpha1A, (11) proteína EMILIN2 [fragmento], (12) proteína 8 da região crítica da síndrome de Down incluindo isoformas da mesma, (13) Provável receptor 113 acoplado à proteína G [precursor], (14) proteína ANXA4 [fragmento] incluindo isoformas da mesma, (15) similar 1 à uromodulina [precursor] incluindo isoformas do mesmo, (16) membro 2 da classe F de receptor de eliminação [precursor], (17) proteína 2 contendo o domínio Sushi [precursor], (18) proteína de tumor, controlado 1 de forma transcricional, (19) suposto receptor Q8TDU0 acoplado à proteína G, (20) proteína hipotética DKFZp686K0275 [fragmento], (21) Proteína transmembrana TMEM55A, (22) proteína hipotética Q8WYY4, (23) Família com similaridade de seqüência 116, membro A, (24) proteína C6orf66 de UPF0240, (25) CDNA FLJ45811 fis, clone NT2RP7014778, (26)

proteína hipotética DKFZp779O1248, (27) Beta-ureidopropionase, (28) proteína hipotética DKFZp434F1919 incluindo isoformas da mesma, (29) Rico em cisteína com proteína 2 com domínio similar a EGF [precursor] incluindo isoformas do mesmo, (30) proteína KIAA0100 da família UPF0378 [precursor] (31) membro 1 da subfamília H do canal com abertura por voltagem de potássio incluindo isoformas do mesmo para a identificação de tumores no tecido de mamífero.

10. Uso de acordo com a reivindicação 9 para a identificação de tumores em tecido humano.

11. Uso de acordo com a reivindicação 9 ou 10, em que o pelo menos um ligante, preferencialmente anticorpo, fragmento ou derivado funcional do mesmo possui afinidade de ligação específica a uma proteína de acordo com a reivindicação 9 selecionada do grupo que consiste das proteínas:

1A, 1B, 1D, 1E, 2, 5, 7-13, 15-17, 19-23, 25-30,

12. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 até 11 para a identificação de tumores em tecido renal de mamífero, preferencialmente tecido renal humano.

13. Uso de acordo com a reivindicação 12, em que o pelo menos um ligante, preferencialmente anticorpo, fragmento ou derivado funcional do mesmo possui afinidade de ligação específica a uma proteína de acordo com a reivindicação 9 selecionada do grupo que consiste das proteínas: 1, 2, 4-13, 15-31.

14. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 até 13 para a identificação de estruturas neovasculares em tecido tumoral renal de mamífero, preferencialmente tecido renal vascular humano.

15. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 até 14 para a identificação de tumores *in vitro* ou *in vivo*, preferencialmente *in vitro*.

16. Ligante, preferencialmente um anticorpo, um fragmento ou um derivado funcional do mesmo que possui afinidade de ligação específica a uma proteína selecionada do grupo que consiste de:

(1) Variações de processamento A, B, D, E da periostina, (5) CEACAM3 incluindo isoformas da mesma, (7) Homólogo de Peroxidasina [fragmento], (9) Proteína sidekick-1 [precursor], (12) proteína 8 da região crítica da síndrome de Down incluindo isoformas da mesma, (13) Provável receptor 113 acoplado à proteína G [precursor], (15) similar 1 à uromodulina [precursor] incluindo isoformas do mesmo, (16) membro 2 da classe F de receptor de eliminação [precursor], (17) proteína 2 contendo o domínio Sushi [precursor], (19) suposto receptor Q8TDU0 acoplado à proteína G, (20) proteína hipotética DKFZp686K0275 [fragmento], (21) Proteína transmembrana TMEM55A, (22) proteína hipotética Q8WYY4, (23) Família com similaridade de seqüência 116, membro A, (25) CDNA FLJ45811 fis, clone NT2RP7014778, (28) proteína hipotética DKFZp434F1919 incluindo isoformas da mesma, (30) proteína KIAA0100 da família UPF0378 [precursor].

17. Anticorpo, fragmento ou derivado funcional do mesmo de acordo com a reivindicação 16, em que o anticorpo, o fragmento ou o derivado funcional do mesmo é selecionado do grupo que consiste de anticorpos policlonais, anticorpos monoclonais, anticorpos quiméricos, anticorpos humanizados, anticorpos com enxerto de CDR, fragmentos Fv, fragmentos Fab, fragmentos Fab_2 e proteínas de ligação similares a anticorpo.

18. Proteína de fusão que compreende um ligante, preferencialmente um anticorpo, um fragmento ou um derivado funcional do mesmo de acordo com a reivindicação 16 ou 17.

19. Proteína de fusão de acordo com a reivindicação 18, que compreende um componente que possui atividade antitumor.

20. Proteína de fusão de acordo com a reivindicação 19, em que o componente que possui atividade antitumor é selecionado do grupo que consiste de anticorpos intactos, fragmentos de anticorpo contendo Fc ou derivados funcionais de Fc dos mesmos, radionucleotídeos, fotossensibilizadores, lipossomos, fármacos, agentes pró-coagulação, citocinas, quimiocinas, toxinas assim como anticorpos biespecíficos.

21. Proteína de fusão de acordo com a reivindicação 18, que compreende um componente que possui atividade de diagnóstico, isto é,

permite a identificação seletiva *in vivo* e/ou *ex vivo*.

22. Proteína de fusão de acordo com a reivindicação 21, em que o componente que possui atividade de diagnóstico é selecionado do grupo que consiste de marcações radioativas, fluoróforos, biotina, metais quelados ou compostos metálicos e microbolhas.

23. Uso de uma proteína de fusão de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 até 20 para a preparação de um medicamento para o tratamento de câncer em um mamífero, preferencialmente um ser humano.

24. Uso de acordo com a reivindicação 23 para o tratamento de câncer renal, preferencialmente câncer renal humano.

25. Uso de uma proteína de fusão de acordo com qualquer uma das reivindicações 18, 21 ou 22 para a preparação de uma composição para diagnóstico para a identificação de tumores em um mamífero, preferencialmente um ser humano.

26. Uso de acordo com a reivindicação 25 para a identificação de tumores nos rins de um mamífero, preferencialmente nos rins de um ser humano.

27. Composição farmacêutica, que compreende um ligante, preferencialmente um anticorpo, um fragmento ou um derivado do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 ou 17 e/ou uma proteína de fusão de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 até 20 e um carreador ou um diluente farmaceuticamente aceitável.

28. Composição para diagnóstico, que compreende um ligante, preferencialmente um anticorpo, um fragmento ou um derivado do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 ou 17 e/ou uma proteína de fusão de acordo com qualquer uma das reivindicações 18, 21 ou 22.

29. Processo para a identificação de tumores no tecido de mamífero, preferencialmente tecido humano que compreende:

(i) o contato de um ligante, preferencialmente um anticorpo, um fragmento ou um derivado funcional do mesmo e/ou uma proteína de fusão que compreende um ligante, preferencialmente um anticorpo, um fragmento ou um derivado funcional do mesmo que possui afinidade de ligação especí-

fica a pelo menos uma proteína selecionada do grupo que consiste de:

(1) Periostina [precursor] incluindo isoformas da mesma e novas variações de processamento A, B, D, E, (2) suposto receptor 42 acoplado à proteína G incluindo isoformas do mesmo (3) família 2 de carreadores de soluto, membro 1 de transportador de glicose facilitado, (4) Proteína central de Versican [precursor], (5) CEACAM3 incluindo isoformas da mesma, (6) Fibromodulina, (7) Homólogo de Peroxidasina [fragmento], (8) Provável receptor 37 acoplado à proteína G [precursor], (9) Proteína sidekick-1 [precursor], (10) Canal de cálcio dependente de voltagem-Alpha1A, (11) proteína EMILIN2 [fragmento], (12) proteína 8 da região crítica da síndrome de Down incluindo isoformas da mesma, (13) Provável receptor 113 acoplado à proteína G [precursor], (14) proteína ANXA4 [fragmento] incluindo isoformas da mesma, (15) similar 1 à uromodulina [precursor] incluindo isoformas do mesmo, (16) membro 2 da classe F de receptor de eliminação [precursor], (17) proteína 2 contendo o domínio Sushi [precursor], (18) proteína de tumor, controlado 1 de forma transcricional, (19) suposto receptor Q8TDU0 acoplado à proteína G, (20) proteína hipotética DKFZp686K0275 [fragmento], (21) Proteína transmembrana TMEM55A, (22) proteína hipotética Q8WYY4, (23) Família com similaridade de seqüência 116, membro A, (24) proteína C6orf66 de UPF0240, (25) CDNA FLJ45811 fis, clone NT2RP7014778, (26) proteína hipotética DKFZp779O1248, (27) Beta-ureidopropionase, (28) proteína hipotética DKFZp434F1919 incluindo isoformas da mesma, (29) Rico em cisteína com proteína 2 com domínio similar a EGF [precursor] incluindo isoformas do mesmo, (30) proteína KIAA0100 da família UPF0378 [precursor] (31) membro 1 da subfamília H do canal com abertura por voltagem de potássio incluindo isoformas do mesmo

com o tecido de mamífero de interesse, preferencialmente tecido humano de interesse, *in vivo* e/ou *ex vivo* sob condições que permitam a ligação específica do dito ligante e/ou proteína de fusão a pelo menos uma das ditas proteínas 1 até 36 e

(ii) identificação do ligante e/ou proteína de fusão ligada especificamente.

30. Processo da reivindicação 29, em que a pelo menos uma proteína de acordo com a reivindicação 29 é selecionada do grupo que consiste de: 1A, 1B, 1D, 1E, 2, 5, 7-13, 15-17, 19-23, 25-30.

31. Processo da reivindicação 29 ou 30, em que a pelo menos uma proteína de acordo com a reivindicação 29 é selecionada do grupo que consiste de:

1, 2, 4-13, 15-31 e o tecido de mamífero de interesse é tecido renal.

32. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 até 31, em que o tecido de mamífero de interesse é tecido renal vascular, preferencialmente tecido renal vascular humano.

33. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 até 32, em que as etapas (i) e (ii) são realizadas *ex vivo*.

34. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 até 32, em que o método é um método de obtenção de imagens de tumores, preferencialmente tumores renais, mais preferencialmente tumores renais vasculares *in vivo*.

35. Proteína, fragmento ou derivado funcional de variação de processamento da periostina, que compreende um peptídeo que possui os aminoácidos EIPVTVYGPEIK.

36. Proteína de variação de processamento da periostina A, B, D ou E que possui uma seqüência de aminoácidos selecionada das SEQ ID NOs: 9, 11, 13, 15, respectivamente, um fragmento ou um derivado funcional da mesma, em que a seqüência de aminoácidos do fragmento ou do derivado funcional do mesmo compreende pelo menos 10, preferencialmente pelo menos 15, mais preferencialmente pelo menos 30 aminoácidos e mais preferencialmente pelo menos 50 ou pelo menos 75 aminoácidos e

a) em que o fragmento ou o derivado funcional da SEQ ID NO: 9 possui uma seqüência de aminoácidos que reflete deleções na SEQ ID NO: 1 nas posições 670-756 ou nas posições 670-756 e 783-810;

b) em que o fragmento ou o derivado funcional da SEQ ID NO: 11 possui uma seqüência de aminoácidos que reflete deleções na SEQ ID

NO: 1 nas posições 670-726 e 784-810 ou nas posições 784-810;

c) em que o fragmento ou o derivado funcional da SEQ ID NO: 13 possui uma seqüência de aminoácidos que reflete uma deleção na SEQ ID NO: 1 nas posições 670-756;

d) em que o fragmento ou o derivado funcional da SEQ ID NO: 15 possui uma seqüência de aminoácidos que compreende o aminoácido valina na posição 421 na SEQ ID NO: 15 e uma seqüência de aminoácidos que reflete uma deleção na SEQ ID NO: 1 nas posições 671-697.

37. Proteína de variação de processamento da periostina da reivindicação 36, fragmento ou derivado funcional, que compreende um peptídeo que possui os aminoácidos EIPVTVYGPEIK.

38. Proteína, fragmento ou derivado funcional de acordo com as reivindicações 35 até 37 que possui pelo menos 80, preferencialmente 85, mais preferencialmente 90, mais preferencialmente pelo menos 95 ou 98 % de identidade de seqüência de aminoácidos com uma proteína, um fragmento ou um derivado funcional da reivindicação 37, em que a seqüência não é uma seqüência de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1, 3, 5 e 7.

39. Polinucleotídeo que codifica uma proteína, um fragmento ou um derivado funcional das reivindicações 35 até 38.

40. Proteína (5) que possui uma seqüência de aminoácidos que é indicada em qualquer uma das SEQ ID NOs: 25, 27 e 29, um fragmento ou um derivado funcional da mesma.

41. Proteína, fragmento ou derivado funcional de acordo com a reivindicação 40 que possui pelo menos 70, preferencialmente 80, mais preferencialmente 90, mais preferencialmente pelo menos 95 % de identidade de seqüência de aminoácidos com a proteína das SEQ ID NOs: 25, 27 ou 29.

42. Polinucleotídeo que codifica uma proteína das SEQ ID NOs: 25, 27 ou 29, um fragmento ou um derivado funcional da mesma que possui a capacidade de se hibridizar com uma seqüência de ácido nucléico das SEQ ID NOs: 26, 28 ou 30, respectivamente sob condições rigorosas.

43. Proteína (7) que possui uma seqüência de aminoácidos que

é indicada na SEQ ID NO: 33, um fragmento ou um derivado funcional da mesma.

44. Proteína, fragmento ou derivado funcional de acordo com a reivindicação 43 que possui pelo menos 70, preferencialmente 80, mais preferencialmente 90, mais preferencialmente pelo menos 95 % de identidade de seqüência de aminoácidos com a proteína da SEQ ID NO: 33.

45. Polinucleotídeo que codifica a proteína da SEQ ID NO: 33, um fragmento ou um derivado funcional da mesma que possui a capacidade de se hibridizar com a seqüência de ácido nucléico da SEQ ID NO: 34 sob condições rigorosas.

46. Proteína (9) que possui uma seqüência de aminoácidos que é indicada na SEQ ID NO: 37, um fragmento ou um derivado funcional da mesma.

47. Proteína, fragmento ou derivado funcional de acordo com a reivindicação 46 que possui pelo menos 70, preferencialmente 80, mais preferencialmente 90, mais preferencialmente pelo menos 95 % de identidade de seqüência de aminoácidos com a proteína da SEQ ID NO: 37.

48. Polinucleotídeo que codifica a proteína da SEQ ID NO: 37, um fragmento ou um derivado funcional da mesma que possui a capacidade de se hibridizar com a seqüência de ácido nucléico da SEQ ID NO: 38 sob condições rigorosas.

49. Proteína (12) ou isoformas da mesma que possui uma seqüência de aminoácidos selecionada daquelas nas SEQ ID NOs: 43, 45 até 49, um fragmento ou um derivado funcional da mesma.

50. Proteína, fragmento ou derivado funcional de acordo com a reivindicação 49 que possui pelo menos 70, preferencialmente 80, mais preferencialmente 90, mais preferencialmente pelo menos 95 % de identidade de seqüência de aminoácidos com qualquer uma das proteínas selecionadas daquelas nas SEQ ID NOs: 43, 45 até 49.

51. Polinucleotídeo que codifica qualquer uma das proteínas selecionadas daquelas nas SEQ ID NOs: 43, 45 até 49, um fragmento ou um derivado funcional da mesma, que possui preferencialmente uma seqüência

de ácido nucléico que é indicada na SEQ ID NO: 44.

52. Proteína (13) que possui uma seqüência de aminoácidos que é indicada na SEQ ID NO: 50, um fragmento ou um derivado funcional da mesma.

53. Proteína, fragmento ou derivado funcional de acordo com a reivindicação 52 que possui pelo menos 70, preferencialmente 80, mais preferencialmente 90, mais preferencialmente pelo menos 95 % de identidade de seqüência de aminoácidos com a proteína da SEQ ID NO: 50.

54. Polinucleotídeo que codifica a proteína da SEQ ID NO: 50, um fragmento ou um derivado funcional da mesma que possui a capacidade de se hibridizar com a seqüência de ácido nucléico da SEQ ID NO: 51 sob condições rigorosas.

55. Proteína (15) que possui uma seqüência de aminoácidos que é indicada em qualquer uma das SEQ ID NOs: 56, 58-60, um fragmento ou um derivado funcional da mesma.

56. Proteína, fragmento ou derivado funcional de acordo com a reivindicação 55 que possui pelo menos 70, preferencialmente 80, mais preferencialmente 90, mais preferencialmente pelo menos 95 % de identidade de seqüência de aminoácidos com uma proteína de qualquer uma das SEQ ID NOs: 56, 58-60.

57. Polinucleotídeo que codifica uma proteína de qualquer uma das SEQ ID NOs: 56, 58-60, um fragmento ou um derivado funcional da mesma, que possui preferencialmente a capacidade de se hibridizar com a seqüência de ácido nucléico da SEQ ID NO: 57 sob condições rigorosas.

58. Proteína (15) que possui uma seqüência de aminoácidos que é indicada na SEQ ID NO: 56, um fragmento ou um derivado funcional da mesma.

59. Proteína, fragmento ou derivado funcional de acordo com a reivindicação 58 que possui pelo menos 70, preferencialmente 80, mais preferencialmente 90, mais preferencialmente pelo menos 95 % de identidade de seqüência de aminoácidos com a proteína da SEQ ID NO: 56.

60. Polinucleotídeo que codifica a proteína da SEQ ID NO: 56,

um fragmento ou um derivado funcional da mesma, que possui preferencialmente a capacidade de se hibridizar com a seqüência de ácido nucléico da SEQ ID NO: 57 sob condições rigorosas.

61. Proteína (16) que possui uma seqüência de aminoácidos que é indicada na SEQ ID NO: 61, um fragmento ou um derivado funcional da mesma.

62. Proteína, fragmento ou derivado funcional de acordo com a reivindicação 61 que possui pelo menos 70, preferencialmente 80, mais preferencialmente 90, mais preferencialmente pelo menos 95 % de identidade de seqüência de aminoácidos com a proteína da SEQ ID NO: 61.

63. Polinucleotídeo que codifica a proteína da SEQ ID NO: 61, um fragmento ou um derivado funcional da mesma que possui a capacidade de se hibridizar com a seqüência de ácido nucléico da SEQ ID NO: 62 sob condições rigorosas.

64. Proteína (19) que possui uma seqüência de aminoácidos que é indicada na SEQ ID NO: 67, um fragmento ou um derivado funcional da mesma.

65. Proteína, fragmento ou derivado funcional de acordo com a reivindicação 64 que possui pelo menos 70, preferencialmente 80, mais preferencialmente 90, mais preferencialmente pelo menos 95 % de identidade de seqüência de aminoácidos com a proteína da SEQ ID NO: 67.

66. Polinucleotídeo que codifica a proteína da SEQ ID NO: 67, um fragmento ou um derivado funcional da mesma que possui a capacidade de se hibridizar com a seqüência de ácido nucléico da SEQ ID NO: 68 sob condições rigorosas.

67. Proteína (20) que possui uma seqüência de aminoácidos que é indicada na SEQ ID NO: 69, um fragmento ou um derivado funcional da mesma.

68. Proteína, fragmento ou derivado funcional de acordo com a reivindicação 67 que possui pelo menos 70, preferencialmente 80, mais preferencialmente 90, mais preferencialmente pelo menos 95 % de identidade de seqüência de aminoácidos com a proteína da SEQ ID NO: 69.

69. Polinucleotídeo que codifica a proteína da SEQ ID NO: 69, um fragmento ou um derivado funcional da mesma que possui a capacidade de se hibridizar com a seqüência de ácido nucléico da SEQ ID NO: 70 sob condições rigorosas.

70. Proteína (21) que possui uma seqüência de aminoácidos que é indicada na SEQ ID NO: 71, um fragmento ou um derivado funcional da mesma.

71. Proteína, fragmento ou derivado funcional de acordo com a reivindicação 70 que possui pelo menos 70, preferencialmente 80, mais preferencialmente 90, mais preferencialmente pelo menos 95 % de identidade de seqüência de aminoácidos com a proteína da SEQ ID NO: 71.

72. Polinucleotídeo que codifica a proteína da SEQ ID NO: 71, um fragmento ou um derivado funcional da mesma que possui a capacidade de se hibridizar com a seqüência de ácido nucléico da SEQ ID NO: 72 sob condições rigorosas.

73. Proteína (22) que possui uma seqüência de aminoácidos que é indicada na SEQ ID NO: 73, um fragmento ou um derivado funcional da mesma.

74. Proteína, fragmento ou derivado funcional de acordo com a reivindicação 73 que possui pelo menos 70, preferencialmente 80, mais preferencialmente 90, mais preferencialmente pelo menos 95 % de identidade de seqüência de aminoácidos com a proteína da SEQ ID NO: 73.

75. Polinucleotídeo que codifica a proteína da SEQ ID NO: 73, um fragmento ou um derivado funcional da mesma que possui a capacidade de se hibridizar com a seqüência de ácido nucléico da SEQ ID NO: 74 sob condições rigorosas.

76. Proteína (23) que possui uma seqüência de aminoácidos que é indicada na SEQ ID NO: 75, um fragmento ou um derivado funcional da mesma.

77. Proteína, fragmento ou derivado funcional de acordo com a reivindicação 76 que possui pelo menos 70, preferencialmente 80, mais preferencialmente 90, mais preferencialmente pelo menos 95 % de identidade

de seqüência de aminoácidos com a proteína da SEQ ID NO: 75.

78. Polinucleotídeo que codifica a proteína da SEQ ID NO: 75, um fragmento ou um derivado funcional da mesma que possui a capacidade de se hibridizar com a seqüência de ácido nucléico da SEQ ID NO: 76 sob condições rigorosas.

79. Proteína (25) que possui uma seqüência de aminoácidos que é indicada na SEQ ID NO: 79, um fragmento ou um derivado funcional da mesma.

80. Proteína, fragmento ou derivado funcional de acordo com a reivindicação 79 que possui pelo menos 70, preferencialmente 80, mais preferencialmente 90, mais preferencialmente pelo menos 95 % de identidade de seqüência de aminoácidos com a proteína da SEQ ID NO: 79.

81. Polinucleotídeo que codifica a proteína da SEQ ID NO: 79, um fragmento ou um derivado funcional da mesma que possui a capacidade de se hibridizar com a seqüência de ácido nucléico da SEQ ID NO: 80 sob condições rigorosas.

82. Proteína (28) que possui uma seqüência de aminoácidos que é indicada na SEQ ID NO: 85, um fragmento ou um derivado funcional da mesma.

83. Proteína, fragmento ou derivado funcional de acordo com a reivindicação 82 que possui pelo menos 70, preferencialmente 80, mais preferencialmente 90, mais preferencialmente pelo menos 95 % de identidade de seqüência de aminoácidos com a proteína da SEQ ID NO: 85.

84. Polinucleotídeo que codifica a proteína da SEQ ID NO: 85, um fragmento ou um derivado funcional da mesma que possui a capacidade de se hibridizar com a seqüência de ácido nucléico da SEQ ID NO: 86 sob condições rigorosas.

85. Proteína (28) isoforma que possui uma seqüência de aminoácidos que é indicada na SEQ ID NO: 87, um fragmento ou um derivado funcional da mesma.

86. Proteína, fragmento ou derivado funcional de acordo com a reivindicação 85 que possui pelo menos 70, preferencialmente 80, mais pre-

ferencialmente 90, mais preferencialmente pelo menos 95 % de identidade de seqüência de aminoácidos com a proteína da SEQ ID NO: 87.

87. Polinucleotídeo que codifica a proteína da SEQ ID NO: 87, um fragmento ou um derivado funcional da mesma que possui a capacidade de se hibridizar com a seqüência de ácido nucléico da SEQ ID NO: 88 sob condições rigorosas.

88. Proteína (30) que possui uma seqüência de aminoácidos que é indicada na SEQ ID NO: 96, um fragmento ou um derivado funcional da mesma.

89. Proteína, fragmento ou derivado funcional de acordo com a reivindicação 88 que possui pelo menos 70, preferencialmente 80, mais preferencialmente 90, mais preferencialmente pelo menos 95 % de identidade de seqüência de aminoácidos com a proteína da SEQ ID NO: 96.

90. Polinucleotídeo que codifica a proteína da SEQ ID NO: 96, um fragmento ou um derivado funcional da mesma que possui a capacidade de se hibridizar com a seqüência de ácido nucléico da SEQ ID NO: 97 sob condições rigorosas.

91. Proteína (31) que possui uma seqüência de aminoácidos que é indicada na SEQ ID NO: 98 ou na SEQ ID NO: 100, um fragmento ou um derivado funcional da mesma.

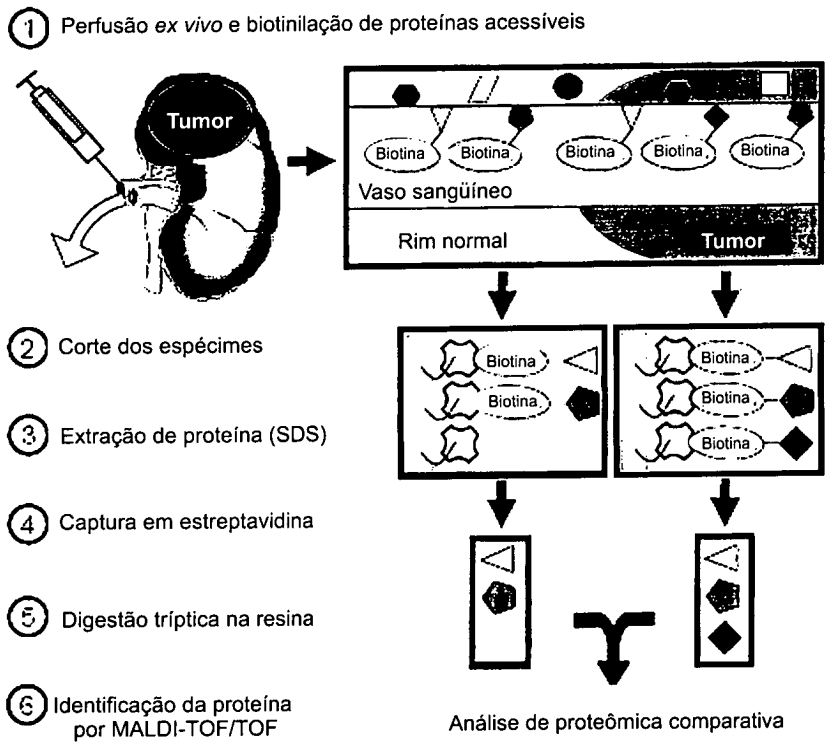
92. Proteína, fragmento ou derivado funcional de acordo com a reivindicação 91 que possui pelo menos 70, preferencialmente 80, mais preferencialmente 90, mais preferencialmente pelo menos 95 % de identidade de seqüência de aminoácidos com a proteína da SEQ ID NO: 98 ou da SEQ ID NO: 100.

93. Polinucleotídeo que codifica a proteína da SEQ ID NO: 98 ou da SEQ ID NO: 100, um fragmento ou um derivado funcional da mesma, que possui preferencialmente a capacidade de se hibridizar com a seqüência de ácido nucléico da SEQ ID NO: 99 sob condições rigorosas.

94. Vetor que compreende polinucleotídeos que codificam proteínas, fragmentos e derivados das mesmas de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores.

95. Célula hospedeira que compreende uma proteína, um ácido nucléico e/ou um vetor recombinante de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores.

Fig.1a


1 Perfusão *ex vivo* e biotinilação de proteínas acessíveis
Tumor
Biotina
Biotina
Biotina
Biotina
Biotina
Vaso sangüíneo
Rim normal
Tumor
2 Corte dos espécimes
3 Extração de proteína (SDS)
4 Captura em estreptavidina
5 Digestão tríptica na resina
6 Identificação da proteína por MALDI-TOF/TOF
Biotina
Biotina
Biotina
Biotina
Biotina
Análise de proteômica comparativa

Figs. 1b, c, d

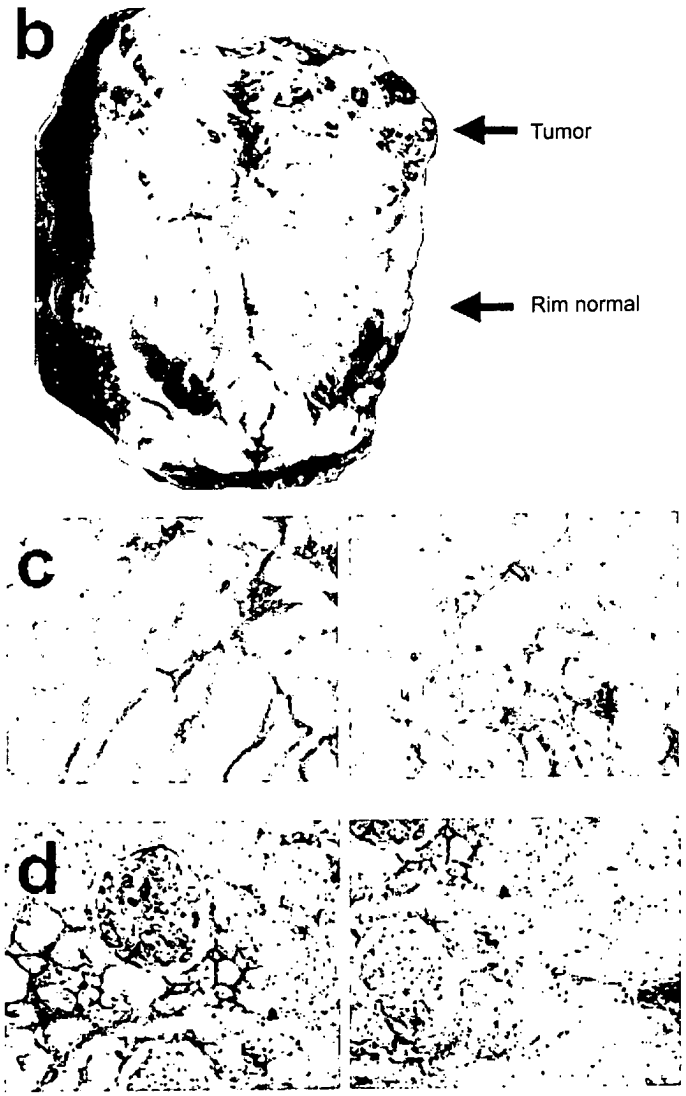


Fig. 2

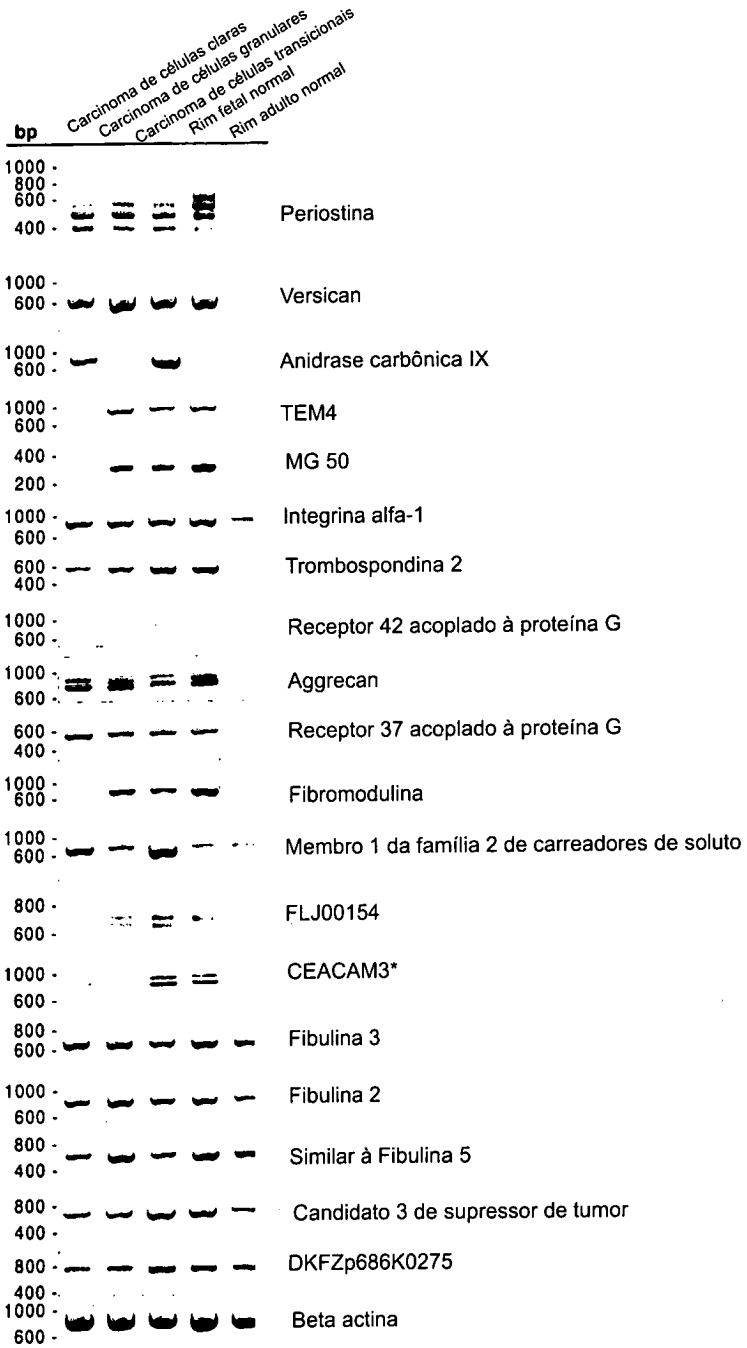

bp
Carcinoma de células claras
Carcinoma de células granulares
Carcinoma de células transicionais
Rim fetal normal
Rim adulto normal
1000
800
600
400
200
Periostina
Versican
Anidrase carbônica IX
TEM4
MG 50
Integrina alfa-1
Trombospondina 2
Receptor 42 acoplado à proteína G
Aggrecan
Receptor 37 acoplado à proteína G
Fibromodulina
Membro 1 da família 2 de carreadores de soluto
FLJ00154
CEACAM3*
Fibulina 3
Fibulina 2
Similar à Fibulina 5
Candidato 3 de supressor de tumor
DKFZp686K0275
Beta actina

Fig. 3

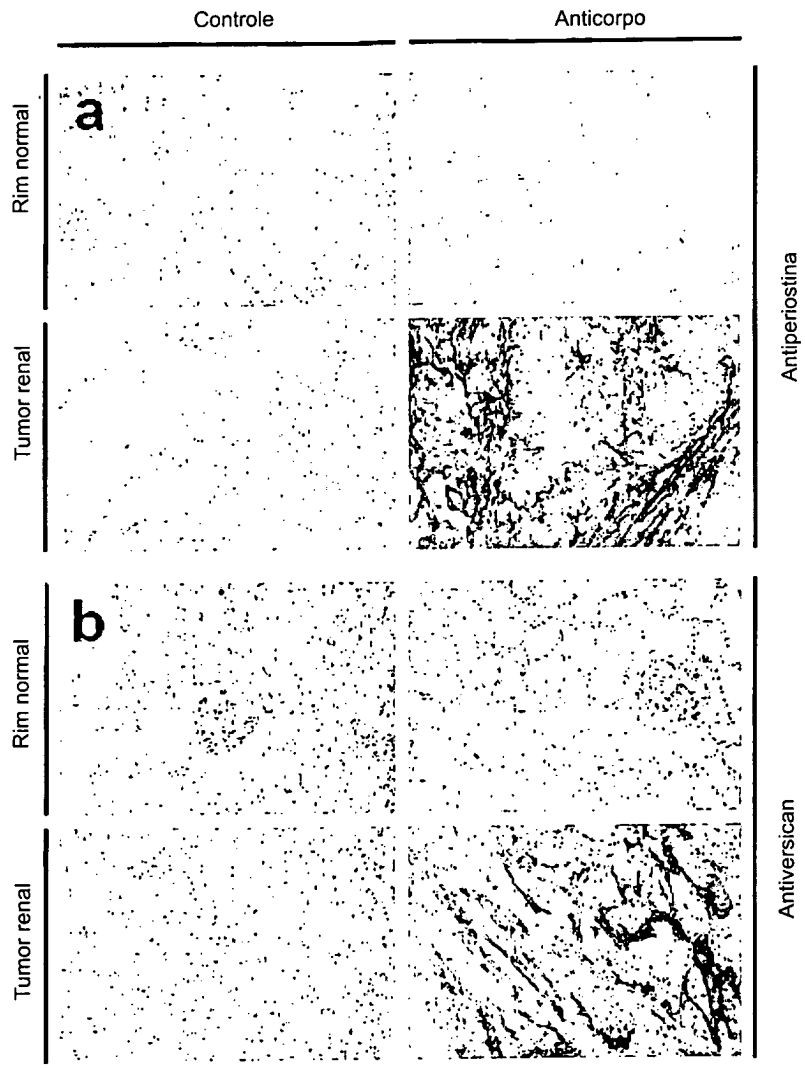

Controle
Anticorpo
a
Rim normal
Tumor renal
Antiperiostina
b
Rim normal
Tumor renal
Antiversican

Fig. 4A

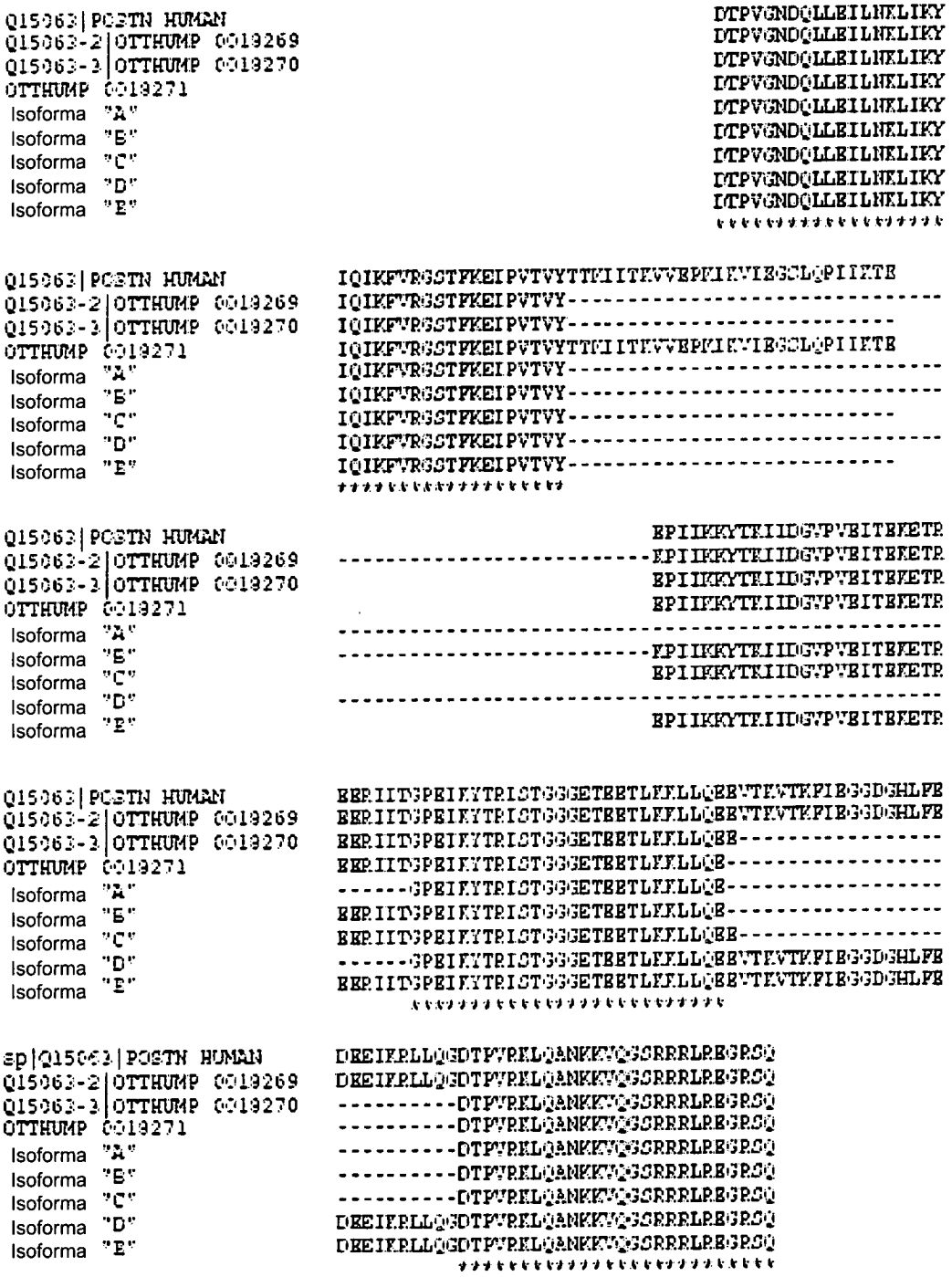

Q15063|POSTN_HUMAN
Q15063-2|OTTHUMP 00019269
Q15063-3|OTTHUMP 00019270
OTTHUMP 00019271
Isoforma "A"
Isoforma "B"
Isoforma "C"
Isoforma "D"
Isoforma "E"

Fig. 4B

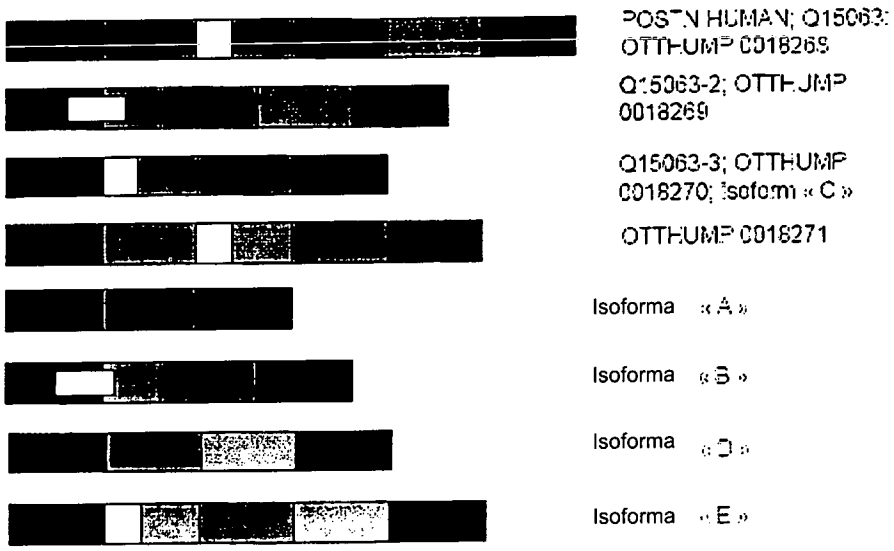

POSTN HUMAN; Q15063;
OTTHUMP 0018269
Q15063-2; OTTHUMP
0018269
Q15063-3; OTTHUMP
0018270; Isoform « C »
OTTHUMP 0018271
Isoforma « A »
Isoforma « B »
Isoforma « D »
Isoforma « E »

Fig. 5A

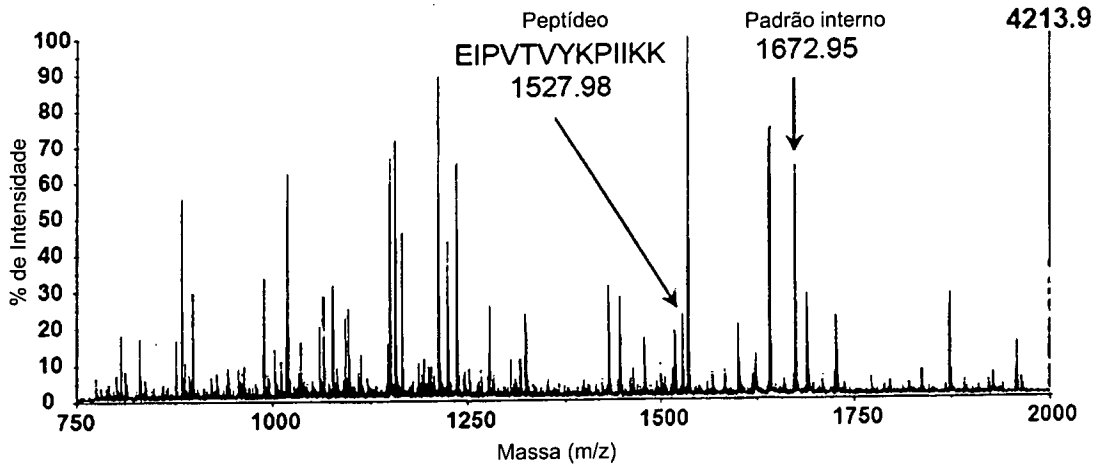

Peptídeo
EIPVTVYKPIIKK
1527.98
Padrão interno
1672.95
4213.9
% de Intensidade
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
750
1000
1250
1500
1750
2000
Massa (m/z)

Fig. 5B

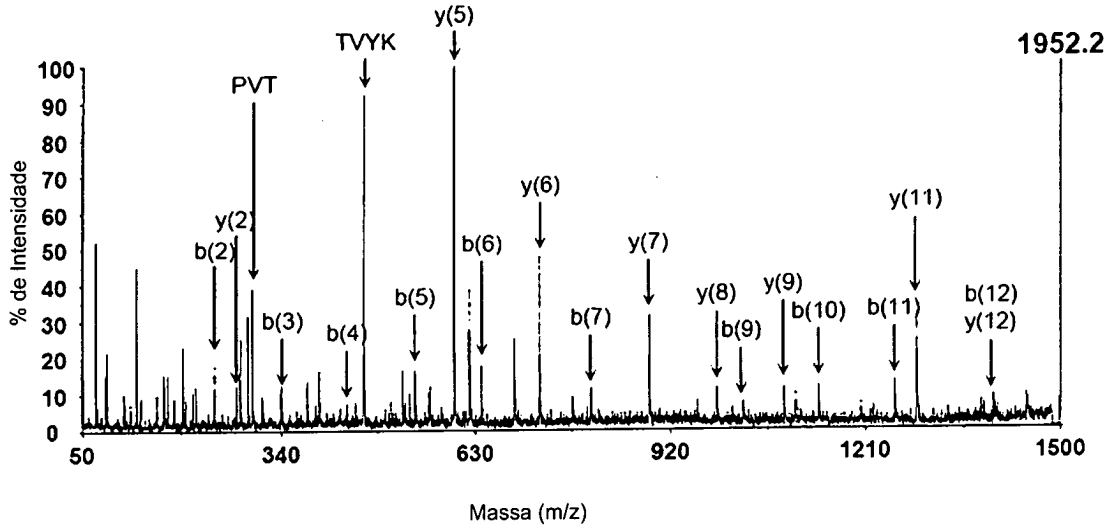


Fig. 5C

#	Immon.	a	a*	a°	b	b*	b0	Seq.	y	y*	y°	#
1	102.06	102.06		**84.04**	130.05		112.04	E				13
2	**86.1**	**215.14**		**197.13**	**243.13**		225.12	I	**1398.91**	**1381.88**	1380.9	12
3	**70.07**	312.19		294.18	**340.19**		322.18	P	**1285.82**	1268.8	1267.81	11
4	72.08	411.26		393.25	**439.26**		421.25	V	1188.77	1171.75	1170.76	10
5	74.06	512.31		494.3	**540.3**		**522.29**	T	**1089.7**	1072.68	1071.69	9
6	72.08	611.38		593.37	**639.37**		**621.36**	V	**988.66**	971.63		8
7	136.08	774.44		756.43	**802.44**		784.42	Y	**889.59**	872.56		7
8	101.11	902.54	885.51	884.52	930.53	913.5	912.52	K	**726.52**	709.5		6
9	**70.07**	999.59	982.56	981.58	**1027.58**	1010.56	1009.57	P	**598.43**	581.4		5
10	**86.1**	1112.67	1095.65	1094.66	**1140.67**	1123.64	1122.66	I	501.38	484.35		4
11	**86.1**	1225.76	1208.73	1207.75	**1253.75**	1236.72	1235.74	I	388.29	371.27		3
12	101.11	1353.85	1336.82	1335.84	**1381.85**	1364.82	1363.84	K	**275.21**	258.18		2
13	101.11							K	147.11	130.09		1

Fig. 5D

Seq	ya	yb	Seq	ya	yb	Seq	ya	yb
PVT	270.18	**298.18**	PVTV	369.25	**397.25**	PV	**169.13**	197.13
PVTVYK	660.41	**688.4**	YK	264.17	**292.17**	PVTVY	532.31	560.31
VYK	363.24	**391.23**	VTVYKP	660.41	**688.4**	TVYK	**464.29**	492.28

Fig. 6

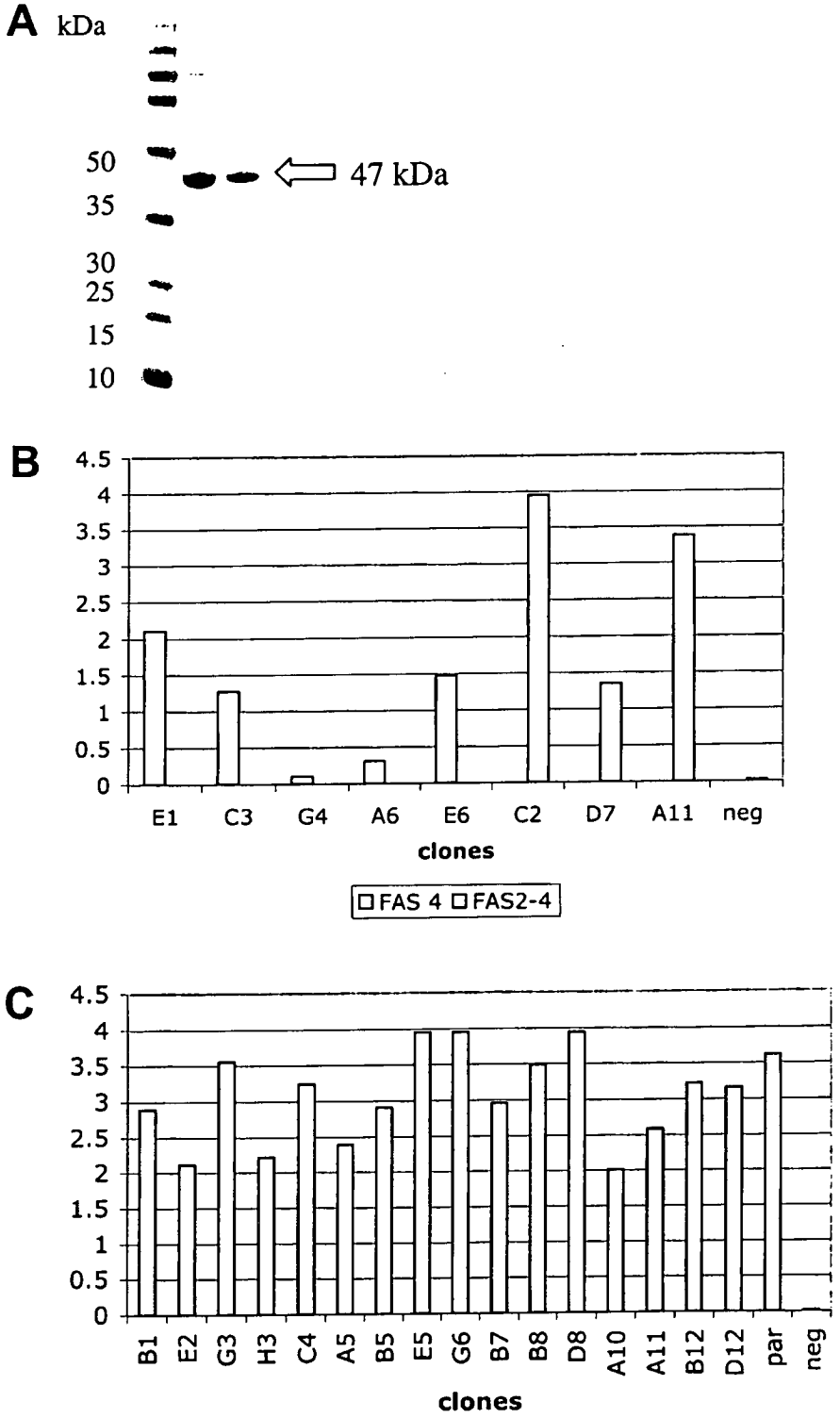

A
kDa
50
35
30
25
15
10
47 kDa
B
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
E1
C3
G4
A6
E6
C2
D7
A11
neg
clones
FAS 4
FAS2-4
C
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
B1
E2
G3
H3
C4
A5
B5
E5
G6
B7
B8
D8
A10
A11
B12
D12
par
neg
clones

Fig. 7

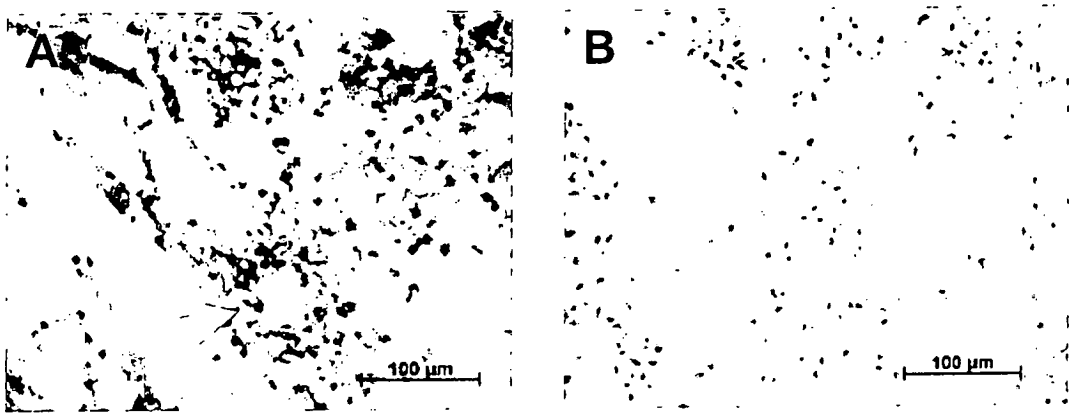


Fig. 8

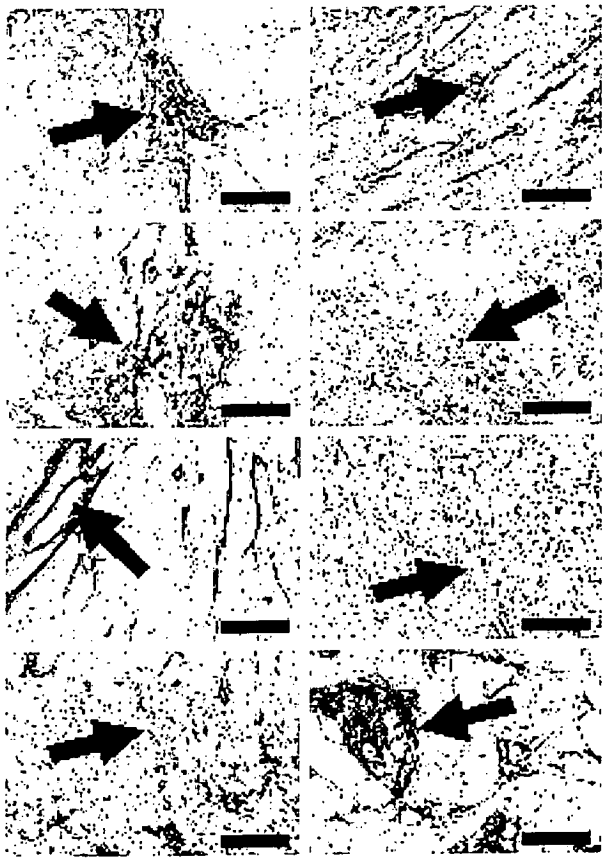


Fig. 9

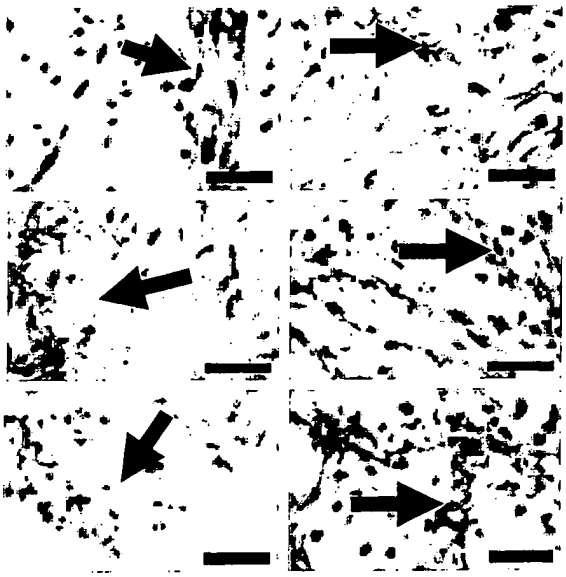


Fig. 10

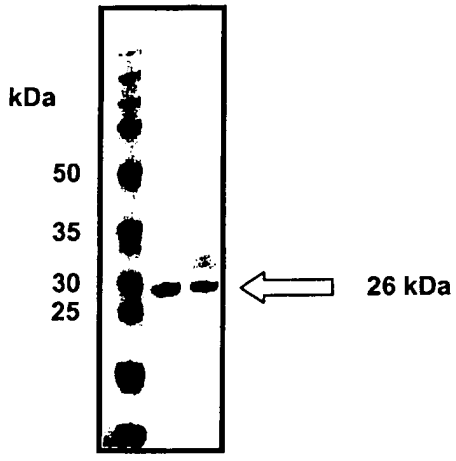


Fig. 11

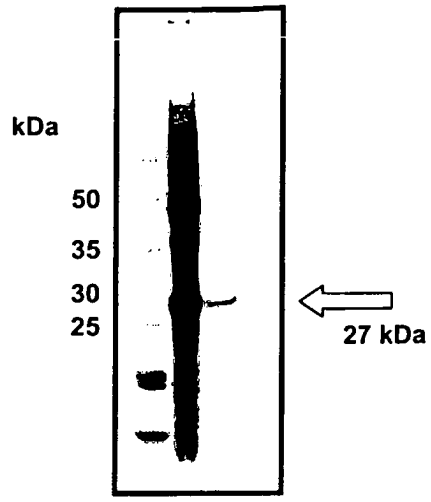
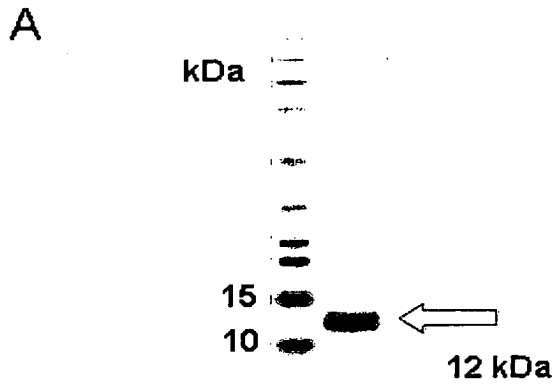


Fig. 12



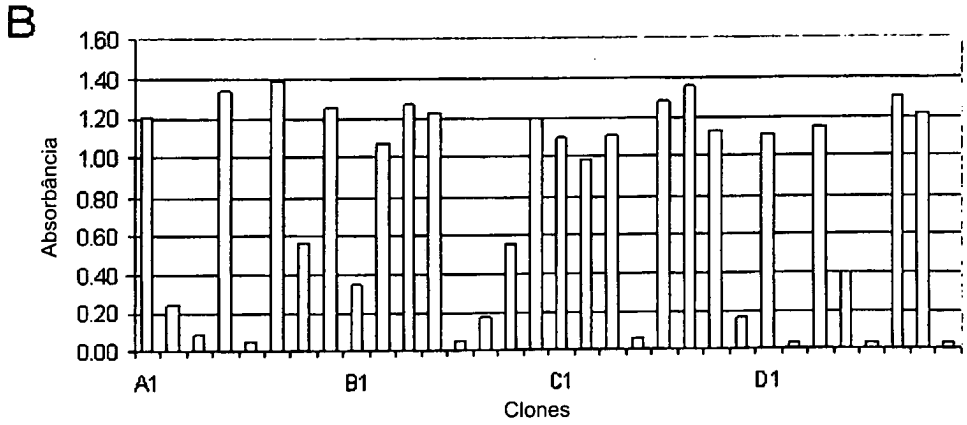
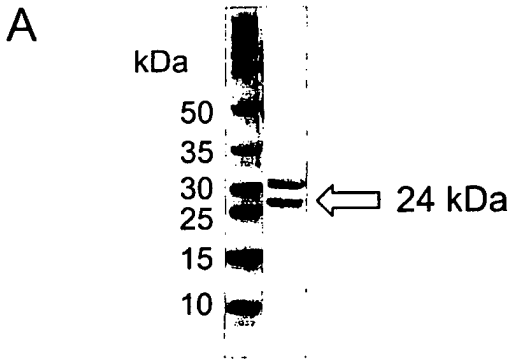


Fig. 13


A
B

Fig. 14


A
kDa
50
35
30
25
15
10
24 kDa

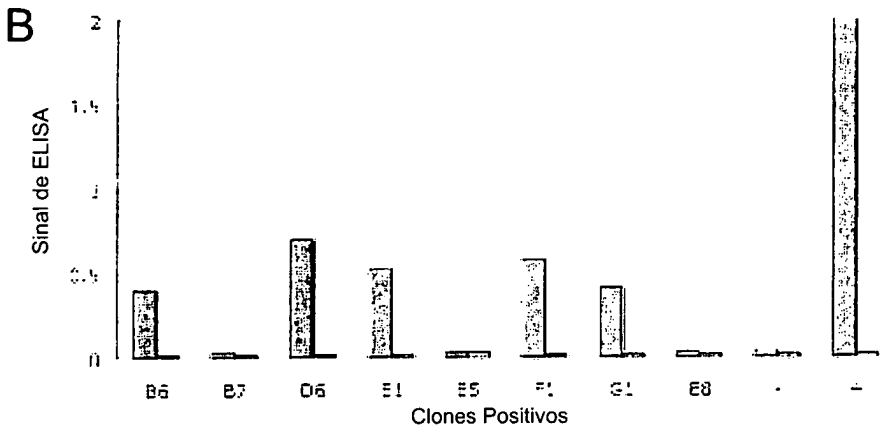

B
Sinal de ELISA
2
1,5
1
0,5
0
B6
B7
D6
E1
E5
F1
G1
E8
-
+
Clones Positivos

Fig. 15

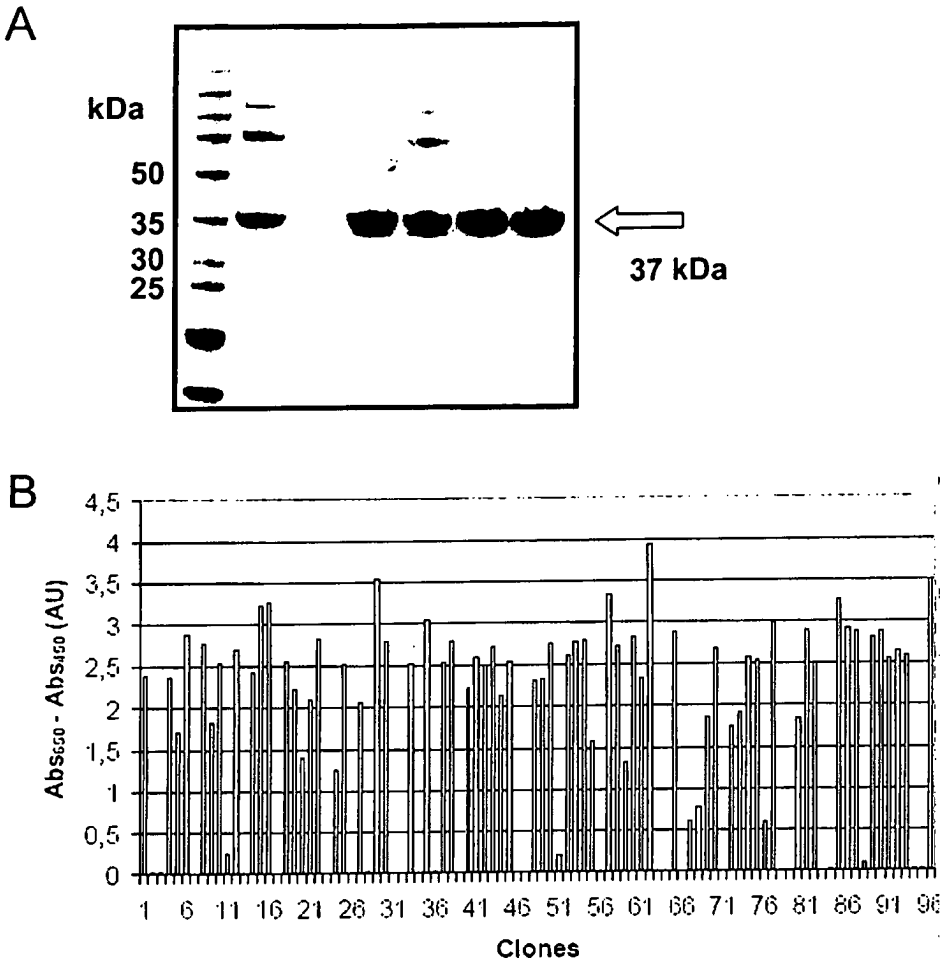

A
kDa
50
35
30
25
37 kDa
B
Abs650 - Abs450 (AU)
4,5
4
3,5
3
2,5
2
1,5
1
0,5
0
1 6 11 16 21 26 31 36 41 46 51 56 61 66 71 76 81 86 91 96
Clones

Fig. 16

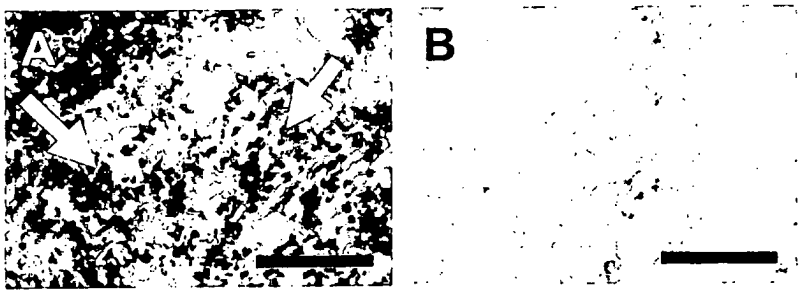

A
B

Fig. 17

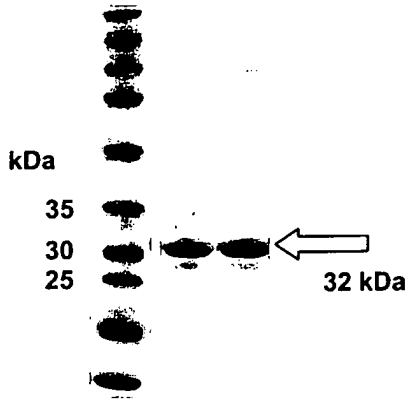


Fig. 18

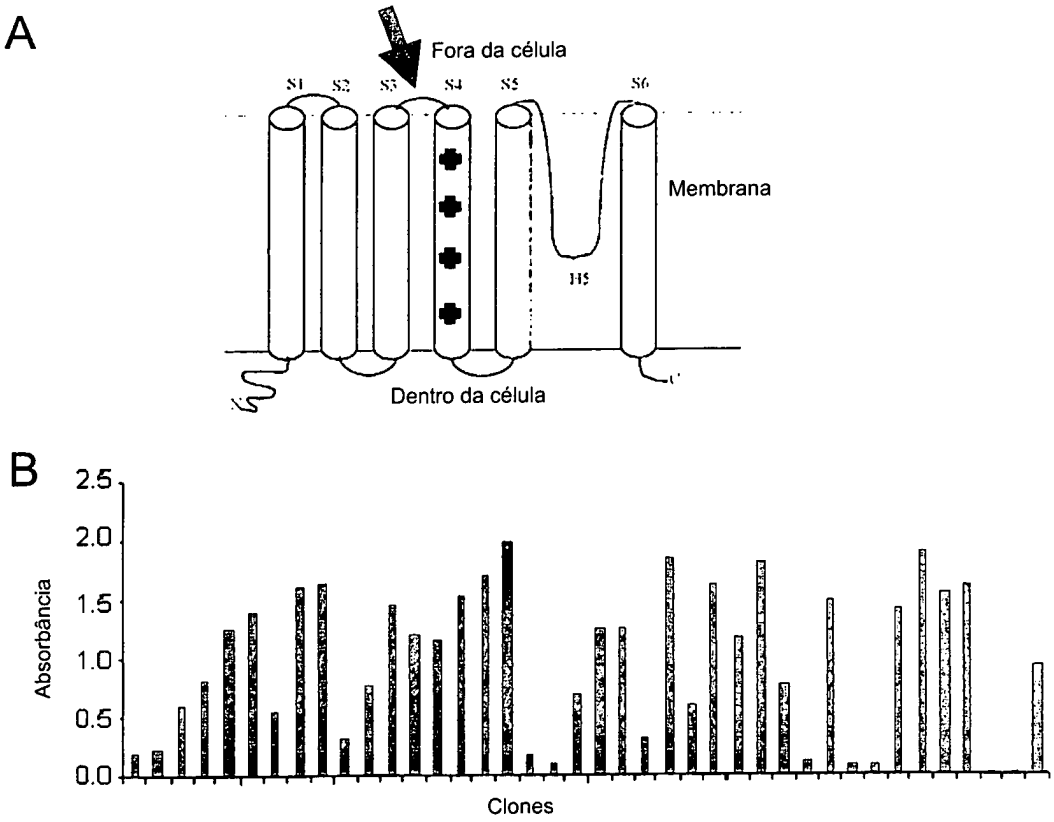


Fig. 19

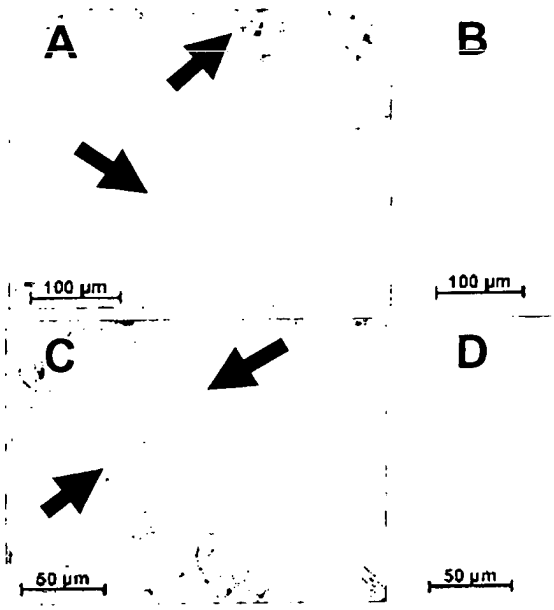

A
B
100 µm
100 µm
C
D
50 µm
50 µm

Fig. 20

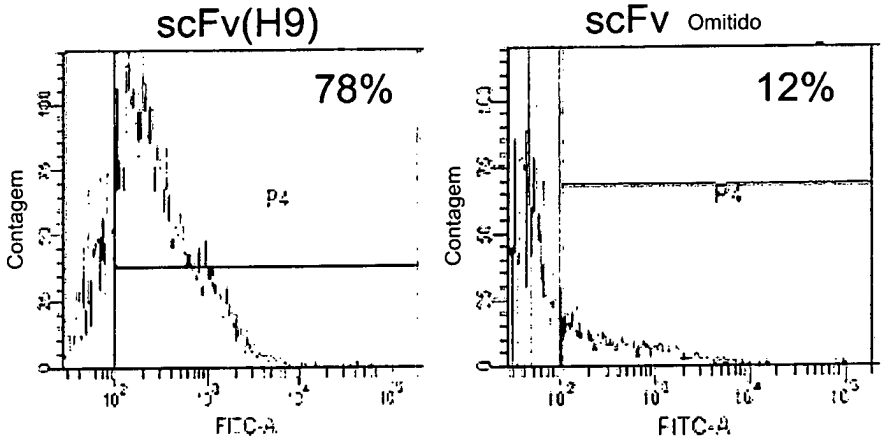
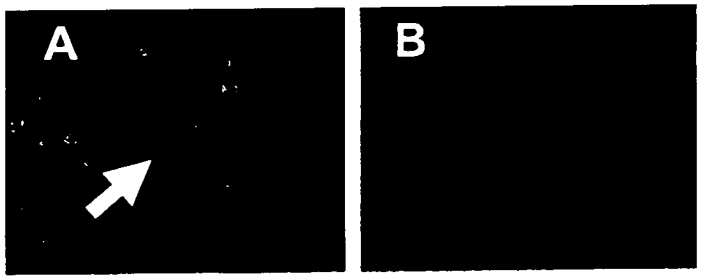

scFv(H9)
78%
P4
Contagem
FITC-A
scFv Omitido
12%
Contagem
FITC-A

Fig. 21


A
B

PI0708175-8

RESUMO

Patente de Invenção: "**MARCADORES DE TUMORES VASCULARES**".

A presente invenção se refere a um processo para a identificação de estruturas neovasculares no tecido de mamífero, em que as ditas estruturas neovasculares são identificadas através da detecção de pelo menos uma proteína específica no dito tecido. Refere-se ainda a um processo para a identificação de doenças ou estados de saúde associados com a neovascularização, a processos para o direcionamento e/ou a obtenção de imagens das estruturas neovasculares e a processos para o direcionamento de doenças ou estados de saúde associados com a neovascularização. Além disso, a presente invenção está direcionada ao uso de ligantes novos e/ou conhecidos, preferencialmente anticorpos, direcionados contra proteínas alvos novas e/ou conhecidas para a identificação de células tumorais no tecido de mamífero, preferencialmente tecido renal de mamífero, mais preferencialmente tecido renal vascular de mamífero. A presente invenção refere-se ainda a novos ligantes, preferencialmente anticorpos, proteínas de fusão que compreendem os ditos ligantes ou anticorpos, composições farmacêuticas e para diagnóstico que compreendem os ditos ligantes, anticorpos ou proteínas de fusão, processos de diagnóstico e terapêuticos assim como novas proteínas e polinucleotídeos correspondentes, vetores e células hospedeiras.

Novo quadro reivindicatório (total de 15 reivindicações) para processamento na Fase Nacional Brasileira.

REIVINDICAÇÕES

1. Proteína denominada homólogo de Peroxidasina [fragmento], caracterizada pelo fato de que possui uma seqüência de aminoácidos que é indicada na SEQ ID Nº: 33, um fragmento ou um derivado funcional da mesma.

2. Proteína, fragmento ou derivado funcional da mesma de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que possui pelo menos 70, preferencialmente 80, mais preferencialmente 90, mais preferencialmente pelo menos 95% de identidade de seqüência de aminoácidos com a proteína da SEQ ID Nº: 33.

3. Polinucleotídeo que codifica a proteína da SEQ ID Nº: 33, um fragmento ou um derivado funcional da mesma, caracterizado pelo fato de que possui a capacidade de se hibridizar com a seqüência de ácido nucléico da SEQ ID Nº: 34 sob condições rigorosas.

4. Vetor caracterizado pelo fato de que compreende polinucleotídeos que codificam proteínas, fragmentos e derivados funcionais das mesmas como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 3.

5. Célula hospedeira de microorganismo, caracterizada pelo fato de que compreende uma proteína, um ácido nucléico e/ou um vetor recombinante como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 4.

6. Ligante, preferencialmente um anticorpo, um fragmento ou um derivado funcional do mesmo, caracterizado pelo fato de que possui afinidade de ligação específica a uma proteína como definida na reivindicação 1.

7. Anticorpo, fragmento ou derivado funcional do mesmo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, o fragmento ou o derivado funcional do mesmo é selecionado do grupo que consiste de anticorpos policlonais, anticorpos monoclonais, anticorpos quiméricos, anticorpos humanizados, anticorpos enxertados com CDR, fragmentos Fv, fragmentos Fab, fragmentos Fab_2 e proteínas de ligação similares a anticorpos.

8. Proteína de fusão caracterizada pelo fato de que compreende um ligante, preferencialmente um anticorpo, um fragmento ou um derivado

funcional do mesmo como definido na reivindicação 6 ou 7.

9. Proteína de fusão de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que compreende um componente que possui atividade antitumor ou que possui atividade de diagnóstico, isto é, que permite a identificação seletiva *in vivo* e/ou *ex vivo*.

10. Uso de uma proteína de fusão de acordo com a reivindicação 8 ou 9, caracterizado pelo fato de que é para a preparação de um medicamento para o tratamento de câncer, preferencialmente câncer renal, em um mamífero.

11. Uso de uma proteína de fusão de acordo com as reivindicações 8 ou 9, caracterizado pelo fato de que é para a preparação de uma composição para diagnóstico para a identificação de tumores, preferencialmente tumores renais, em um mamífero.

12. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um ligante, preferencialmente um anticorpo, um fragmento ou um derivado do mesmo, como definido na reivindicação 6 ou 7 e/ou uma proteína de fusão como definida na reivindicação 8 ou 9 e um carreador ou um diluente farmaceuticamente aceitável.

13. Composição para diagnóstico, caracterizada pelo fato de que compreende um ligante, preferencialmente um anticorpo, um fragmento ou um derivado do mesmo, como definido na reivindicação 6 ou 7 e/ou uma proteína de fusão como definida na reivindicação 8 ou 9.

14. Processo para a identificação de tumores em tecido de mamífero, preferencialmente tecido renal vascular, caracterizado pelo fato de que compreende:

(i) o contato de um ligante, preferencialmente um anticorpo, um fragmento, ou um derivado funcional do mesmo e/ou uma proteína de fusão que compreende um ligante, preferencialmente um anticorpo, um fragmento ou um derivado funcional do mesmo, que possui afinidade de ligação específica com a proteína como definida na reivindicação 1 (homólogo de Peroxidasina [fragmento]) com o tecido de mamífero de interesse, sob condições que permitam a ligação específica do dito ligante e/ou proteína de fusão com

a dita proteína como definida na reivindicação 1 e

(ii) a identificação do ligante e/ou da proteína de fusão ligada especificamente, em que as etapas (i) e (ii) são realizadas *ex vivo*.

15. Processo para a identificação de estruturas neovasculares em tecido de mamífero, preferencialmente em tecido de mamífero maduro, mais preferencialmente em tecido humano maduro, mais preferencialmente em tecido renal, caracterizado pelo fato de que as ditas estruturas neovasculares são identificadas através da detecção da proteína como definida na reivindicação 1 (homólogo de Peroxidasina [fragmento]) no dito tecido *in vitro*.