(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0042162
(43) 공개일자 2008년05월14일

(51) Int. Cl.
C12N 15/09 (2006.01) *C12N 15/00* (2006.01)
C12Q 1/68 (2006.01) *G01N 33/53* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7007949
(22) 출원일자 2008년04월01일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2008년04월01일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2006/317380
국제출원일자 2006년09월01일
(87) 국제공개번호 WO 2007/026896
국제공개일자 2007년03월08일
(30) 우선권주장
JP-P-2005-00255499 2005년09월02일 일본(JP)
JP-P-2005-00318589 2005년11월01일 일본(JP)

(71) 출원인
도레이 가부시끼가이샤
일본 103 도쿄도 쥬오꾸 니혼바시 무로마찌 2쪼메 1방 1고
고쿠리츠 다이가쿠 호진 교토 다이가쿠
일본 교토후 교토시 사쿄쿠 요시다혼마치 36반치 1
(72) 발명자
고조노, 사또꼬
일본 2480034 가나가와껭 가마꾸라시 츠니시 2쪼메 1-20 도레이고시고에사따꾸 엘202
아끼야마, 히데오
일본 2510033 가나가와껭 후지사와시 가따세야마 4쪼메 15-2
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
박보현, 장수길

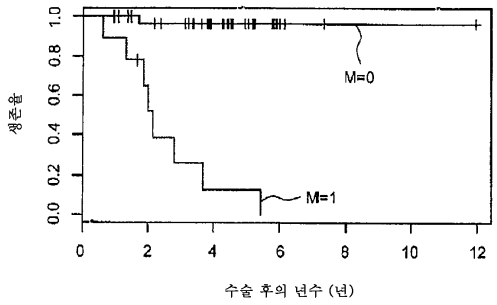
전체 청구항 수 : 총 44 항

(54) 신장암 진단, 신장암 환자 예후 예측을 위한 조성물 및 방법

(57) 요 약

본 발명은 예후가 나쁜 환자 유래의 신장암 세포에서, 예후가 양호한 환자 유래의 신장암 세포에 비교하여 발현 수준의 변동이 인정되는 폴리뉴클레오티드, 그의 변이체 또는 그의 단편으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 또는 다수의 폴리뉴클레오티드, 또는 그러한 발현 수준의 변동이 인정되는 폴리펩티드, 그의 변이체 또는 그의 단편과 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 단편을 포함하는, 신장암의 검출·진단, 신장암의 전이 진단 및/또는 신장암의 예후 예측을 위한 조성물, 키트 또는 DNA 칩, 및 이들의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

묘모또, 아끼라

일본 5200842 시가껭 오쯔시 소노야마 2쪼메 5-에이12-31

다나까, 요시노리

일본 2480036 가나가와껭 가마꾸라시 데비로 1111 도레이데비로료 110고시쯔

정, 기만

일본 2480034 가나가와껭 가마꾸라시 츠니시 2쪼메 1-20 도레이고시고에사따꾸 엘-203고

노부마사, 히또시

일본 5200043 시가껭 오쯔시 츠오 4쪼메 2-9

노무라, 오사무

일본 2480034 가나가와껭 가마꾸라시 츠니시 2쪼메 2-26 도레이고시고에사따꾸 에이2

오가와, 오사무

일본 6068501 교또후 교또시 사꾜꾸 요시다고노에쪼 고꾸리쯔다이가꾸 호진 교또 다이가꾸 다이가꾸인 이가꾸겡뀨까 내

나까무라, 에이지로

일본 6068501 교또후 교또시 사꾜꾸 요시다고노에쪼 고꾸리쯔다이가꾸 호진 교또 다이가꾸 다이가꾸인 이가꾸겡뀨까 내

츠지모또, 고조

일본 6068501 교또후 교또시 사꾜꾸 요시다시모아다찌쪼 고꾸리쯔다이가꾸 호진 교또 다이가꾸 다이가꾸인 야꾸가꾸겡뀨까 내

특허청구의 범위

청구항 1

하기의 I군 및/또는 II군:

I군:

(a) 서열 1 내지 10, 12 내지 20, 22 내지 47로 표시되는 염기 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그의 변이체, 또는 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 그의 단편,

(b) 서열 1 내지 10, 12 내지 20, 22 내지 47로 표시되는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드

(c) 서열 1 내지 10, 12 내지 20, 22 내지 47로 표시되는 염기 서열에 상보적인 염기 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그의 변이체, 또는 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 그의 단편

(d) 서열 1 내지 10, 12 내지 20, 22 내지 47로 표시되는 염기 서열에 상보적인 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드 및

(e) 상기 (a) 내지 (d) 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건하에서 혼성화하는 폴리뉴클레오티드, 또는 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 그의 단편

으로 이루어지는 폴리뉴클레오티드,

II군:

(f) 서열 1 내지 10, 12 내지 20, 22 내지 47로 표시되는 염기 서열에 의해서 코딩되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드, 또는 서열 101 내지 110, 112 내지 120, 122 내지 147로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드, 이들의 변이체, 또는 이들의 단편 중 하나 이상과 특이적으로 결합하는 항체, 그의 단편 또는 그의 화학 수식 유도체,

(g) 서열 151, 153, 155 내지 160으로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드, 이들의 변이체, 또는 이들의 단편 중 하나 이상과 특이적으로 결합하는 항체, 그의 단편 또는 그의 화학 수식 유도체 및

(h) 서열 161 내지 190으로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드, 이들의 변이체, 또는 이들의 단편 중 하나 이상과 특이적으로 결합하는 항체, 그의 단편 또는 그의 화학 수식 유도체

로 이루어지는 항체, 그의 단편 또는 그의 화학 수식 유도체

로부터 선택되는 1 또는 2 이상의 프로브를 포함하여 이루어지는, 피험자에게서의 신장암의 존재 또는 전이를 시험관 내에서 검출, 판정 또는 예측하기 위한 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 I군 및 II군 (f)의 각 프로브에 의해서 신장암의 존재 또는 전이를 검출, 판정 또는 예측할 수 있는 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 II군 (g), (h)의 각 프로브에 의해서 신장암의 존재를 검출, 판정 또는 예측할 수 있는 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 폴리뉴클레오티드가 DNA 또는 RNA인 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 I군에서의 단편이 60 이상의 연속한 염기를 포함하는 폴리뉴클레오티드인 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 I군에서의 단편이 서열 1 내지 10, 12 내지 20, 22 내지 47 중 어느 하나로 표시되는 염

기 서열에서, 각각 서열 51 내지 60, 62 내지 70, 72 내지 97 중 어느 하나로 표시되는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 또는 상기 폴리뉴클레오티드의 서열에 상보적인 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드인 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 I군에서의 단편이 서열 51 내지 60, 62 내지 70, 72 내지 97 중 어느 하나로 표시되는 염기 서열, 또는 이들에 상보적인 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드인 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 I군의 프로브에 추가로 서열 11, 21, 48 내지 50으로 표시되는 염기 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그의 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건하에서 혼성화하는 폴리뉴클레오티드, 또는 이들의 폴리뉴클레오티드의 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 단편으로부터 선택되는 1 또는 2 이상의 폴리뉴클레오티드를 프로브로서 더욱 포함하는 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 단편이 60 이상의 연속한 염기를 포함하는 폴리뉴클레오티드인 조성물.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 단편이 서열 11, 21, 48 내지 50으로 표시되는 염기 서열에서, 서열 61, 71, 98 내지 100으로 표시되는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 또는 상기 폴리뉴클레오티드의 서열에 상보적인 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드인 조성물.

청구항 11

제8항에 있어서, 상기 단편이 서열 61, 71, 98 내지 100으로 표시되는 염기 서열, 또는 이것에 상보적인 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드인 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 II군 (f)의 프로브에 추가로 서열 111, 121, 148 내지 150으로 표시되는 폴리펩티드, 그의 변이체 또는 그의 단편 중 하나 이상과 특이적으로 결합하는 항체, 그의 단편 또는 그의 화학 수식 유도체를 더욱 포함하는 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 II군 (g)의 프로브에 추가로 서열 152, 154, 191로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드, 그의 변이체 또는 그의 단편 중 하나 이상과 특이적으로 결합하는 항체, 그의 단편 또는 그의 화학 수식 유도체를 더욱 포함하는 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 II군 (h)의 프로브에 추가로 서열 192 내지 197로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드, 그의 변이체 또는 그의 단편 중 하나 이상과 특이적으로 결합하는 항체, 그의 단편 또는 그의 화학 수식 유도체를 더욱 포함하는 조성물.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 폴리펩티드 또는 변이체의 단편이 7개 이상의 아미노산으로 이루어지는 에피토프를 포함하는 조성물.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 항체가 폴리클로날 항체, 모노클로날 항체, 합성 항체, 재조합 항체, 다중 특이성 항체 또는 단일쇄 항체인 조성물.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 I군, 또는 II군 (f), (g), (h)로부터 선택되는 2 이상의 프로브를 조합하여 포함하는 조성물.

청구항 18

제1항에 정의되는 I군, 또는 II군 (f), (g), (h)로부터 선택되는 1 또는 2 이상의 프로브를 포함하는, 피험자에게서의 신장암의 존재 또는 전이를 시험관 내에서 검출, 판정 또는 예측하기 위한 키트.

청구항 19

제18항에 있어서, 서열 11, 21, 48 내지 50으로 표시되는 염기 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그의 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건하에서 혼성화하는 폴리뉴클레오티드, 또는 이들의 폴리뉴클레오티드의 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 단편을 프로브로서 더욱 포함하는 키트.

청구항 20

제18항에 있어서, 상기 프로브가 서열 1 내지 10, 11, 12 내지 20, 21, 22 내지 47, 48 내지 50 중 어느 하나로 표시되는 염기 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그의 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건하에서 혼성화하는 폴리뉴클레오티드, 또는 이들의 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 단편인 키트.

청구항 21

제18항에 있어서, 상기 I군에서의 단편이 60 이상의 연속한 염기를 포함하는 폴리뉴클레오티드인 키트.

청구항 22

제18항에 있어서, 상기 I군에서의 단편이 서열 1 내지 10, 11, 12 내지 20, 21, 22 내지 47, 48 내지 50 중 어느 하나로 표시되는 염기 서열에서, 60 이상의 연속한 염기를 포함하는 폴리뉴클레오티드 중에 각각 서열 51 내지 60, 61, 62 내지 70, 71, 72 내지 97, 98 내지 100 중 어느 하나로 표시되는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 또는 상기 폴리뉴클레오티드의 서열에 상보적인 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드인 키트.

청구항 23

제18항에 있어서, 상기 I군에서의 단편이 서열 51 내지 60, 61, 62 내지 70, 71, 72 내지 97, 98 내지 100 중 어느 하나로 표시되는 염기 서열, 또는 이들에 상보적인 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드인 키트.

청구항 24

제18항에 있어서, 상기 I군에서의 단편이 서열 51 내지 60, 61, 62 내지 70, 71, 72 내지 97, 98 내지 100 중 어느 하나로 표시되는 염기 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드인 키트.

청구항 25

제18항에 있어서, 서열 51 내지 60, 61, 62 내지 70, 71, 72 내지 97, 98 내지 100으로 표시되는 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드의 2 이상 내지 전부를 포함하는 키트.

청구항 26

제18항에 있어서, 상기 II군 (f)의 프로브에 추가로 서열 111, 121, 148 내지 150으로 표시되는 폴리펩티드, 그의 변이체 또는 그의 단편 중 하나 이상과 특이적으로 결합하는 항체, 그의 단편 또는 그의 화학 수식 유도체를 더욱 포함하는 키트.

청구항 27

제18항에 있어서, 상기 II군 (g)의 프로브에 추가로 서열 152, 154, 191로 표시되는 폴리펩티드, 그의 변이체 또는 그의 단편 중 하나 이상과 특이적으로 결합하는 항체, 그의 단편 또는 그의 화학 수식 유도체를 더욱 포함하는 키트.

청구항 28

제18항에 있어서, 상기 II군 (h)의 프로브에 추가로 서열 192 내지 197로 표시되는 폴리펩티드, 그의 변이체 또는 그의 단편 중 하나 이상과 특이적으로 결합하는 항체, 그의 단편 또는 그의 화학 수식 유도체를 더욱 포함하는 키트.

청구항 29

제18항에 있어서, 상기 프로브가 단독으로 또는 조합하여 상이한 용기에 포장되어 있는 키트.

청구항 30

제1항에 정의되는 I군 (a) 내지 (e)로부터 선택되는 1 또는 2 이상의 프로브를 포함하는, 피험자에게서의 신장암의 존재 또는 전이 중 어느 하나를 시험관 내에서 검출, 판정 또는 예측하기 위한 DNA 칩.

청구항 31

제30항에 있어서, 서열 11, 21, 48 내지 50으로 표시되는 염기 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그의 변이체 및/또는 그의 단편을 더욱 포함하는 DNA 칩.

청구항 32

제30항에 있어서, 서열 51 내지 60, 61, 62 내지 70, 71, 72 내지 97, 98 내지 100으로 표시되는 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드의 2 이상 내지 전부를 포함하는 DNA 칩.

청구항 33

피험자 유래의 생체 시료 중 하나 또는 다수의 신장암 관련 표적 핵산의 존재 또는 존재량 또는 발현량을, 제1항에 정의되는 I군 및/또는 II군 (f), (g), (h)로부터 선택되는 프로브를 이용하여 시험관 내에서 측정하는 것을 포함하는, 신장암의 존재 또는 전이를 시험관 내에서 검출, 판정 또는 예측하는 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 측정을 DNA 칩을 이용하여 행하는 방법.

청구항 35

제33항에 있어서, 상기 신장암의 존재 또는 전이의 검출, 판정 또는 예측을 대조 시료로부터의 변화를 지표로서 결정하는 방법.

청구항 36

제33항에 있어서, 상기 측정을 면역학적 방법에 의해서 행하는 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 면역학적 방법에 의한 측정이 상기 II군 (f), (g) 또는 (h)의 항체, 그의 단편, 또는 그의 화학 수식 유도체를 이용하여 행해지는 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 항체, 그의 단편, 또는 그의 화학 수식 유도체가 표지되어 있는 것인 방법.

청구항 39

제33항에 있어서, 상기 생체 시료가 신장 유래의 조직 또는 세포, 혈액, 혈장, 혈청, 또는 뇨인 방법.

청구항 40

피험자 유래의 생체 시료 중 하나 또는 다수의 신장암 관련 표적 핵산의 존재 또는 존재량 또는 발현량을, 제1항에 기재된 조성물, 제18항에 기재된 키트, 또는 제30항에 기재된 DNA 칩을 이용하여 시험관 내에서 측정하는

것을 포함하는, 신장암의 존재 또는 전이를 시험관 내에서 검출, 판정 또는 예측하는 방법.

청구항 41

제1항에 정의되는 I군으로부터 선택되는 프로브, 또는 상기 프로브를 포함하는 제1항에 기재된 조성물, 제18항에 기재된 키트, 또는 제30항에 기재된 DNA 칩을 이용하여, 피험자 유래의 신장암 세포 생체 시료에서의 표적 핵산의 발현 수준을 예후 불량의 신장암 환자 모집단 유래의 신장암 세포에서의 표적 핵산의 발현 수준 및/또는 예후 양호의 환자 모집단 유래의 신장암 세포에서의 표적 핵산의 발현 수준과 비교함으로써 피험자의 예후 및/또는 신장암의 전이의 유무를 시험관 내에서 예측하는 방법이며, 상기 표적 핵산이 상기 조성물, 키트 또는 DNA 칩에 포함되는 폴리뉴클레오티드, 그의 변이체 또는 그의 단편에 의해서 검출 가능한 것이고, 또한 피험자 유래의 상기 표적 핵산의 발현 수준이 예후 양호의 신장암 환자 모집단의 발현 수준 및/또는 예후 불량의 환자 모집단의 발현 수준에서 변화가 인정되는 경우, 각각 피험자의 예후가 나쁘거나 또는 피험자의 예후가 좋다고 결정하고/거나 신장암의 전이가 있거나 또는 신장암의 전이가 없다고 결정하는 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, DNA 칩을 이용하는 방법.

청구항 43

제41항에 있어서,

(1) 제1항에 정의되는 I군으로부터 선택되는 프로브, 또는 상기 프로브를 포함하는 제1항에 기재된 조성물, 제18항에 기재된 키트, 또는 제30항에 기재된 DNA 칩을 이용하여, 예후 불량의 환자 유래의 신장암 세포 및/또는 예후 양호의 환자 유래의 신장암 세포인 것이 이미 알려진 복수개의 생체 시료 중에서의 표적 핵산의 발현 수준을 시험관 내에서 측정하는 제1 공정,

(2) 상기 제1 공정에서 얻어진 상기 표적 핵산의 발현 수준의 측정값을 공시한 판별식(서포트 벡터 머신; support vector machine)을 작성하는 제2 공정,

(3) 피험자의 신장암 유래의 생체 시료 중에서의 상기 표적 핵산의 발현 수준을 제1 공정과 마찬가지로 시험관 내에서 측정하는 제3 공정,

(4) 상기 제2 공정에서 얻어진 판별식에 제3 공정에서 얻어진 상기 표적 핵산의 발현 수준의 측정값을 대입하여 상기 판별식으로부터 얻어진 결과에 기초하여 피험자의 예후를 예측하고/거나 피험자 유래의 신장암이 전이가 있는 환자 유래의 신장암이거나 또는 전이가 없는 환자 유래의 신장암이라고 결정하는 제4 공정

을 포함하며, 여기서 상기 표적 핵산이 상기 조성물, 키트 또는 DNA 칩에 포함되는 폴리뉴클레오티드, 그의 변이체 또는 그의 단편에 의해서 검출 가능한 것인 방법.

청구항 44

피험자 유래의 생체 시료 중 신장암의 존재 또는 전이를 시험관 내에서 검출, 판정 또는 예측하기 위한, 제1항에 정의되는 I군 및/또는 II군으로부터 선택되는 프로브, 또는 상기 프로브를 포함하는 제1항에 기재된 조성물, 제18항에 기재된 키트, 또는 제30항에 기재된 DNA 칩의 용도.

명 세 서

기 술 분 야

<1> 본 발명은 피험자의 예후의 예측에 유용하고/거나 신장암의 전이의 예측 또는 검출에 유용한 판정(진단)용 조성물, 상기 조성물을 이용한 피험자의 예후의 예측 또는 판정 방법 및/또는 신장암의 전이의 예측 또는 검출 방법 및 상기 조성물을 이용한 피험자의 예후 예측 및/또는 신장암 전이 예측용 키트에 관한 것이다.

배 경 기 술

<2> 신장은 혈액을 여과하여 뇨를 생성함으로써 생체 내의 노폐물을 체외로 배설하는 역할을 갖는 중요한 비뇨기계 기관이다. 또한 동시에 혈압을 컨트롤하는 안지오텐신, 적혈구 조혈 인자인 에리트로포이에틴 등의 호르몬을 생산하는 중요한 내분비 기관이기도 하다.

<3> 신장에 발생하는 종양에는, 성인에게 발생하는 신장 세포암과 소아에게 발생하는 윌름(Wilms') 종양, 드문 종양으로서 육종이 있지만, 이후 가장 발생률이 높은 악성 종양인 신세포암을 신장암이라 한다. 일본에서의 신장암의 발생 빈도는 인구 10만명당 2.5명 정도이고, 남녀비는 2 내지 3:1로 남성에게 많은 경향이 있다. 비뇨기과계 악성 종양 중에서는 전립선암, 방광암에 이어서 많은 종양이다.

<4> 신장암의 위험 인자로는 유전학적 요인도 알려져 있지만, 일반적으로는 흡연, 과도한 지방 섭취 등을 들 수 있다. 또한 장기간 투석을 받고 있는 환자에게서 상기 종양의 발생률이 높은 것도 알려져 있다.

<5> 신장암에서는 종양의 최대 직경이 5 cm 이하인 경우에 어떠한 자각 증상이 있는 경우는 드물고, 검진시 CT 스캔 등에 의해서 발견되는 경우가 많다. 크기가 큰 종양으로는 혈뇨, 복부 종양, 동통 등이 보여진다. 또한 전신적 증상으로서 발열, 체중 감소, 빈혈 등을 초래하는 경우가 있고, 드물게 내분비 인자에 의해서 적혈구 증다증이나 고혈압, 고칼슘혈증 등이 발생되는 경우가 있다. 한편, 신장암의 하대정맥 내에의 진전에 의해서 복부 체표의 정맥의 노장(怒張)이나 정소정맥류가 발생하는 경우가 있다. 신장암의 약 2할은 폐나 뼈 전이로부터 발견된다. 신장암에서는 정맥 중에 종양이 퍼지는 경향이 강하여, 다른 장기에의 전이를 일으키기 쉽다.

<6> 신장암의 검사법으로는 초음파 검사, CT 검사, 혈관 조영 검사 등의 방법이 있지만, 특이적인 생화학 마커는 알려져 있지 않고, 기기를 이용한 검진이 필요해진다.

<7> 또한 신장암은 추가로 병리학적으로 몇가지 분류가 가능하지만, 그 중 90 %를 차지하는 투명 세포형 신장암의 발생 원인은 암 억제 유전자인 VHL(von-Hippel-Lindau) 유전자의 결손인 것이 알려져 있다(비특허 문헌 1). VHL 유전자의 결손은 HIF-α/VHF 회합의 장해를 통해 저산소 유도 유전자군의 전사 활성화를 가져 오고(비특허 문헌 2), VEGF, TGFβ 등의 유전자 발현 증강이 발생하는 것이 알려져 있다.

<8> 신장암의 주 치료법은 외과 요법이다. 병의 시기에 관계없이 적출할 수 있는 경우는 신장의 적출, 또는 신장을 부분적으로 적출하는 것이 가장 일반적이고, 만일 전이가 있더라도 신장의 외과적 적출이 고려되는 경우가 있다. 외과 요법 이외의 방법으로는 신동맥의 동맥색전술이 있고, 이 방법은 적출이 불가능한 경우나, 큰 종양을 적출하는 경우 수술에 앞서서 시행되는 경우가 있다.

<9> 최근 화상 진단 기술의 발전에 의해 신장암은 매우 작은 크기여도 조기에 발견되도록 되어, 초기 암에서의 치료에서는 90 % 이상이 치유된다. 그러나 5 cm 이상의 큰 종양이나 전이가 있는 종양의 치료 성과는 빈약하기 때문에(신장 세포암 전체의 5년 생존율은 약 50 내지 60 %), 종양의 유무나 전이의 유무를 고도의 작업 처리량으로 검사·진단하고, 또한 예후를 예측하여 치료 방침을 책정하는 것이 중요하다.

<10> 인간 신장암의 검출 또는 진단에 대해서는 유전자 발현의 차를 이용하는 방법이 특허 문헌 1에 개시되어 있다. 또한 인간 신장암에서 증가하는 것이 알려져 있는 단백질로는, 세포외 기질을 분해함으로써 암 세포의 운동성을 증가시킨다고 생각되는 MMP2(비특허 문헌 3), 신장해에서 발현이 증가하는 것이 알려져 있는 TNFRSF7(비특허 문헌 4) 이외에, PDE8B(특허 문헌 2), FLOT1(특허 문헌 3), CD5(비특허 문헌 5), ECM1(특허 문헌 4) 등도 알려져 있지만, 상대적으로 특이성이 높다고는 할 수 없고, 이들 발현량에만 의존하는 감수성이 높은 신장암의 검사 방법의 임상적 이용은 행해지지 않는다. 또한, 신장암을 포함하는 암의 종양 관련 마커로서 MCM3AP(특허 문헌 5), KRT19(특허 문헌 6), SLK4(특허 문헌 7), C5P1(특허 문헌 8), FGF2(비특허 문헌 6), MMP14(비특허 문헌 7), ERBB2(비특허 문헌 8) 등이 추정되고 있다.

<11> 특허 문헌 1: 국제 공개 제2005/024603호 공보

<12> 특허 문헌 2: 국제 공개 제2004/042077호 공보

<13> 특허 문헌 3: 국제 공개 제2004/048933호 공보

<14> 특허 문헌 4: 미국 특허 제6303765호 명세서

<15> 특허 문헌 5: 일본 특허 공표 2005-520536

<16> 특허 문헌 6: 일본 특허 공표 2005-507997

<17> 특허 문헌 7: 국제 공개 제2002/06339호 공보

<18> 특허 문헌 8: 일본 특허 공표 2004-518402

<19> 비특허 문헌 1: Latif, F. 외, Science, 1993년, 제260권, p.1317-1320

<20> 비특허 문헌 2: Maxwell, P. 외, Nature, 1999년, 제399권, p.271-275

<21> 비특허 문헌 3: Lein, M. 외, International Journal of Cancer, 2000년, 제85권, p.801-804

<22> 비특허 문헌 4: Nakatsuji, T., Clinical and Experimental Medicine, 2003년, 제2권, p.192-196

<23> 비특허 문헌 5: Nagase, Y. 외, 일본 비뇨기과 학회 잡지, 1991년, 제82권, p.1781-1789

<24> 비특허 문헌 6: Miyake, H. 외, 1996년, Cancer Research, 제56권, p.2440-2445

<25> 비특허 문헌 7: Kitagawa, Y. 외, 1999년, Journal of Urology, 제162권, p.905-909

<26> 비특허 문헌 8: Freeman, M. R. 외, 1989년, Cancer Research, 제49권, p.6221-6225

발명의 상세한 설명

<27> <발명이 해결하고자 하는 과제>

<28> 상술한 바와 같이, 신장암의 발현 유전자 마커는 잘 알려져 있지만, 전이를 예측할 수 있는 진단 마커 및 예후를 예측하는 마커에 대해서는 조금 알려져 있는 것에 지나지 않는다. 기존의 마커는 특이성 및/또는 감수성이 떨어진 것이거나, 생체 시료로부터의 그 효율적인 검출 방법이 확립되지 않았기 때문에 일반적으로 임상 상의 이용은 행해지지 않고, 보다 특이성 및 감수성이 높은 신장암 마커가 갈망되고 있다.

<29> 만일 유효한 복수개의 신장암 마커가 발견되면 신장암 치료 및 전이 신장암 치료에 큰 진보를 불러올 것으로 예상된다. 특히 전이 신장암 환자의 대부분은 예후 불량이지만, 진단시에 전이의 유무를 알게 됨으로써 보다 강력한 치료를 실시하는 것이 가능해져, 예후를 개선할 수 있다고 기대된다.

<30> 본 발명은 신장암의 진단, 신장암 전이(또는 예후)의 진단, 및 신장암의 치료에 유용한 질환 판정용 조성물, 키트 또는 DNA 칩을 제공하는 것을 목적으로 한다.

<31> 본 발명은 또한 상기 조성물, 키트 또는 DNA 칩을 이용하여 신장암의 존재 또는 전이를 검출, 판정 또는 예측하기 위한 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

<32> <과제를 해결하기 위한 수단>

<33> 마커 탐색의 방법으로는 신장암 환자의 예후를 관찰하고, 예후 양호의 신장암 환자 유래의 신장암 세포와 예후 불량의 신장암 환자 유래의 신장암 세포에서의 유전자 발현이나 단백질 발현, 또는 세포의 대사 산물 등의 양을 특정 수단에 의해서 비교하는 방법이나, 예후 양호의 환자 유래의 신장암 세포를 포함하는 조직 또는 예후 불량의 환자 유래의 신장암 세포를 포함하는 조직의 체액 중에 포함되는 유전자, 단백질, 대사산물 등의 양을 측정하는 방법을 들 수 있다.

<34> DNA 어레이를 이용한 발현 유전자량 해석은 최근 이러한 마커 탐색의 수법으로서 특히 범용되고 있다. DNA 어레이에는 수백 내지 수만종의 유전자에 대응한 염기 서열을 이용한 프로브가 고정되어 있다. 피검 시료를 DNA 어레이에 첨가함으로써 시료 중의 유전자가 프로브와 결합하고, 이 결합량을 특정 수단에 의해서 측정함으로써, 피검 시료 중의 유전자량을 알 수 있다. DNA 어레이 상에 고정화하는 프로브에 대응한 유전자의 선택은 자유롭고, 또한 피검 시료에 예후 양호 및 예후 불량의 환자 유래의 신장암 세포를 이용하여 시료 중의 발현 유전자량을 비교함으로써 신장암 전이 및/또는 신장암 환자 예후 예측 마커가 될 수 있는 유전자군을 추정하는 것이 가능하다.

<35> 상기한 과제를 해결하기 위해서, 본 발명자들은 예후 양호의 신장암 환자 유래의 신장암 조직 및 예후 불량의 신장암 환자 유래의 신장암 조직의 유전자 발현을 DNA 어레이에 의해서 해석하였다. 또한 DNA 어레이에 의해서 측정된 유전자 발현량의 각 환자군의 수술 후부터의 경시적인 생존율 변화에 대한 영향을 지표로서 예후 양호의 신장암 환자 유래의 신장암 조직 및 예후 불량의 신장암 환자 유래의 신장암 조직 및/또는 신장암의 전이의 유무를 판별할 수 있는 유전자를 선택하여 본 발명을 완성시켰다.

<36> 발명의 개요

<37> 본 발명은 이하의 특징을 갖는다.

<38> (1) 하기의 I군 및/또는 II군:

<39> I군:

<40> (a) 서열 1 내지 10, 12 내지 20, 22 내지 47로 표시되는 염기 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그의 변이체, 또는 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 그의 단편,

<41> (b) 서열 1 내지 10, 12 내지 20, 22 내지 47로 표시되는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드

<42> (c) 서열 1 내지 10, 12 내지 20, 22 내지 47로 표시되는 염기 서열에 상보적인 염기 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그의 변이체, 또는 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 그의 단편

<43> (d) 서열 1 내지 10, 12 내지 20, 22 내지 47로 표시되는 염기 서열에 상보적인 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드 및

<44> (e) 상기 (a) 내지 (d) 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건하에서 혼성화하는 폴리뉴클레오티드, 또는 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 그의 단편

<45> 으로 이루어지는 폴리뉴클레오티드,

<46> II군:

<47> (f) 서열 1 내지 10, 12 내지 20, 22 내지 47로 표시되는 염기 서열에 의해서 코딩되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드, 또는 서열 101 내지 110, 112 내지 120, 122 내지 147로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드, 이들의 변이체, 또는 이들의 단편 중 하나 이상과 특이적으로 결합하는 항체, 그의 단편 또는 그의 화학 수식 유도체,

<48> (g) 서열 151, 153, 155 내지 160으로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드, 이들의 변이체, 또는 이들의 단편 중 하나 이상과 특이적으로 결합하는 항체, 그의 단편 또는 그의 화학 수식 유도체 및

<49> (h) 서열 161 내지 190으로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드, 이들의 변이체, 또는 이들의 단편 중 하나 이상과 특이적으로 결합하는 항체, 그의 단편 또는 그의 화학 수식 유도체

<50> 로 이루어지는 항체, 그의 단편 또는 그의 화학 수식 유도체

<51> 로부터 선택되는 1 또는 2 이상의 프로브를 포함하여 이루어지는 피험자에게서의 신장암의 존재 또는 전이를 시험관 내에서 검출, 판정 또는 예측하기 위한 조성물.

<52> (2) 상기 (1)에 있어서, 상기 I군 및 II군 (f)의 각 프로브에 의해서 신장암의 존재 또는 전이를 검출, 판정 또는 예측할 수 있는 조성물.

<53> (3) 상기 (1)에 있어서, 상기 II군 (g), (h)의 각 프로브에 의해서 신장암의 존재를 검출, 판정 또는 예측할 수 있는 조성물.

<54> (4) 상기 (1)에 있어서, 상기 폴리뉴클레오티드가 DNA 또는 RNA인 조성물.

<55> (5) 상기 (1)에 있어서, 상기 I군에서의 단편이 60 이상의 연속한 염기를 포함하는 폴리뉴클레오티드인 조성물.

<56> (6) 상기 (1)에 있어서, 상기 I군에서의 단편이 서열 1 내지 10, 12 내지 20, 22 내지 47 중 어느 하나로 표시되는 염기 서열에서, 각각 서열 51 내지 60, 62 내지 70, 72 내지 97 중 어느 하나로 표시되는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 또는 상기 폴리뉴클레오티드의 서열에 상보적인 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드인 조성물.

<57> (7) 상기 (1)에 있어서, 상기 I군에서의 단편이 서열 51 내지 60, 62 내지 70, 72 내지 97 중 어느 하나로 표시되는 염기 서열, 또는 이들에 상보적인 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드인 조성물.

<58> (8) 상기 (1)에 있어서, 상기 I군의 프로브에 추가로 서열 11, 21, 48 내지 50으로 표시되는 염기 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그의 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건하에서 혼성화하는 폴리뉴클레오티드, 또는 이들의 폴리뉴클레오티드의 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 단편으로부터 선택되는 1 또는 2 이상의 폴리뉴클레오티드를 프로브로서 더욱 포함하는 조성물.

<59> (9) 상기 (8)에 있어서, 상기 단편이 60 이상의 연속한 염기를 포함하는 폴리뉴클레오티드인 조성물.

<60> (10) 상기 (8)에 있어서, 상기 단편이 서열 11, 21, 48 내지 50으로 표시되는 염기 서열에서, 서열 61, 71, 98 내지 100으로 표시되는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 또는 상기 폴리뉴클레오티드의 서열에 상보적

인 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드인 조성물.

<61> (11) 상기 (8)에 있어서, 상기 단편이 서열 61, 71, 98 내지 100으로 표시되는 염기 서열, 또는 이것에 상보적인 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드인 조성물.

<62> (12) 상기 (1)에 있어서, 상기 II군 (f)의 프로브에 추가로 서열 111, 121, 148 내지 150으로 표시되는 폴리펩티드, 그의 변이체 또는 그의 단편 중 하나 이상과 특이적으로 결합하는 항체, 그의 단편 또는 그의 화학 수식 유도체를 더욱 포함하는 조성물.

<63> (13) 상기 (1)에 있어서, 상기 II군 (g)의 프로브에 추가로 서열 152, 154, 191로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드, 그의 변이체 또는 그의 단편 중 하나 이상과 특이적으로 결합하는 항체, 그의 단편 또는 그의 화학 수식 유도체를 더욱 포함하는 조성물.

<64> (14) 상기 (1)에 있어서, 상기 II군 (h)의 프로브에 추가로 서열 192 내지 197로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드, 그의 변이체 또는 그의 단편 중 하나 이상과 특이적으로 결합하는 항체, 그의 단편 또는 그의 화학 수식 유도체를 더욱 포함하는 조성물.

<65> (15) 상기 (1), (12), (13) 또는 (14) 중 어느 하나에 있어서, 상기 폴리펩티드 또는 변이체의 단편이 7개 이상의 아미노산으로 이루어지는 에피토프를 포함하는 조성물.

<66> (16) 상기 (1), (12), (13) 또는 (14) 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체가 폴리클로날 항체, 모노클로날 항체, 합성 항체, 재조합 항체, 다중 특이성 항체 또는 단일쇄 항체인 조성물.

<67> (17) 상기 (1)에 있어서, 상기 I군 또는 II군 (f), (g), (h)로부터 선택되는 2 이상의 프로브를 조합하여 포함하는 조성물.

<68> (18) 상기 (1)에 정의되는 I군 또는 II군 (f), (g), (h)로부터 선택되는 1 또는 2 이상의 프로브를 포함하는, 피험자에게서의 신장암의 존재 또는 전이를 시험관 내에서 검출, 판정 또는 예측하기 위한 키트.

<69> (19) 상기 (18)에 있어서, 서열 11, 21, 48 내지 50으로 표시되는 염기 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그의 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건하에서 혼성화하는 폴리뉴클레오티드, 또는 이들의 폴리뉴클레오티드의 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 단편을 프로브로서 더욱 포함하는 키트.

<70> (20) 상기 (18) 또는 (19)에 있어서, 상기 프로브가 서열 1 내지 10, 11, 12 내지 20, 21, 22 내지 47, 48 내지 50 중 어느 하나로 표시되는 염기 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그의 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건하에서 혼성화하는 폴리뉴클레오티드, 또는 이들의 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 단편인 키트.

<71> (21) 상기 (18) 내지 (20) 중 어느 하나에 있어서, 상기 I군에서의 단편이 60 이상의 연속한 염기를 포함하는 폴리뉴클레오티드인 키트.

<72> (22) 상기 (18) 내지 (20) 중 어느 하나에 있어서, 상기 I군에서의 단편이 서열 1 내지 10, 11, 12 내지 20, 21, 22 내지 47, 48 내지 50 중 어느 하나로 표시되는 염기 서열에서, 60 이상의 연속한 염기를 포함하는 폴리뉴클레오티드 중에 각각 서열 51 내지 60, 61, 62 내지 70, 71, 72 내지 97, 98 내지 100 중 어느 하나로 표시되는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 또는 상기 폴리뉴클레오티드의 서열에 상보적인 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드인 키트.

<73> (23) 상기 (18) 내지 (20) 중 어느 하나에 있어서, 상기 I군에서의 단편이 서열 51 내지 60, 61, 62 내지 70, 71, 72 내지 97, 98 내지 100 중 어느 하나로 표시되는 염기 서열, 또는 이들에 상보적인 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드인 키트.

<74> (24) 상기 (18) 내지 (20) 중 어느 하나에 있어서, 상기 I군에서의 단편이 서열 51 내지 60, 61, 62 내지 70, 71, 72 내지 97, 98 내지 100 중 어느 하나로 표시되는 염기 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드인 키트.

<75> (25) 상기 (18)에 있어서, 서열 51 내지 60, 61, 62 내지 70, 71, 72 내지 97, 98 내지 100으로 표시되는 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드의 2 이상 내지 전부를 포함하는 키트.

<76> (26) 상기 (18)에 있어서, 상기 II군 (f)의 프로브에 추가로 서열 111, 121, 148 내지 150으로 표시되는 폴리펩티드, 그의 변이체 또는 그의 단편 중 하나 이상과 특이적으로 결합하는 항체, 그의 단편 또는 그의 화학 수식

유도체를 더욱 포함하는 키트.

<77> (27) 상기 (18)에 있어서, 상기 II군 (g)의 프로브에 추가로 서열 152, 154, 191로 표시되는 폴리펩티드, 그의 변이체 또는 그의 단편 중 하나 이상과 특이적으로 결합하는 항체, 그의 단편 또는 그의 화학 수식 유도체를 더욱 포함하는 키트.

<78> (28) 상기 (18)에 있어서, 상기 II군 (h)의 프로브에 추가로 서열 192 내지 197로 표시되는 폴리펩티드, 그의 변이체 또는 그의 단편 중 하나 이상과 특이적으로 결합하는 항체, 그의 단편 또는 그의 화학 수식 유도체를 더욱 포함하는 키트.

<79> (29) 상기 (18)에 있어서, 상기 프로브가 단독으로 또는 조합하여 상이한 용기에 포장되어 있는 키트.

<80> (30) 상기 (1)에 정의되는 I군 (a) 내지 (e)로부터 선택되는 1 또는 2 이상의 프로브를 포함하는, 피험자에게서의 신장암의 존재 또는 전이 중 어느 하나를 시험관 내에서 검출, 판정 또는 예측하기 위한 DNA 칩.

<81> (31) 상기 (30)에 있어서, 서열 11, 21, 48 내지 50으로 표시되는 염기 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그의 변이체 및/또는 그의 단편을 더욱 포함하는 DNA 칩.

<82> (32) 상기 (30)에 있어서, 서열 51 내지 60, 61, 62 내지 70, 71, 72 내지 97, 98 내지 100으로 표시되는 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드의 2 이상 내지 전부를 포함하는 DNA 칩.

<83> (33) 피험자 유래의 생체 시료 중 하나 또는 다수의 신장암 관련 표적 핵산의 존재 또는 존재량 또는 발현량을 상기 (1)에 정의되는 I군 및/또는 II군 (f), (g), (h)로부터 선택되는 프로브를 이용하여 시험관 내에서 측정하는 것을 포함하는 신장암의 존재 또는 전이를 시험관 내에서 검출, 판정 또는 예측하는 방법.

<84> (34) 상기 (33)에 있어서, 상기 측정을 DNA 칩을 이용하여 행하는 방법.

<85> (35) 상기 (33)에 있어서, 상기 신장암의 존재 또는 전이의 검출, 판정 또는 예측을 대조 시료로부터의 변화를 지표로서 결정하는 방법.

<86> (36) 상기 (33)에 있어서, 상기 측정을 면역학적 방법에 의해서 행하는 방법.

<87> (37) 상기 (36)에 있어서, 상기 면역학적 방법에 의한 측정이 상기 II군 (f), (g) 또는 (h)의 항체, 그의 단편, 또는 그의 화학 수식 유도체를 이용하여 행해지는 방법.

<88> (38) 상기 (37)에 있어서, 상기 항체, 그의 단편, 또는 그의 화학 수식 유도체가 표지되어 있는 것인 방법.

<89> (39) 상기 (33)에 있어서, 상기 생체 시료가 신장 유래의 조직 또는 세포, 혈액, 혈장, 혈청, 또는 뇨인 방법.

<90> (40) 피험자 유래의 생체 시료 중 하나 또는 다수의 신장암 관련 표적 핵산의 존재 또는 존재량 또는 발현량을, 상기 (1)에 기재된 조성물, 상기 (18)에 기재된 키트, 또는 상기 (30)에 기재된 DNA 칩을 이용하여 시험관 내에서 측정하는 것을 포함하는 신장암의 존재 또는 전이를 시험관 내에서 검출, 판정 또는 예측하는 방법.

<91> (41) 상기 (1)에 정의되는 I군으로부터 선택되는 프로브, 또는 상기 프로브를 포함하는 상기 (1)에 기재된 조성물, 상기 (18)에 기재된 키트, 또는 상기 (30)에 기재된 DNA 칩을 이용하여, 피험자 유래의 신장암 세포 생체 시료에서의 표적 핵산의 발현 수준을 예후 불량의 신장암 환자 모집단 유래의 신장암 세포에서의 표적 핵산의 발현 수준 및/또는 예후 양호의 환자 모집단 유래의 신장암 세포에서의 표적 핵산의 발현 수준과 비교함으로써 피험자의 예후 및/또는 신장암의 전이의 유무를 시험관 내에서 예측하는 방법이며, 상기 표적 핵산이 상기 조성물, 키트 또는 DNA 칩에 포함되는 폴리뉴클레오티드, 그의 변이체 또는 그의 단편에 의해서 검출 가능한 것이고, 또한 피험자 유래의 상기 표적 핵산의 발현 수준이 예후 양호의 신장암 환자 모집단의 발현 수준 및/또는 예후 불량의 환자 모집단의 발현 수준에서 변화가 인정되는 경우, 각각 피험자의 예후가 나쁘거나 또는 피험자의 예후가 좋다고 결정하고/거나 신장암의 전이가 있거나 또는 신장암의 전이가 없다고 결정하는 방법.

<92> (42) 상기 (41)에 있어서, DNA 칩을 이용하는 방법.

<93> (43) 상기 (41) 또는 (42)에 있어서,

<94> (1) 상기 (1)에 정의되는 I군으로부터 선택되는 프로브, 또는 상기 프로브를 포함하는 상기 (1)에 기재된 조성물, 상기 (18)에 기재된 키트, 또는 상기 (30)에 기재된 DNA 칩을 이용하여, 예후 불량의 환자 유래의 신장암 세포 및/또는 예후 양호의 환자 유래의 신장암 세포인 것이 이미 알려진 복수개의 생체 시료 중에서의 표적 핵

산의 발현 수준을 시험관 내에서 측정하는 제1 공정,

<95> (2) 상기 제1 공정에서 얻어진 상기 표적 핵산의 발현 수준의 측정값을 공시한 판별식(서포트 벡터 머신; support vector machine)을 작성하는 제2 공정,

<96> (3) 피험자의 신장암 유래의 생체 시료 중에서의 상기 표적 핵산의 발현 수준을 제1 공정과 마찬가지로 시험관 내에서 측정하는 제3 공정,

<97> (4) 상기 제2 공정에서 얻어진 판별식에 제3 공정에서 얻어진 상기 표적 핵산의 발현 수준의 측정값을 대입하고, 상기 판별식으로부터 얻어진 결과에 기초하여 피험자의 예후를 예측하고/거나 피험자 유래의 신장암이 전이가 있는 환자 유래의 신장암이거나, 또는 전이가 없는 환자 유래의 신장암이라고 결정하는 제4 공정

<98> 을 포함하며, 여기서 상기 표적 핵산이 상기 조성물, 키트 또는 DNA 칩에 포함되는 폴리뉴클레오티드, 그의 변이체 또는 그의 단편에 의해서 검출 가능한 것인 방법.

<99> (44) 피험자 유래의 생체 시료 중 신장암의 존재 또는 전이를 시험관 내에서 검출, 판정 또는 예측하기 위한, 상기 (1)에 정의되는 I군 및/또는 II군으로부터 선택되는 프로브, 또는 상기 프로브를 포함하는 상기 (1)에 기재된 조성물, 상기 (18)에 기재된 키트, 또는 상기 (30)에 기재된 DNA 칩의 용도.

<100> 정의

<101> 본 명세서 중에서 사용하는 용어는 이하의 정의를 갖는다.

<102> 본 명세서에서 "프로브"란, 신장암의 존재 또는 전이를 검출, 판정 또는 예측하기 위한, 신장 관련 마커인 특정한 유전자류 또는 이들에 의해서 코딩되는 폴리펩티드류와 결합 가능한 핵산, 항체 또는 이들의 균등물을 가리킨다.

<103> 뉴클레오티드, 폴리뉴클레오티드, 아미노산, 펩티드, 폴리펩티드, 단백질 등의 약호에 의한 표시는 당기술 분야에서의 관용적 의미 및 표시에 따르는 것으로 한다.

<104> 본 명세서에서 "폴리뉴클레오티드"란, RNA 및 DNA를 모두 포함하는 핵산으로서 이용된다. 또한, 상기 DNA에는 cDNA, 게놈 DNA 및 합성 DNA가 모두 포함된다. 또한 상기 RNA에는 전체 RNA, mRNA, rRNA 및 합성 RNA가 모두 포함된다. 또한, 본 명세서에서는 폴리뉴클레오티드는 핵산과 호환적으로 사용된다.

<105> 본 명세서에서 "cDNA"란, 유전자의 발현에 의해서 생긴 RNA에 상보적인 서열의 DNA쇄 전장 및 그 부분 서열로 이루어지는 DNA 단편을 포함한다. cDNA는 RNA를 주형으로 하여, 폴리 T 프라이머를 이용하는 RT-PCR(역전사 효소-중합효소 연쇄 반응)에 의해서 합성될 수 있다.

<106> 본 명세서에서 "유전자"란, 2개쇄 DNA뿐만 아니라, 그것을 구성하는 플러스쇄(또는 감지쇄) 또는 상보쇄(또는 안티 감지쇄) 등의 각 1개쇄 DNA를 포함하는 것을 의도하여 이용된다. 또한 그 길이에 의해서 특별히 제한되는 것은 아니다. 따라서, 본 명세서에서 "유전자"는 특별히 언급하지 않는 한 인간게놈 DNA를 포함하는 2개쇄 DNA, cDNA를 포함하는 1개쇄 DNA(플러스쇄), 상기 플러스쇄와 상보적인 서열을 갖는 1개쇄 DNA(상보쇄) 및 이들 단편 모두 포함한다. 또한 상기 "유전자"는 특정한 염기 서열(또는 서열)로 표시되는 "유전자" 뿐만 아니라, 이들에 의해서 코딩되는 단백질과 생물학적 기능이 동등한 단백질, 예를 들면 동족체(즉, 호모로그), 스플라이스 변이체 등의 변이체 및 유도체를 코딩하는 "유전자"가 포함된다. 이러한 동족체, 변이체 또는 유도체를 코딩하는 "유전자"로는, 구체적으로는 후술하는 엄격한 조건하에서 상기한 서열 1 내지 50으로 표시되는 어느 하나의 특정 염기 서열의 상보 서열과 혼성화하는 염기 서열을 갖는 "유전자"를 들 수 있다.

<107> 예를 들면 인간 유래의 단백질의 동족체(즉, 호모로그) 또는 그것을 코딩하는 유전자로는, 해당 단백질 또는 그것을 코딩하는 인간 유전자에게 대응하는 타생물종의 단백질 또는 유전자를 예시할 수 있고, 이들 단백질 또는 유전자 호모로그는 호모로진(HomoloGene)(http://www.ncbi.ncbi.nlm.nih.gov/homoloGene/)에 의해 동정할 수 있다. 구체적으로는 특정한 인간 아미노산 또는 염기 서열을 BLAST 프로그램(Karlin, S. 외, Proceedings of the National Academic Sciences U.S.A, 1993년, 제90권, p.5873-5877, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/)에 걸쳐서 일치하는(스코어가 가장 높고, E-값이 0이며 동일성이 100 %를 나타냄) 서열의 등록번호(accession number)를 취득할 수 있다. BLAST 프로그램으로는, BLASTN(유전자), BLASTX(단백질) 등이 알려져 있다. 예를 들면, 유전자 검색의 경우, 상기 BLAST 검색으로부터의 등록번호를 유니진(UniGene)(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/UniGene/)에 입력하여 얻어진 유니진 클러스터(UniGene Cluster) ID(Hs.로 나타내는 번호)를 호모로진에 입력한다. 결과적으로 얻어진 타생물종 유전자와 인간 유전자와의 유전

자 호모로그의 상관을 나타낸 리스트로부터, 특정한 염기 서열로 표시되는 인간 유전자에게 대응하는 유전자 호모로그로서 타생물종의 유전자를 선발할 수 있다. 또한 이 방법에서, BLAST 프로그램 대신에 FASTA 프로그램(http://www.ddbj.nig.ac.jp/search/fasta-e.html)을 이용할 수도 있다.

<108> 또한, "유전자"는 기능 영역별에 관계없이, 예를 들면 발현 제어 영역, 코딩 영역, 엑손 또는 인트론을 포함할 수 있다.

<109> 본 명세서에서 "전사 산물"이란, 유전자의 DNA 서열을 주형으로 하여 합성된 메신저 RNA(mRNA)의 것을 말한다. RNA 폴리머라제가 유전자의 상류에 있는 주최자라 불리는 부위에 결합하고, DNA의 염기 서열에 상보적이 되도록 3' 말단에 리보뉴클레오티드를 결합시키는 형태로 메신저 RNA가 합성된다. 이 메신저 RNA에는 유전자 그 자체뿐만 아니라, 발현 제어 영역, 코딩 영역, 엑손 또는 인트론을 비롯한 전사 개시점에서 폴리 A 서열의 말단에 이르기까지의 전 서열이 포함된다.

<110> 본 명세서에서 "번역 산물"이란, 전사에 의해서 합성된 메신저 RNA가 스플라이징 등의 수식을 받는/받지 않는 것에 관계없이, 그 정보를 바탕으로 합성된 단백질을 나타낸다. 메신저 RNA의 번역 과정에서는, 우선 리보솜과 메신저 RNA가 결합하고, 이어서 메신저 RNA의 염기 서열에 따라서 아미노산이 연결되어 단백질이 합성된다.

<111> 본 명세서에서 "프라이머"란, 유전자의 발현에 의해서 생긴 RNA 또는 그것에서 유래하는 폴리뉴클레오티드를 특이적으로 인식하고 증폭하는, 연속하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그것에 상보적인 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

<112> 여기서 상보적인 폴리뉴클레오티드(상보쇄, 역쇄)란, 서열에 의해서 정의되는 염기 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드의 전장 서열, 또는 그 부분 서열, (여기서는 편의상, 이것을 플러스쇄라 함)에 대하여 A:T(U), G:C라는 염기쌍 관계에 기초하여, 염기적으로 상보적인 관계에 있는 폴리뉴클레오티드를 의미한다. 단, 이러한 상보쇄는 대상으로 하는 플러스쇄의 염기 서열과 완전히 상보 서열을 형성하는 경우에 한하지 않고, 대상으로 하는 플러스쇄와 엄격한 조건으로 혼성화할 수 있을 정도의 상보 관계를 갖는 것일 수도 있다.

<113> 본 명세서에서 "엄격한 조건"이란, 프로브가 다른 서열에 대한 것보다도 검출 가능에 의해 큰 정도(예를 들면 백그라운드보다도 적어도 2배)로 그 표적 서열에 대하여 혼성화하는 조건을 말한다. 엄격한 조건은 서열 의존성이고, 혼성화가 행해지는 환경에 따라 다르다. 혼성화 및/또는 세정 조건의 엄격함을 제어함으로써, 프로브에 대하여 100 % 상보적인 표적 서열이 동정될 수도 있다.

<114> 본 명세서에서 "변이체"란, 핵산의 경우, 다형성, 돌연변이, 전사시 선택적 스플라이싱 등에 기인한 천연의 변이체, 동족체, 또는 유전 암호의 축중(縮重)에 기초하는 변이체, 또는 서열 1 내지 50으로 표시되는 염기 서열 또는 그 부분 서열에서 1 이상, 바람직하게는 1 또는 수 개의 염기의 결실, 치환, 부가 또는 삽입을 포함하는 변이체, 또는 상기 염기 서열 또는 그 부분 서열과 약 80 % 이상, 약 85 % 이상, 바람직하게는 약 90 % 이상, 보다 바람직하게는 약 95 % 이상, 약 97 % 이상, 약 98 % 이상, 또는 약 99 % 이상의 % 동일성을 나타내는 변이체, 또는 상기 염기 서열 또는 그 부분 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드 또는 올리고뉴클레오티드와 상기 정의의 엄격한 조건으로 혼성화하는 핵산을 의미하고, 한편 단백질 또는 펩티드의 경우, 서열 101 내지 197로 표시되는 아미노산 서열 또는 그 부분 서열에서 1 이상, 바람직하게는 1 또는 수개의 아미노산의 결실, 치환, 부가 또는 삽입을 포함하는 변이체, 또는 상기 아미노산 서열 또는 그 부분 서열과 약 80 % 이상, 약 85 % 이상, 바람직하게는 약 90 % 이상, 보다 바람직하게는 약 95 % 이상, 약 97 % 이상, 약 98 % 이상, 또는 약 99 % 이상의 % 동일성을 나타내는 변이체를 의미한다.

<115> 본 명세서에서 "수 개"란, 약 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 또는 2개 이하의 정수를 의미한다.

<116> 본 명세서에서 "% 동일성"은 상기한 BLAST나 FASTA에 의한 단백질 또는 유전자의 검색 시스템을 이용하여 갭을 도입하여 결정할 수 있다(Karlin, S. 외, 1993년, Proceedings of the National Academic Sciences U.S.A., 제90권, p.5873-5877; Altschul, S. F. 외, 1990년, Journal of Molecular Biology, 제215권, p.403-410; Pearson, W. R. 외, 1988년, Proceedings of the National Academic Sciences U.S.A., 제85권, p.2444-2448).

<117> 본 명세서에서 "유도체"란, 핵산의 경우, 형광단 등에 의한 라벨화 유도체, 수식 뉴클레오티드(예를 들면 할로겐, 메틸 등의 알킬, 메톡시 등의 알콕시, 티오, 카르복시메틸 등의 기를 포함하는 뉴클레오티드 및 염기의 재구성, 이중 결합의 포화, 탈아미노화, 산소 분자의 황 분자에의 치환 등을 받은 뉴클레오티드 등)를 포함하는 유도체 등이며, 한편 단백질(항체를 포함함)의 경우, 효소, 형광단, 방사성 동위원소 등의 라벨에 의한 라벨화 유도체, 또는 아세틸화, 아실화, 알킬화, 인산화, 황산화, 글리코실화 등의 화학 수식을 포함하는 유도체를 의

미한다.

<118> 본 명세서에서 "진단(또는 검출 또는 판정)용 조성물"이나 "질환 판정용 조성물"이란, 신장암 환자의 예후를 예측하기 위해서 및/또는 신장암의 이환의 유무, 이환의 정도, 신장암의 전이의 유무, 또는 개선의 유무나 개선의 정도를 진단, 또한 신장암의 예방, 개선 또는 치료에 유용한 후보 물질을 스크리닝하기 위해서 직접 또는 간접적으로 이용되는 조성물을 말한다. 이 조성물에는 신장암의 이환에 관련하여 생체 내, 특히 신장 조직에서 발현이 변동하는 유전자를 특이적으로 인식하고, 또한 결합할 수 있는 뉴클레오티드, 올리고뉴클레오티드 및 폴리뉴클레오티드 및 상기 유전자의 번역 산물인 단백질을 검출할 수 있는 항체 등이 포함된다. 이들 뉴클레오티드, 올리고뉴클레오티드 및 폴리뉴클레오티드는 상기 성질에 기초하여 생체 내, 조직이나 세포내 등으로 발현한 상기 유전자를 검출하기 위한 프로브로서, 또한 생체 내에서 발현한 상기 유전자를 증폭하기 위한 프라이머로서 유효하게 이용할 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 "조성물"은 본 발명에 관한 단일한 프로브, 또는 2개 이상의 다른 프로브의 혼합물을 포함하는 조성물을 의미하고, 상기 조성물은 고체(예를 들면 동결 건조물 등), 용액(예를 들면 수용액, 완충 용액 등)을 포함하는 임의의 형태를 취할 수 있다. 또한, 상기 조성물은 필요에 따라서 분석에 영향을 미치지 않는다는 조건으로 안정제, 방부제 등의 첨가제를 함유할 수 있다.

<119> 본 명세서에서 검출·진단 대상이 되는 "생체 시료"란, 신장암의 발생과 함께 본 발명의 표적 유전자가 발현 변화하거나, 또는 본 발명의 표적 폴리펩티드의 양이 정상 대조와 비교하여 변화하는 생체로부터 채취된 시료(또는 검체)를 말한다. 생체 시료에는, 예를 들면 신장 조직, 그 주변의 림프절, 전이가 의심되는 다른 장기 등으로부터의 조직, 이들의 조직에서 유래하는 세포 및 혈액 등의 체액 등이 포함된다.

<120> 본 명세서에서 "특이적으로 결합한다"란, 항체 또는 그의 단편이 본 발명의 표적 폴리펩티드, 그의 변이체 또는 그의 단편과만 항원-항체 복합체를 형성하고, 다른 펩티드성 또는 폴리펩티드성 물질과는 상기 복합체를 실질적으로 형성하지 않는 것을 의미한다. 여기서 "실질적으로"란, 정도는 작지만 비특이적인 복합체 형성이 발생할 수 있는 것을 의미한다.

<121> 본 명세서에서 "에피토프"란, 본 발명의 표적 폴리펩티드, 그의 변이체 또는 그의 단편에서 항원성 또는 면역원성을 갖는 부분 아미노산 영역(항원 결정기)을 가리킨다. 에피토프는 통상 적어도 5개 아미노산, 바람직하게는 적어도 7개 아미노산, 보다 바람직하게는 적어도 10개 아미노산을 포함한다.

<122> 본 명세서에서 "예후"란 카플란-마이어(Kaplan-Meier)법(예를 들면 BMJ(1998) 317:1572)으로 플로팅한 생존 곡선으로 표시되는 생존 확률을 나타낸다. 또한 "예후가 좋은" 환자군이란, 특정 임상 정보에 의해 신장암 환자를 분류하고, 각각에 대하여 생존 곡선을 카플란-마이어법으로 플로팅한 후에, 그 차를 특정 통계적 수법에 의해서 검정하고, 유의한 차($p<0.05$)로 생존율이 높다는 군을 나타낸다. 마찬가지로 "예후가 나쁜" 환자군이란, 특정 임상 정보에 의해 신장암 환자를 분류하고, 각각에 대하여 생존 곡선을 카플란-마이어법으로 플로팅한 후에, 그 차를 특정 통계적 수법에 의해서 검정하고, 유의한 차($p<0.05$)로 생존율이 낮다는 군을 나타낸다. 암의 전이의 유무는 환자의 예후에 영향을 미치는 요소 중 하나이기 때문에, 예후의 예측은 일부에는 암의 전이의 예측과 상관한다.

<123> 본 명세서에서 사용되는 "PABPN1 유전자" 또는 "PABPN1"이라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 1)로 표시되는 폴리(A)-결합 단백질 핵 (Poly(A)-Binding Protein, Nuclear) 1 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 1에 기재된 PABPN1 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000100836)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. PABPN1 유전자는, 예를 들면 문헌[Brais, B. 외, 1998년, Nature genetics, 제18권, p.164-167]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. PABPN1 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않다.

<124> 본 명세서에서 사용되는 "PINK1 유전자" 또는 "PINK1"이라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 2)로 표시되는 PTEN 유도된 추정상 키나제(PTEN Induced Putative Kinase) 1 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 2에 기재된 PINK1 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000180056)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. PINK1 유전자는, 예를 들면 문헌[Unoki, M. 외, 2001년, Oncogene, 제20권, p.4457-4465]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. PINK1 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않다.

<125> 본 명세서에서 사용되는 "TFF2 유전자" 또는 "TFF2"라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 3)로 표시되는 트리포일 인자(Trefoil Factor) 2 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 3에 기재된 TFF2 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000160181)나

기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. TFF2 유전자는, 예를 들면 문헌[Tomasetto, C. 외, 1990년, EMBO Journal, 제9권, p.407-414]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. TFF2 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않다.

<126> 본 명세서에서 사용되는 "EIF3S9 유전자" 또는 "EIF3S9"라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 4)로 표시되는 진핵 해독 개시 인자 3 서브유닛 (Eukaryotic Translation Initiation Factor 3 Subunit) 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 4에 기재된 EIF3S9 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000106263)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. EIF3S9 유전자는, 예를 들면 문헌[Methot, N. 외, 1997년, Journal of Biological Chemistry, 제272권, p.1110-1116]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. EIF3S9 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않다.

<127> 본 명세서에서 사용되는 "MAX 유전자" 또는 "MAX"라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 5)로 표시되는 MAX 단백질 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 5에 기재된 MAX 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000125952)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. MAX 유전자는, 예를 들면 문헌[Wagner, A. 외, 1992년, Proceedings of the National Academic Sciences U.S.A., 제89권, p.3111-3115]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. MAX 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않다.

<128> 본 명세서에서 사용되는 "MLL4 유전자" 또는 "MLL4"라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 6)로 표시되는 트리토락스 호모로그(Trithorax Homolog) 2 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 6에 기재된 MLL4 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000105663)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. MLL4 유전자는, 예를 들면 문헌[Nagase, T. 외, 1997년, DNA Research, 제4권, p.141-150]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. MLL4 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않다.

<129> 본 명세서에서 사용되는 "CACNB2 유전자" 또는 "CACNB2"라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 7)로 표시되는 디히드로피리딘-감수성 L형 칼슘 채널 베타-2 서브유닛(Dihydropyridine-Sensitive L-Type, Calcium Channel Beta-2 Subunit) 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 7에 기재된 CACNB2 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000165995)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. CACNB2 유전자는, 예를 들면 문헌[Rosenfeld, M. 외, 1993년, Annals of Neurology., 제33권, p.113-120]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. CACNB2 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않다.

<130> 본 명세서에서 사용되는 "ZMYND11 유전자" 또는 "ZMYND11"이라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 8)로 표시되는 아데노바이러스 5 E1A-결합 단백질(Adenovirus 5 E1A-Binding Protein) 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 8에 기재된 ZMYND11 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000015171)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. ZMYND11 유전자는, 예를 들면 문헌[Hateboer, G. 외, 1995년, EMBO Journal, 제14권, p.3159-3169]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. ZMYND11 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않다.

<131> 본 명세서에서 사용되는 "BAT2 유전자" 또는 "BAT2"라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 9)로 표시되는 아데노바이러스 5 E1A-결합 단백질 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 9에 기재된 BAT2 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000111960)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. BAT2 유전자는, 예를 들면 문헌[Banerji, J. 외, 1990년, Proceedings of the National Academic Sciences U.S.A., 제87권, p.2374-2378]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. BAT2 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않다.

<132> 본 명세서에서 사용되는 "NRBP 유전자" 또는 "NRBP"라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 10)로 표시되는 핵 수용체 결합 단백질(Nuclear Receptor Binding Protein) 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 10에 기재된 NRBP 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000115216)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. NRBP 유전자는, 예를 들면 문헌[Hooper, J. D.. 외, 2000년, Genomics, 제66권, p113-118]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. NRBP 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않다.

<133> 본 명세서에서 사용되는 "MCM3AP 유전자" 또는 "MCM3AP"라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 11)로 표시되는 80 KDa MCM3-관련 단백질(MCM3-Associated Protein) 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 11에 기재된 MCM3AP 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000160294)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. MCM3AP 유전자는, 예를 들면 문헌[Takei, Y. 외, 1998년, Journal of Biological Chemistry, 제273권, p.22177-22180]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. MCM3AP 유전자의 발현 변동이 신장암의 지표가 되는 것은 일본 특허 공표 2005-520536 중에서 추정되어 있지만, 입증은 되어 있지 않다.

<134> 본 명세서에서 사용되는 "COL4A1 유전자" 또는 "COL4A1"이라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 12)로 표시되는 콜라겐 알파 1(IV) 쇄(Collagen Alpha 1(IV) Chain) 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 12에 기재된 COL4A1 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000139825)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. COL4A1 유전자는, 예를 들면 문헌[Solomon, E. 외, 1985년 Proceedings of the National Academic Sciences U.S.A., 제82권, p.3330-3334]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. COL4A1 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않다.

<135> 본 명세서에서 사용되는 "MKNK1 유전자" 또는 "MKNK1"이라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 13)로 표시되는 MAP 키나제-상호작용 세린/트레오닌 키나제(MAP Kinase-Interacting Serine/Threonine Kinase) 1 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 13에 기재된 MKNK1 유전자(Ensembl Gene ID,. ENSG00000079277)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. MKNK1 유전자는, 예를 들면 문헌[Fukunaga, R. 외, 1997년, EMBO Journal, 제16권, p.1921-1933]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. MKNK1 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않다.

<136> 본 명세서에서 사용되는 "BBC3 유전자" 또는 "BBC3"이라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 14)로 표시되는 BCL2 결합 성분(BCL2 Binding Component) 3 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 14에 기재된 BBC3 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000105327)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. BBC3 유전자는, 예를 들면 문헌[Yu, J. 외, 2001년, Molecular Cell, 제7권, p.673-682]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. BBC3 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않다.

<137> 본 명세서에서 사용되는 "FLJ10359 유전자" 또는 "FLJ10359"라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 15)로 표시되는 단백질 BAP28; 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 15에 기재된 FLJ10359 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000119285)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다.

<138> 본 명세서에서 사용되는 "DPT 유전자" 또는 "DPT"라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 16)로 표시되는 더마토폰틴(Dermatopontin) 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 16에 기재된 DPT 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000143196)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. DPT 유전자는, 예를 들면 문헌[Superti-Fruga, A. 외, 1993년, Genomics, 제17권, p.463-467]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. DPT 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않다.

<139> 본 명세서에서 사용되는 "C10orf76 유전자" 또는 "C10orf76"이라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 17)로 표시되는 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 17에 기재된 C10orf76 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000120029)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다.

<140> 본 명세서에서 사용되는 "DIA1 유전자" 또는 "DIA1"이라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 18)로 표시되는 NADH-시토크롬 B5 리덕타제(NADH-Cytochrome B5 Reductase) 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 18에 기재된 DIA1 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000100243)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. DIA1 유전자는, 예를 들면 문헌[Du, M. 외, 1997년, Biochemical Biophysical Research Communication, 제235권, p.779-783]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. DIA1 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않다.

<141> 본 명세서에서 사용되는 "PBK 유전자" 또는 "PBK"라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 19)로 표시되는 T-LAK 세포-기원 단백질 키나제(T-LAK Cell-Originated Protein Kinase) 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 19에 기재된 PBK 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000168078)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. PBK 유전자는, 예를 들면 문헌[Gaudet, S. 외, 2000년, Proceedings of the National Academic Sciences U.S.A., 제97권, p.5167-5172]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. PBK 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않다.

<142> 본 명세서에서 사용되는 "PRKD2 유전자" 또는 "PRKD2"라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 20)로 표시되는 단백질 키나제 C, D2형 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 20에 기재된 PRKD2 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000105287)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. PRKD2 유전자는, 예를 들면 문헌[Sturany, S. 외, 2001년, Journal of Biological Chemistry, 제276권, p.3310-3318]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. PRKD2 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않다.

<143> 본 명세서에서 사용되는 "KRT19 유전자" 또는 "KRT19"라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 21)로 표시되는 케라틴 I형 세포골격(Keratin, Type I Cytoskeletal) 19 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 21에 기재된 KRT19 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000171345)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. KRT19 유전자는, 예를 들면 문헌[Bader, B. 외, 1986년, EMBO Journal, 제5권, p.1865-1875]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. KRT19 유전자의 발현 변동이 신장암의 지표가 되는 것은 일본 특허 공표 2005-507997 중에서 추정되어 있지만, 입증은 되어 있지 않다.

<144> 본 명세서에서 사용되는 "FLJ23436 유전자" 또는 "FLJ23436"이라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 22)로 표시되는 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 22에 기재된 FLJ23436 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000169957)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. FLJ23436 유전자는, 예를 들면 문헌[Beausoleil, S. A. 외, 2004년, Proceedings of the National Academic Sciences U.S.A., 제101권, p.12130-12135]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. FLJ23436 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않다.

<145> 본 명세서에서 사용되는 "NPHS2 유전자" 또는 "NPHS2"라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 23)로 표시되는 포도신(Podocin) 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 23에 기재된 NPHS2 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000H6218)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. NPHS2 유전자는, 예를 들면 문헌[Kestila, M. 외, 1998년, Molecular Cell, 제1권, p.575-582]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. NPHS2 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않다.

<146> 본 명세서에서 사용되는 "C3orf14 유전자" 또는 "C3orf14"라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 24)로 표시되는 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 HT021 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 24에 기재된 C3orf14 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000114405)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다.

<147> 본 명세서에서 사용되는 "AGTR2 유전자" 또는 "AGTR2"라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 25)로 표시되는 2형 안지오텐신 II 수용체(Type-2 Angiotensin II Receptor) 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 25에 기재된 AGTR2 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000180772)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. AGTR2 유전자는, 예를 들면 문헌[Koike, G. 외, 1994년, Biochemical Biophysical Research Communication, 제203권, p.1842-1850]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. AGTR2 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않다.

<148> 본 명세서에서 사용되는 "HTR1F 유전자" 또는 "HTR1F"라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 26)로 표시되는 5-히드록시트립타민 1F 수용체(5-Hydroxytryptamine 1F Receptor) 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 26에 기재된 HTR1F 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000179097)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. HTR1F 유전자는, 예를 들면 문헌[Lovenberg, T. W. 외, 1993년, Proceedings of the National Academic Sciences U.S.A., 제90권, p.2184-

2188]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. HTR1F 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않다.

<149> 본 명세서에서 사용되는 "KIF3B 유전자" 또는 "KIF3B"라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 27)로 표시되는 키네신 유사 단백질(Kinesin-Like Protein) KIF3B 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 27에 기재된 KIF3B 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000101350)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. KIF3B 유전자는, 예를 들면 문헌[Nagase, T. 외, 1997년, DNA Research, 제4권, p.141-150]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. KIF3B 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않다.

<150> 본 명세서에서 사용되는 "DCN 유전자" 또는 "DCN"이라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 28)로 표시되는 데코린(Decorin) 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 28에 기재된 DCN 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000011465)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. DCN 유전자는, 예를 들면 문헌[Danielson, K. G. 외, 1993년, Genomics, 제15권, p.146-160]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. DCN 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않다.

<151> 본 명세서에서 사용되는 "STK22C 유전자" 또는 "STK22C"라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 29)로 표시되는 고환-특이적 세린/트레오닌 키나제(Testis-Specific Serine/Threonine Kinase) 22C 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 29에 기재된 STK22C 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000162526)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. STK22C 유전자는, 예를 들면 문헌[Visconti, P. E. 외, 2001년, Genomics, 제77권, p.163-170]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. STK22C 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않다.

<152> 본 명세서에서 사용되는 "DKFZp566C0424 유전자" 또는 "DKFZp566C0424"라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 30)로 표시되는 추정상 MAPK 활성화 단백질(Putative MAPK Activating Protein) PM20 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 30에 기재된 DKFZp566C0424 유전자(ENSG00000055070)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. DKFZp566C0424 유전자는, 예를 들면 문헌[Visconti, P. E. 외, 2001년, Genomics, 제77권, p.163-170]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. DKFZp566C0424 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않다.

<153> 본 명세서에서 사용되는 "CNR1 유전자" 또는 "CNR1"이라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 31)로 표시되는 칸나비노이드 수용체(Cannabinoid Receptor) 1 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 칸나비노이드 수용체 1 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 31에 기재된 CNR1 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000118432)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. CNR1 유전자는, 예를 들면 문헌[Matsuda, L. A. 외, 1990년, Nature, 제346권, p.561-564]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. CNR1 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않다.

<154> 본 명세서에서 사용되는 "HOMER3 유전자" 또는 "HOMER3"이라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 32)로 표시되는 HOMER, 신경세포 조기 발현 유전자(Neuronal Immediate Early Gene) 3 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 32에 기재된 HOMER3 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000051128)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. HOMER3 유전자는, 예를 들면 문헌[Xiao, B. 외, 2001년, Neuron, 제21권, p.707-716]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. HOMER3 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않다.

<155> 본 명세서에서 사용되는 "GPR2 유전자" 또는 "GPR2"라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 33)로 표시되는 C-C 케모카인 수용체 10형(Chemokine Receptor Type 10) 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 33에 기재된 GPR2 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000177032)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. GPR2 유전자는, 예를 들면 문헌[Marchese, A. 외, 1994년, Genomics, 제23권, p.609-618]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. GPR2 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않다.

<156> 본 명세서에서 사용되는 "FLJ12442 유전자" 또는 "FLJ12442"라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 34)로 표시되는 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 34에 기재된 FLJ12442 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000168268)나 기타 생물

종 호모로그 등이 포함된다. FLJ12442 유전자는, 예를 들면 문헌[Ota, T. 외, 2004년, Nature Genetics, 제36권, p.40-45]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. FLJ12442 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않다.

<157> 본 명세서에서 사용되는 "XLKD1 유전자" 또는 "XLKD1"이라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 35)로 표시되는 세포외 연결 도메인 함유(Extracellular Link Domain Containing) 1 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 35에 기재된 M-KD1 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000133800)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. XLKD1 유전자는, 예를 들면 문헌[Banerji, S. 외, 1999년, Journal of Cellular Biology, 제144권, p.1789-801]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. XLKD1 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않다.

<158> 본 명세서에서 사용되는 "CASKIN2 유전자" 또는 "CASKIN2"라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 36)로 표시되는 CASK-상호작용 단백질(CASK-Interacting Protein) 2 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 36에 기재된 CASKIN2 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000177303)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. CASKIN2 유전자는, 예를 들면 문헌[Strausberg, R. L. 외, 2002년, Proceedings of the National Academic Sciences U.S.A., 제99권, p.16899-16903]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. CASKIN2 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않다.

<159> 본 명세서에서 사용되는 "COL5A2 유전자" 또는 "COL5A2"라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 37)로 표시되는 콜라겐 알파 2(V) 쇄(Collagen Alpha 2(V) Chain) 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 37에 기재된 COL5A2 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000179877)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. COL5A2 유전자는, 예를 들면 문헌[Burgeson, R. E. 외, 2002년, Proceedings of the National Academic Sciences U.S.A., 제73권, p.2579-2583]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. COL5A2 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않다.

<160> 본 명세서에서 사용되는 "BRD3 유전자" 또는 "BRD3"이라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 38)로 표시되는 브로모도메인-함유 단백질(Bromodomain-Containing Protein) 3 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 38에 기재된 BRD3 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000169925)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. BRD3 유전자는, 예를 들면 문헌[Nomura, N. L. 외, 1994년, DNA Research, 제1권, p.223-229]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. BRD3 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않다.

<161> 본 명세서에서 사용되는 "ATP6V0A4 유전자" 또는 "ATP6V0A4"라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 39)로 표시되는 ATPase, H+ 수송 리소좀 V0 서브유닛 A 동종형(ATPase, H+ Transporting, Lysosomal V0 Subunit A ISOFORM) 4 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 39에 기재된 ATP6V0A4 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000105929)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. ATP6V0A4 유전자는, 예를 들면 문헌[Smith, A. N. 외, 2000년, Nature Genetics, 제26권, p.71-75]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. ATP6V0A4 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않다.

<162> 본 명세서에서 사용되는 "PRODH2 유전자" 또는 "PRODH2"라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 40)로 표시되는 네프린(Nephrin) 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 40에 기재된 PRODH2 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000161270)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. PRODH2 유전자는, 예를 들면 문헌[Chakravarti, A. 외, 2002년, Proceedings of the National Academic Sciences U.S.A., 제99권, p.4755-4756]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. PRODH2 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않다.

<163> 본 명세서에서 사용되는 "EPHB2 유전자" 또는 "EPHB2"라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 41)로 표시되는 에프린 B형 수용체(Ephrin Type-B Receptor) 2 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 41에 기재된 EPHB2 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000133216)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. EPHB2 유전자는, 예를 들면 문헌[Chan, J. 외, 1991년, Oncogene, 제6권, p.1057-1061]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. EPHB2 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않다.

<164> 본 명세서에서 사용되는 "LYAR 유전자" 또는 "LYAR"이라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 42)로 표시되는 가정상 단백질(Hypothetical Protein) FLJ20425 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 42에 기재된 LYAR 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000145220)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. LYAR 유전자는, 예를 들면 문헌[Su, L. 외, 1993년, Genes Development, 제7권, p.735-748]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. LYAR 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않다.

<165> 본 명세서에서 사용되는 "COX6B 유전자" 또는 "COX6B"라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 43)로 표시되는 시토크롬 C 옥시다제 폴리펩티드(Cytochrome C Oxidase Polypeptide) VIB 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 43에 기재된 COX6B 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000126267)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. COX6B 유전자는, 예를 들면 문헌[Taanman, J-W. 외, 1989년, Nucleic Acids Research, 제17권, p.1766]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. COX6B 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않다.

<166> 본 명세서에서 사용되는 "PRH1 유전자" 또는 "PRH1"이라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 44)로 표시되는 타액 산성 프롤린-풍부 인단백질(Salivary Acidic Proline-Rich Phosphoprotein) 1/2 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 44에 기재된 PRH1 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000176621)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. PRH1 유전자는, 예를 들면 문헌[Oppenheim, F. G. 외, 1971년, Biochemistry, 제10권, p.4233-4238]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. PRH1 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않다.

<167> 본 명세서에서 사용되는 "LAPTM5 유전자" 또는 "LAPTM5"라는 용어는, 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 45)로 표시되는 리소좀-관련 다중막횡단 단백질(Lysosomal-Associated Multitransmembrane Protein) 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 45에 기재된 LAPTM5 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000162511)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. LAPTM5 유전자는, 예를 들면 문헌[Adra, C. N. 외, 1996년, Genomics, 제35권, p.328-337]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. LAPTM5 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않지만, 신장암의 마커가 될 수 있는 것은 추정되어 있다(국제 공개 WO 2005/24603).

<168> 본 명세서에서 사용되는 "RPS6KA4 유전자" 또는 "RPS6KA4"라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 46)로 표시되는 리소좀 단백질 S6 키나제 90KDA 폴리펩티드(Ribosomal Protein S6 Kinase, 90KDA, Polypeptide) 4 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 46에 기재된 RPS6KA4 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000162302)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. RPS6KA4 유전자는, 예를 들면 문헌[Pierrat, B. 외, 1998년, Journal of Biological Chemistry, 제273권, p.29661-29671]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. RPS6KA4 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않다.

<169> 본 명세서에서 사용되는 "GCC2 유전자" 또는 "GCC2"라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 47)로 표시되는 GRIP 및 코일드-코일 도메인 함유(GRIP and Coiled-Coil Domain Containing) 2 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 47에 기재된 GCC2 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000144055)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. GCC2 유전자는, 예를 들면 문헌[Eichmuller, S. 외, 2001년, Proceedings of the National Academic Sciences U.S.A., 제98권, p.629-634]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. GCC2 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 알려져 있지 않다.

<170> 본 명세서에서 사용되는 "FGF2 유전자" 또는 "FGF2"라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 48)로 표시되는 헤파린-결합 성장 인자(Heparin-Binding Growth Factor) 2 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 48에 기재된 FGF2 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000138685)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. FGF2 유전자는, 예를 들면 문헌[Abraham, J. 외, 1986년, Science, 제233권, p.545-548]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. FGF2 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 문헌[Miyake, H. 외, 1996년, Cancer Research, 제56권, p.2440-2445]에 도시된 바와 같이 공지이다.

<171> 본 명세서에서 사용되는 "MMP14 유전자" 또는 "MMP14"라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 49)로 표시되는 매트릭스 메탈로프로테이나제(Matrix Metalloproteinase)-14 유전자(DNA), 그의 동족체, 변

이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 49에 기재된 MMP14 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000157227)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. MMP14 유전자는, 예를 들면 문헌[Sato, H. 외, 1994년, Nature, 제370권, p.61-65]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. MMP14 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 문헌[Kitagawa, Y. 외, 1999년, Journal of Urology, 제162권, p.905-909] 등에 도시된 바와 같이 공지이다.

<172> 본 명세서에서 사용되는 "ERBB2 유전자" 또는 "ERBB2"라는 용어는 서열로 지정하지 않는 한, 특정 염기 서열(서열 50)로 표시되는 수용체 단백질 티로신 키나제(Receptor Protein Tyrosine Kinase) ERBB-2 유전자(DNA), 그의 동족체, 변이체 및 유도체 등을 코딩하는 유전자(DNA)를 포함한다. 구체적으로는, 서열 50에 기재된 ERBB2 유전자(Ensembl Gene ID, ENSG00000141736)나 기타 생물종 호모로그 등이 포함된다. ERBB2 유전자는, 예를 들면 문헌[Yang-Feng, T. L. 외, 1985년, Citogenetic Cell Genetics, 제40권, p.784]에 기재되는 방법에 의해서 얻을 수 있다. ERBB2 유전자의 발현 변동이 신장암 전이의 지표가 되는 것은 문헌[Freeman, M. R. 외, 1989년, Cancer Research, 제49권, p.6221-6225]에 도시된 바와 같이 공지이다.

<173> 본 명세서 중에 기재되는 그 밖의 유전자 또는 폴리펩티드에 대해서는 하기의 상세한 설명 중에서 적절하게 설명한다.

<174> 발명의 효과

<175> 본 발명은 신장암의 존재나 신장암의 전이의 진단, 검출, 판정 또는 예측, 및 신장암의 치료에 유용한 질환 판정용 조성물 및 상기 조성물을 이용한 신장암 및 신장암 전이를 진단, 검출, 판정 또는 예측하기 위한 방법을 제공하는 것이고, 이에 의해서 신장암의 존재나 신장암의 전이에 대하여 특이적이고 또한 고예측률 및 신속하고 간편한 검출, 판정 또는 예측 방법을 제공한다는 각별한 작용 효과를 갖는다.

<176> 또한, 본 발명의 신장암 마커 중에는, 신장암 환자의 혈액 등의 생체 시료 중에도 발견되는 것도 있지만, 이는 건강한 정상인에게는 거의 또는 전혀 발견되지 않기 때문에, 단순히 상기 마커의 존재 또는 양을 지표로 함으로써, 예를 들면 혈액에서 용이하게 신장암을 검출할 수 있다는 작용 효과도 갖는다.

<177> 본 발명은 본 발명의 신장암을 검출하는 프로브와 신장암의 전이를 검출하는 프로브를 조합함으로써 신장암 환자의 예후의 관리를 위해 유익한 진단을 행하는 것을 가능하게 한다.

실 시 예

<483> 본 발명을 이하의 실시예에 의해서 더욱 구체적으로 설명한다. 그러나 본 발명의 범위는 이 실시예에 의해서 제한되는 것은 아니다.

<484> <실시예 1>

<485> (1) 실험자의 임상병리학적 소견

<486> 사전 동의를 얻은 31명의 일본인의 신장암 환자로부터, 신장암 적출 수술시에 조직을 얻었다. 적출된 조직편에 대해서 육안적 및/또는 병리 조직학적으로 신장암 조직인 것을 판단한 즉시 동결시켜, 액체 질소 중에서 보존하였다.

<487> (2) 전체 RNA 추출과 cDNA의 제조

<488> 시료로서 신장암 환자의 신장 조직에서의 신장암 병변부의 조직을 이용하였다. 각각의 조직으로부터 트리졸(Trizol) 시약(인비트로겐사)를 이용하여, 동사 추장의 프로토콜에 의해 전체 RNA를 제조하였다.

<489> 상술한 방법으로 얻어진 전체 RNA 1 ㎍에 대해서, 올리고(dT) 프라이머 및 랜덤 노나머를 병용하고, 사이스크라이브 제1-가닥(CyScribe First-Strand) cDNA 표지 키트(Labeling Kit)(GE 헬스케어사, 일본)를 이용하여 제조사 권장의 프로토콜로 역전사 반응을 행하였다. 신장암 조직 유래의 전체 RNA에는 Cy3-dUTP(GE 헬스케어사)를, 기준 전체 RNA(Stratagene 사)에는 Cy5-dUTP(GE 헬스케어사)를 첨가하여, 메이커 추장의 프로토콜로 역전사 반응시에 cDNA의 표지를 행하였다. 표지된 cDNA는 QIA 퀵 PCR 정제 키트(키아겐사)로 정제한 후 혼성화에 이용하였다.

<490> (3) 올리고 DNA 마이크로 어레이의 제조

<491> 올리고 DNA 마이크로 어레이로는 아피메트릭스사 진칩(GeneChip)™(인간 게놈 U133A) 및 본 명세서 중에서 서술

하는 방법에 따라서 제조한 DNA 칩을 사용하였다.

<492> DNA 칩의 제조 방법을 이하에 나타낸다. 최초에 탑재하는 올리고 DNA의 종류를 결정하기 위해서, Affymetrix사 진칩™을 이용하여 유전자의 집광을 행하였다. 진칩™의 조작에 대해서는 컴플리트 진칩(Complete GeneChip)™ 인스트루먼트 시스템 등의 동사가 정하는 절차에 기초하여 실시하였다. 컴플리트 진칩™을 이용한 해석의 결과, 신장암에 의해서 발현 변동이 발생할 가능성이 있는 유전자 및 실험 대조가 될 수 있는 유전자를 총 8961종 추출하였다.

<493> 추출한 8961종의 유전자에 대해서, 서열의 중복을 일으키지 않도록 서열 특이성이 높은 부위의 서열 60 내지 70 잔기를 각각 선택하여 합성하였다. 4배로 희석한 용액 I(다까라바이오사, 일본)에 30 μM 가 되도록 용해시킨, 서열 21 내지 40의 올리고 DNA를 포함하는 8961종의 60 또는 70 mer로 이루어지는 합성 올리고 DNA를 MATSUNAMI·DNA 마이크로 어레이용 코트 글래스 DMSO 대응 I형 아미노 수식 올리고 DNA 고정 코트(마쯔나미 글래스 고교 가부시끼가이샤, 일본) 상에 스포터(GMS417 어레이어, 아피메트릭스사)를 이용하여 습도 환경 50 내지 60 %로 스폿하였다.

<494> (4) 혼성화

<495> 표지한 cDNA1 ㎍을 안티 감지 올리고 칵테일(키아겐사)에 용해시키고, Gap 커버글라스(마쯔나미 글래스 고교사)를 탑재한 DNA 칩에 어플라이하고, 42 ℃에서 16 시간 동안 혼성화를 행하였다. 혼성화 종료 후, DNA 칩을 2×SSC/0.1 % SDS, 1×SSC, 0.2×SSC에서 차례로 세정하였다.

<496> (5) 유전자 발현량의 측정

<497> 상술한 방법에 의해 혼성화를 행한 DNA 칩을 아질런트 마이크로 어레이 스캐너(아질런트사)를 이용하여 스캔하고, 화상을 취득하여 형광 강도를 수치화하였다. 통계학적 처리는 문헌[Speed T. 저 "Statistical analysis of gene expression microarray data" Chapman & Hall/CRC] 및 문헌[Causton H. C. 외 저 "A beginner's guide Microarray gene expression data analysis" Blackwell publishing]을 참고로 하여 행하였다. 즉 혼성화 후의 화상 해석으로부터 얻어진 데이터에 대해서, 각각의 로그값을 취하고, 전역 정규화를 LOWESS(locally weighted scatterplot smoother; 국소 가중 산점도 평활기)에 의한 평활화를 행하고, MAD에 의한 스케일링 처리에 의해서 수치 보정을 행하였다.

<498> (6) 예측 스코어링 시스템

<499> 여기서, 앞의 예의 환자에 대해서 여러 가지 임상 정보를 검토하여 생존 분석을 행하고, 임상 정보의 차이에 의한 생존 연수의 차가 나타내는지에 대해서 검토하였다. 그 하나의 예로서, 수술시에 신장 이외에의 전이가 진단된 환자군과 전이가 진단되지 않은 환자군으로 분할하고, 각각의 군에 대해서 생존 분석을 하고, 카플란-마이어법에 의해서 그래프화를 행하였다(도 1). 이 때, 수술시에 신장 이외에의 전이가 진단된 환자군과 전이가 진단되지 않은 환자군에서는, 생존 곡선에 로그-랭크법에 의한 검정으로 유의한 차($p<0.05$)가 보였다. 이는 양자의 환자군의 예후가 다르고, 전이가 진단된 환자에서는 예후가 비교적 나쁘고, 진단되지 않은 환자에서는 예후가 좋은 것을 나타낸다. 그래서 또한 콕스 비례 해져드 모델법에 의해, 각 발현 유전자에 대해서 전이의 유무로 구분한 환자군의 예후, 즉 생존 곡선의 모델에 대한 영향을 검토하고, 유전자 발현량과 생존 곡선의 적합도의 유의성을 검토하였다. 이 결과, 수술 후 생존 곡선을 지표로서, 생존에 유의하게 유리한 발현 유전자 321종, 불리한 발현 유전자 164종을 얻을 수 있었다(상기 표 1). 그래서 이들 유전자를 이용하고, 신장암 환자의 예후 및/또는 신장암의 전이의 유무를 검출할 수 있다.

<500> 이들 유전자를 이용하여 게노믹 프로필러(Genomic Profiler)(미쓰이 죠호 가이하쯔, 일본)에 탑재한 SVM을 이용하는 판별식을 제조하였다. 이 판별식에 의해서, 전체 31예의 데이터에 대해서 데이터의 예측을 행하였다. 모든 검체를 대상으로서 해석을 행하고, 수술 후 5년의 시점에서의 생존을 지표로서, 예후 양호의 환자 유래의 신장암 병변부와 예후 불량의 환자 유래의 신장암 병변부의 비교에서, 생존에 유리하게 기여한다고 생각되는 상위의 발현 유전자 데이터를 이용하여 해석한 경우, 서열 1 내지 19 및 48의 폴리뉴클레오티드를 이용하여 측정한 유전자 발현을 검토함으로써, 96 % 이상의 확률로 예후 양호의 환자를 예측하였다(도 2).

<501> 또한 한편, 모든 검체를 대상으로서 해석을 행하고, 수술 후 5년의 시점 에서의 생존을 지표로서, 예후 양호의 환자 유래의 신장암 병변부와 예후 불량의 환자 유래의 신장암 병변부의 비교에서, 생존에 불리하게 기여한다고 생각되는 상위의 발현 유전자 데이터를 이용하여 해석한 경우, 서열 20 내지 47, 49 및 50의 폴리뉴클레오티드를 이용하여 측정한 유전자 발현을 검토함으로써, 87 % 이상의 확률로 예후 불량의 환자를 예측하였다(도 2).

<502> 또한, 상기에서 사용한 프로브 이외의 본 발명의 다른 프로브도 신장암 환자의 예후의 예측을 위해 마찬가지로 사용 가능하다.

<503> 상기한 예후의 판정에서는 이들 2개의 예후 양호의 환자 유래의 신장암 조직을 식별하는 SVM과 예후 불량의 환자 유래의 신장암 조직을 식별하는 SVM을 동시에 1개의 피검 조직의 유전자 발현량에 대하여 적용시켜, 해석을 행할 수 있었다.

<504> 그 결과, 특정 피검 조직에 대해서 2개의 식별식이 동시에 예후 양호의 환자 유래의 신장암 조직이 있다는 결과가 얻어진 경우, 또는 2개의 식별식이 동시에 예후 불량의 환자 유래의 신장암 조직하다는 결과가 얻어진 경우, 각각의 진단의 확률은 종래의 1개의 식별식에 의해서 진단하는 방법보다도 유의하게 높다는 결과를 얻었다.

<505> <실시예 2>

<506> (1) 건강한 정상인 및 신장암 환자 혈장의 단백질 동정

<507> 일본인의 50 내지 70 세대의 신장암 환자 5명으로부터 신장암 적출 수술 전, 및 신장암 적출 수술 1개월 후의 건강한 정상인 상태에서 EDTA 첨가의 혈장 성분을 각각 얻었다.

<508> 혈장을 세공 크기 0.22 ㎛의 필터로 여과하여 불순 물질을 제거하고, 단백질 농도 50 mg/㎖가 되도록 조정하였다. 이 혈장을 추가로 25 mM 중탄산암모늄 용액(pH 8.0) 12.5 mg/㎖에 희석하고, 중공사 필터(도레이, 일본)에 의해서 분자량 분획을 행하였다. 분획 후의 혈장 샘플(전량 1.8 ㎖, 최대 250 ㎍의 단백질을 포함함)을 프로테옴 랩(Proteome Lab)(등록상표) PF2D 시스템(PF2D System)(베크만 코울터(Beckman Coulter)사) 역상 크로마토그래피로 7분획으로 분리하고, 동결 건조 후, 100 ㎕의 25 mM 중탄산암모늄 용액(pH 8.0)에 재용해시켰다. 이 샘플을 단백질의 50분의 1량의 트립신으로 37 ℃, 2 내지 3 시간 동안 소화하여 펩티드화하였다. 각 분획의 펩티드를 추가로 이온 교환 칼럼(KYA 테크놀로지스(KYA technologies), 일본)에 의해서 4분획화하였다.

<509> 그 각각의 분획을 역상 칼럼(KYA 테크놀로지)으로 추가로 분획하고, 용출되어 온 펩티드에 대해서 온라인으로 연결된 질량 분석계 Q-TOF 울티마(Ultima)(마이크로매스(Micromass)사)를 이용하여 서베이 스캔 모드로 측정하였다. 그 측정 데이터를 단백질 동정 소프트웨어인 MASCOT(매트릭스사이언스(MatrixScience))를 이용하여 해석함으로써, 망라적으로 단백질 동정을 행하였다. 그 결과, 수술 전, 수술 후 모두 피장작 성분으로부터도 MASCOT 스코어 40 이상(동정 펩티드수 2개 이상)의 약 3500 종류의 단백질이 동정되었다.

<510> (2) 신장암 환자의 신장암 적출 수술 전 및 수술 후 혈장의 단백질 발현 비교

<511> 상기 실시예 2(1)에서 동정된 혈장 단백질에 대해서 신장암 적출 수술 전 및 수술 후 사이에 비교를 행하였다. 수술 후에 발현이 검출되지 않고, 수술 전에 6명 중 4명 이상에서 발현이 검출된 단백질을 발견하였다. 이들 단백질은 상기 표 2에 나타낸 서열 151 내지 160, 191로 표시되는 폴리펩티드이고, 소위 신장암 마커로서 신장암의 검출에서 유용한 것이 판명되었다. 각 환자에서의 발현 빈도를 표 2에 나타내었다. 신장암 적출 수술을 받는 전의 환자에게서 발현(+으로 나타냄)이 6명 중 4명 이상으로 검출되어 있다(하기 표 4).

<512> 따라서, 상기한 폴리펩티드의 1개 이상을, 예를 들면 그 특이 항체를 이용하여 상기 폴리펩티드의 존재 또는 양에 대해서 측정함으로써, 신장암을 검출할 수 있다.

표 4

서열	단백질	유전자명	환자 1	환자 2	환자 3	환자 4	환자 5	환자 6
151	P54646	AAK2	-	+	+	+	+	+
152	Q81W52	SLK4	-	-	+	+	+	+
153	Q8TC36	SP4L	-	+	-	+	+	+
154	Q96SZ6	C5P1	+	-	+	+	-	+
155	Q16739	CEGT	+	+	+	+	-	-
156	Q92185	SI8A	+	+	-	-	+	+
157	P13861	KAP2	+	+	-	+	-	+
158	O60825	P262	+	+	-	+	+	-
159	Q99832	TCPH	-	+	+	-	+	+
160	P29992	GN11	+	-	-	+	+	+
191	Q9H4Z3	CT67	+	-	+	-	+	+

<513>

<514> <실시예 3>

<515> (1) 건강한 정상인 및 신장암 환자 혈장의 단백질 동정

<516> 일본인의 50 내지 70세대의 신장암 환자 7명으로부터 신장암 적출 수술 전, 및 신장암 적출 수술 1개월 후의 건상 상태에서 EDTA 첨가의 혈장 성분을 각각 얻었다.

<517> 혈장을 세공 크기 0.22 ㎛의 필터로 여과하여 불순 물질을 제거하고, 단백질 농도 50 mg/㎖가 되도록 조정하였다. 이 혈장을 추가로 25 mM 중탄산암모늄 용액(pH 8.0) 12.5 mg/㎖에 희석하고, 중공사 필터(도레이, 일본)에 의해서 분자량 분획을 행하였다. 분획 후의 혈장 샘플(전량 1.8 ㎖, 최대 250 ㎍의 단백질을 포함함)을 프로테옴 랩(등록상표) PF2D 시스템(베크만 코울터사) 역상 크로마토그래피로 7분획으로 분리하고, 동결 건조 후, 100 ㎕의 25 mM 중탄산암모늄 용액(pH 8.0)에 재용해시켰다. 이 샘플을 단백질의 50분의 1량의 트립신으로 37 ℃, 2 내지 3 시간 동안 소화하여 펩티드화하였다. 각 분획의 펩티드를 더욱 이온 교환 칼럼(KYA 테크놀로지스, 일본)에 의해서 4분획화하였다.

<518> 그 각각의 분획을 역상 칼럼(KYA 테크놀로지스)으로 추가로 분획하고, 용출되어 온 펩티드에 대해서 온라인으로 연결된 질량 분석계 Q-TOF 울티마(마이크로매스사)를 이용하여 서베이 스캔 모드로 측정하였다. 그 측정 데이터를 단백질 동정 소프트웨어인 MASCOT(매트릭스사이언스)를 이용하여 해석함으로써, 망라적으로 단백질 동정을 행하였다. 그 결과, 수술 전, 수술 후 모두 혈장 성분으로부터도 MASCOT 스코어 40 이상(동정 펩티드수 2개 이상)의 약 3500 종류의 단백질이 동정되었다.

<519> (2) 신장암 환자의 신장암 적출 수술 전 및 수술 후 혈장의 단백질 발현 비교

<520> 상기 실시예 3(1)에서 동정된 혈장 단백질에 대해서 신장암 적출 수술 전 및 수술 후 사이에서 비교를 행하였다. 수술 후에 발현이 검출되지 않고, 수술 전에 7명 중 3명 이상으로 발현이 검출된 단백질을 발견하였다. 이들 단백질은 상기 표 1에 나타낸 서열 번호 161 내지 182, 192, 193으로 표시되는 폴리펩티드이고, 소위 신장암 마커로서 신장암의 검출에서 유용하다는 것이 판명되었다. 각 환자에서의 발현 빈도를 하기 표 5에 나타내었다. 신장암 검출 수술을 받기 전의 환자에게서 상기 단백질의 발현(+로 나타냄)이 7명 중 3명 이상으로 검출되었다.

<521> 따라서, 상기한 폴리펩티드의 하나 이상, 바람직하게는 적어도 3 내지 5개를, 예를 들면 그 특이 항체를 이용하여 상기 폴리펩티드의 존재 또는 양에 대해서 측정함으로써, 신장암을 검출할 수 있다.

표 5

서열	단백질	유전자명	환자 1	환자 2	환자 3	환자 4	환자 5	환자 6	환자 7
161	Q16671	AMHR2	-	-	+	+	-	+	-
162	O95236	APOL3	+	-	+	-	-	+	-
163	Q8WXF8	DEDD2	-	-	-	+	+	+	-
164	P07686	HEXB	+	-	-	+	-	-	+
165	P61978	HNRPK	-	-	+	+	+	-	-
166	P52294	KPNA1	-	-	+	+	-	-	+
167	Q14847	LASP1	-	+	-	-	+	+	-
168	O43766	LIAS	-	-	+		+		
169	Q8TD91	MAGEC3	-	+	-	+	-	-	+
170	Q14934	NFATC4	+	+	+	-	-	-	-
171	Q96PB7	OLFM3	+	-	-	+	-	-	+
172	Q9H1D9	POLR3F	+	-	+	-	+	-	-
173	NP_066955	PPP3CB	+	-	-	-	-	+	+
174	Q15637	SF1	+	+	-	-	-	-	+
175	Q9UI40	SLC24A2	+	+	+	-	-	-	-
176	O43511	SLC26A4	+	+	-	+	-	-	-
177	P46721	SLCO1A2	-	+	-	+	+	-	+
178	P07951	TPM2	-	-	-	+	+	+	-
179	Q9Y6K5	UCHL5	-	+	+	-	+	-	-
180	Q16880	UGT8	+	+	-	-	+	-	-
181	P52738	ZNF140	+	-	+	-	-	-	+
182	Q96GC6	ZNF274	+	+	+	+	-	-	-
192	P08253	MMP2	-	+	-	+	+	+	-
193	P26842	TNFRSF7	+	+	-	+	-	+	

<522>

<523> (3) 신장암 환자의 신장암 적출 수술 전 및 수술 후 혈장의 단백질 발현 비교

<524> 상기 (1)에서 동정된 혈장 단백질에 대해서 7명의 환자 개별적으로 신장암 적출 수술 전 및 수술 후 사이에서 비교를 행하였다. 각 개인에게서 수술 후에 발현이 검출되지 않고, 수술 전에 발현이 검출된 동일한 비교에서의 신장암 특이적 단백질이 발견되었다. 이 중, 7명의 환자 중 5명에서 공통으로 발견된 단백질을 하기 표 6에 나타낸다. 이들 단백질은 상기 표 6에 나타낸 서열 번호 183 내지 190, 194 내지 197로 표시되는 폴리펩티드이고, 소위 신장암 마커로서 신장암의 검출에서 유용하다는 것이 판명되었다.

표 6

서열	단백질	유전자명	환자 1	환자 2	환자 3	환자 4	환자 5	환자 6	환자 7
183	Q9UJV3	MID2	+	+	-	+	-	-	+
184	Q05469	LIPE	+	+	-	+	-	+	+
185	Q9UBN7	HDAC6	-	+	+	+	+	+	+
186	Q99798	ACO2	+	+	+	-	+	-	+
187	P51693	APLP1	+	-	+	+	-	+	+
188	P49757	NUMB	+	+	+	+	-	+	-
189	Q14155	ARHGEF7	+	-	-	+	+	+	+
190	P50148	GNAQ	+	-	-	+	+	+	+
194	O95263	PDE8B	-	+	+	+	+	+	-
195	O75955	FLOT1	+	+	-	+	+	+	+
196	P06127	CD5	+	+	+	-	+	+	-
197	Q16610	ECM1	+	+	-	+	+	+	-

<525>

산업상 이용 가능성

<526> 본 발명에 의해 특이성, 감수성이 우수한 신장암의 검출 · 진단, 전이 예측 및/또는 신장암 환자 예후 예측을 위

한 조성물, 키트, DNA칩 및 방법을 제공할 수 있기 때문에, 특히 제약 및 의약 산업에서 유용하다.

도면의 간단한 설명

<178> [도 1] 수술시에 신장 이외에의 전이가 진단되지 않은 환자군(M=0)과 전이가 진단된 환자군(M=1) 각각의 카플란-마이어법에 의한 생존 곡선을 나타낸다. 종축은 생존율을 나타내고, 횡축은 수술 후의 연수(년)를 나타낸다. 5년 생존율은 M=0에서 96 %, M=1에서 13 %였다.

<179> [도 2] 표 1에 기재된 유전자에게 대응하는 서열 1 내지 19, 48의 폴리뉴클레오티드를 조합하여 DNA 칩으로서 이용한 경우의 예후 양호의 환자 예측률 및 서열 20 내지 47, 49, 50의 폴리뉴클레오티드를 조합하여 DNA 칩으로서 이용한 경우의 예후 불량의 환자 예측률을 나타낸다. 종축은 예후 양호의 환자 유래/예후 불량의 환자를 예측할 수 있는 확률(예측률), 횡축은 예후 양호의 환자 유래/예후 불량의 환자의 예측에 필요한 유전자의 합계 수를 각각 나타낸다. 실선은 예후가 좋은 환자의 예측 확률, 파선은 예후가 나쁜 환자의 예측 확률을 나타낸다.

<180> <발명을 실시하기 위한 최선의 형태>

<181> 이하에 본 발명을 더욱 구체적으로 설명한다.

<182> 1. 신장암 관련 마커

<183> 1.1 신장암 관련 표적 핵산

<184> 본 발명의 조성물, 키트 또는 DNA 칩을 사용하여 신장암의 존재 및 전이를 검출, 판정 또는 예측하기 위한, 신장암 환자 예후 예측을 위한, 및 신장암 전이 세포의 존재 또는 부재를 판정하기 위한, 신장암 전이 관련 마커로서의 표적 핵산에는, 예를 들면 서열 1 내지 50으로 표시되는 염기 서열을 포함하는 인간 유전자(즉, 각각, PABPN1, PINK1, TFF2, EIF3S9, MAX, MLL4, CACNB2, ZMYND11, BAT2, NRBP, MCM3AP, COL4A1, MKNK1, BBC3, FLJ10359, DPT, C10orf76, DIA1, PBK, PRKD2, KRT19, FLJ23436, NPHS2, C3orf14, AGTR2, HTR1F, KIF3B, DCN, STK22C, DKFZp566C0424, CNR1, HOMER3, GPR2, FLJ12442, XLKD1, CASKIN2, COL5A2, BRD3, ATP6V0A4, PRODH2, EPHB2, LYAR, COX6B, PRH1, LAPTM5, RPS6KA4, GCC2, FGF2, MMP14 및 ERBB2), 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체가 포함된다. 여기서 유전자, 동족체, 전사 산물, cDNA, 변이체 및 유도체는 상기 정의와 같다. 바람직한 표적 핵산은 서열 1 내지 50으로 표시되는 염기 서열을 포함하는 인간 유전자, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 보다 바람직하게는 상기 전사 산물 또는 cDNA이다.

<185> 본 발명에서 신장암 환자 예후 예측의 표적 및/또는 신장암 전이 예측의 표적이 되는 상기 유전자는 모두 예후 양호의 환자 유래의 신장암 조직에 비하여 예후 불량의 환자 유래의 신장암 조직에서 상기 유전자의 발현 수준이 유의하게 변동(즉, 증가 또는 저하)하는 것이다. 하기 표 1에 각 유전자의 Ensemble Gene ID 및 GenBank 등록번호를 통합하여 나타낸다. 표시의 유전자군은 예후 양호의 환자 유래의 신장암 조직을 식별하는 유전자, 예후 불량의 환자 유래의 신장암 조직을 식별하는 유전자를 포함한다.

표 1

서열	Ensemblc Gene ID	GenBank 등록 번호	유전자명	서열	Ensemblc Gene ID	GenBank 등록 번호	유전자명
1	ENSG00000100836	NM_004643	PABPN1	26	ENSG00000179097	NM_000866	HTR1F
2	ENSG00000180056	NM_032409	PINK1	27	ENSG00000101350	NM_004798	KIF3B
3	ENSG00000160181	NM_005423	TFF2	28	ENSG00000011465	NM_133506	DCN
4	ENSG00000106263	NM_003751	EIF3S9	29	ENSG00000162526	NM_052841	STK22C
5	ENSG00000125952	NM_002382	MAX	30	ENSG00000055070	BX640985	DKFZp566C0424
6	ENSG00000105663	NM_014727	MLL4	31	ENSG00000118432	NM_016083	CNR1
7	ENSG00000165995	NM_000724	CACNB2	32	ENSG00000051128	NM_004838	HOMER3
8	ENSG00000015171	NM_006624	ZMYND11	33	ENSG00000177032	NM_016602	GPR2
9	ENSG00000111960	NM_004638	BAT2	34	ENSG00000188268	NM_022908	FLJ12442
10	ENSG00000115216	NM_013392	NRBP	35	ENSG00000133800	NM_006691	XLKD1
11	ENSG00000160294	NM_003906	MCM3AP	36	ENSG00000177303	NM_020753	CASKIN2
12	ENSG00000139825	NM_001845	COL4A1	37	ENSG00000179877	NM_000393	COL5A2
13	ENSG00000079277	NM_003684	MKNK1	38	ENSG00000169925	NM_007371	BRD3

<186>

14	ENSG00000105327	NM_014417	BBC3	39	ENSG00000105929	NM_020632	ATP6V0A4
15	ENSG00000119285	NM_018072	FLJ10359	40	ENSG00000161270	NM_021232	PRODH2
16	ENSG00000143196	NM_001937	DPT	41	ENSG00000133216	NM_004442	EPHB2
17	ENSG00000120029	NM_024541	C10orf76	42	ENSG00000145220	NM_017816	LYAR
18	ENSG00000100243	NM_007326	DIA1	43	ENSG00000126267	NM_001863	COX6B
19	ENSG00000168078	NM_018492	PBK	44	ENSG00000176621	NM_006250	PRH2
20	ENSG00000105287	NM_016457	PRKD2	45	ENSG00000162511	NM_006762	LAPTM5
21	ENSG00000171345	NM_002276	KRT19	46	ENSG00000162302	NM_003942	RPS6KA4
22	ENSG00000169957	NM_024671	FLJ23436	47	ENSG00000144055	NM_181453, NM_014635	GCC2
23	ENSG00000116218	NM_014625	NPHS2	48	ENSG00000138685	NM_002006	FGF2
24	ENSG00000114405	NM_020685	C3orf14	49	ENSG00000157227	NM_004995	MMP14
25	ENSG00000180772	NM_000686	AGTR2	50	ENSG00000141736	NM_004448	ERBB2

<187>

<188> 제1 표적 핵산은 PABPN1 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<189> 제2 표적 핵산은 PINK1 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<190> 제3 표적 핵산은 TFF2 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<191> 제4 표적 핵산은 EIF3S9 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<192> 제5 표적 핵산은 MAX 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<193> 제6 표적 핵산은 MLL4 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<194> 제7 표적 핵산은 CACNB2 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<195> 제8 표적 핵산은 ZMYND11 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<196> 제9 표적 핵산은 BAT2 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<197> 제10 표적 핵산은 NRBP 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<198> 제11 표적 핵산은 MCM3AP 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<199> 제12 표적 핵산은 COL4A1 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<200> 제13 표적 핵산은 MKNK1 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<201> 제14 표적 핵산은 BBC3 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<202> 제15 표적 핵산은 FLJ10359 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<203> 제16 표적 핵산은 DPT 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<204> 제17 표적 핵산은 C10orf76 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<205> 제18 표적 핵산은 DIA1 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<206> 제19 표적 핵산은 PBK 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<207> 제20 표적 핵산은 PRKD2 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<208> 제21 표적 핵산은 KRT19 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<209> 제22 표적 핵산은 FLJ23436 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<210> 제23 표적 핵산은 NPHS2 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<211> 제24 표적 핵산은 C3orf14 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<212> 제25 표적 핵산은 AGTR2 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<213> 제26 표적 핵산은 HTR1F 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<214> 제27 표적 핵산은 KIF3B 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<215> 제28 표적 핵산은 DCN 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<216> 제29 표적 핵산은 STK22C 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<217> 제30 표적 핵산은 DKFZp566C0424 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<218> 제31 표적 핵산은 CNR1 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<219> 제32 표적 핵산은 HOMER3 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<220> 제33 표적 핵산은 GPR2 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<221> 제34 표적 핵산은 FLJ12442 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<222> 제35 표적 핵산은 XLKD1 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<223> 제36 표적 핵산은 CASKIN2 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<224> 제37 표적 핵산은 COL5A2 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<225> 제38 표적 핵산은 BRD3 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<226> 제39 표적 핵산은 ATP6V0A4 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<227> 제40 표적 핵산은 PRODH2 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<228> 제41 표적 핵산은 EPHB2 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<229> 제42 표적 핵산은 LYAR 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<230> 제43 표적 핵산은 COX6B 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<231> 제44 표적 핵산은 PRH1 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<232> 제45 표적 핵산은 LAPTM5 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<233> 제46 표적 핵산은 RPS6KA4 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<234> 제47 표적 핵산은 GCC2 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<235> 제48 표적 핵산은 FGF2 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<236> 제49 표적 핵산은 MMP14 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<237> 제50 표적 핵산은 ERBB2 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체이다.

<238> 1.2 신장암 관련 표적 폴리펩티드 (1)

<239> 본 발명의 조성물 또는 키트를 사용하여 신장암의 존재 및 전이를 검출, 판정 또는 예측하기 위한, 신장암 환자 예후 예측을 위한, 및 신장암 전이 세포의 존재 또는 부재를 판정하기 위한 신장암 관련 마커로서의 표적 폴리펩티드에는 PABPN1, PINK1, TFF2, EIF3S9, MAX, MLL4, CACNB2, ZMYND11, BAT2, NRBP, MCM3AP, COL4A1, MKNK1, BBC3, FLJ10359, DPT, C10orf76, DIA1, PBK, PRKD2, KRT19, FLJ23436, NPHS2, C3orf14, AGTR2, HTR1F, KIF3B, DCN, STK22C, DKFZp566C0424, CNR1, HOMER3, GPR2, FLJ12442, XLKD1, CASKIN2, COL5A2, BRD3, ATP6V0A4, PRODH2, EPHB2, LYAR, COX6B, PRH1, LAPTM5, RPS6KA4, GCC2, FGF2, MMP14 및 ERBB2 유전자에 의해서 코딩되는 폴리펩티드, 예를 들면 서열 101 내지 150으로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 인간 폴리펩티드, 이들의 동족체, 또는 이들의 변이체 또는 유도체가 포함된다. 여기서 폴리펩티드, 동족체, 변이체 및 유도체는 상기 정의와 같다. 바람직한 표적 폴리펩티드는 서열 101 내지 110, 112 내지 120, 122 내지 147로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 인간 폴리펩티드이다.

<240> 본 발명에서 신장암 전이 예측 및/또는 신장암 환자 예후 예측의 표적이 되는 상기 폴리펩티드는 모두 대응하는 유전자 및 그 전사 산물의 발현량과 마찬가지로, 예후 양호의 신장암 환자 유래의 신장암 조직에 비하여 예후 불량의 신장암 환자 유래의 신장암 조직에서 그 발현량이 유의하게 변화(즉, 증가 또는 저하)하고 있는 것, 또는 혈액 중 상기 폴리펩티드의 수준이 예후 양호의 신장암 환자에 비하여 예후 불량의 신장암 환자에서 유의하게 변화(즉, 증가 또는 저하)하는 것에 특징이 있다.

<241> 1.3 신장암 관련 표적 폴리펩티드 (2)

<242> 본 발명의 조성물 또는 키트를 사용하여 신장암을 시험관 내에서 검출하기 위한 신장암 마커로서의 별도의 신장암 관련 표적 폴리펩티드는 서열 151 내지 197, 바람직하게는 서열 151, 153, 155 내지 160, 서열 161 내지 190으로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드, 그의 변이체 또는 그의 단편이다.

<243> 본 발명의 서열 151 내지 160, 191, 서열 161 내지 190, 192 내지 197의 폴리펩티드를 그 유전자명 및 단백질 번호(GenBank 등록명 및 등록번호) 및 이들의 특성과 동시에 각각 하기의 표 2, 표 3에 나타낸다. 이들 폴리펩티드는 신장암 환자 혈장 중에 특이적으로 검출되고, 건강한 정상인의 혈장에는 검출되지 않거나, 또는 검출할 수 있는 수준이 아니었다.

표 2

서열	유전자명	단백질 번호	특성
151	AAK2	P54646	AMP 키나제 2
152	SLK4	Q8IW52	SLIT 및 NTRK 유사 프로틴 4 전구체
153	SP4L	Q8TC36	정자 관련 항원 4 유사 단백질(정소 및 정자 형성 관련 유전자 4 단백질)
154	C5P1	Q96S78	CDK5 조절 서브유닛 관련 단백질 1(CDK5 활성화제 결합 단백질 C42) (CGI-25)
155	SI8A	Q92185	α-N-아세틸-뉴라미니드 α-2,8-시아릴트랜스퍼라제 (EC 2.4 99.8) (강글리오시드 GD3 신타제)
156	KAP2	P13861	cAMP 의존성 프로틴키나제 II형 - α조절쇄
157	F262	O60825	6-포스포프룩토-2-키나제/프룩토스-2,6-비포스파타제 2(6PK-2-K/Fru-2,6-P2ASE 심폐형 이소자임) (PFK-2/FBPase-2)[6-포스포프룩토스-2-키나제 (EC 2.7.1.105); 프룩토스-2,6-비포스파타제(EC 3.1.3.46)을 포함함]
158	TCPH	Q99832	T-복합 단백질 1, eta 서브 유닛(TCP-1-eta) (CCT-eta) (HIV-1 Nef 상호 작용 단백질)
159	GB11	P29992	구아닌뉴클레오티드 결합 프로틴 G(y), α 서브 유닛 (α-11)
160	CT67	Q9H4Z3	프로틴 C20orf67
191	CEGT	Q16739	세라미드글루코실트랜스퍼라제 (EC 2.4.1.80) (글루코실세라미드신타제)(GCS)(UDP-글루코스)

<244>

표 3

서열	유전자명	단백질 번호	특성
161	AMIR2	Q16671	항 뮬러리안 (anti-Muellerian)호르몬II형 수용체전구체(EC 2.7.1.37) (AMHII형수용체) (MISII형수용체) (MISRII) (MRII)
162	APOL3	O95236	아포지단백질 L3(아포지단백질 L-III)(ApoL-III) (TNF-유도성 단백질 CG12-1)
163	DEDD2	Q8WXF8	DNA 결합 사멸 이펙터 도메인 함유 프로틴 2(DED 함유 단백질 FLAME-3)
164	HEXB	P07686	β-헥소스아미니다제 β쇄 전구체(EC 3.2.1.52)(N-아세틸-β-글루코사미니다제)
165	HNRPK	P61978	이종핵 리보핵단백질 K (hnRNP K)
166	KPNA1	P52294	임포틴(Importin)α-1 서브유닛(카리오페린 α-1 서브유닛)(SRP1-α)(RAG군 단백질2)(핵단백질 인터펙터1)(NPI-1)
167	LASP1	Q14847	LIM 및 SH3 도메인 단백질 1 (LASP-1) (MLN 50)
168	LIAS	O43766	리포산신테타제, 미토콘드리아 전구체(Lip-syn) (리포산 신타제)(HUSSY-01)
169	MAGEC3	Q8TD91	멜라노마 관련 항원 C3 (MAGE-C3 항원)
170	NFATC4	Q14934	활성화 T세포의 핵인자,세포질4(T세포전사인자NFAT3) (NF-ATc4) (NF-AT3)
171	OLFM3	Q96PB7	노엘린(Noelin)3전구체(올팩토메딘3) (옵티메딘)(UNQ1924/PRO4399)
172	POLR3F	Q9H1D9	DNA 의존성 RNA 폴리메라제III 39kda 폴리펩티드 (EC 2.7.7.6)
173	PPP3CB	NP_066955	세린/트레오닌 단백질 포스파타제 2B 촉매 서브유닛, β동종형(EC 3.1.3.16)

<245>

174	SF1	Q15637	스플라이싱 인자1(아연 핑거 단백질 162)(복사인자 ZFM1)
175	SLC24A2	Q9UI40	나트륨/칼륨/칼슘 교환체 2 전구체 Na(+)/K(+)/Ca(2+)-교환 단백질 2)
176	SLC26A4	O43511	펜드린(Pendrin) (나트륨 비의존성 염소/요소 운반체)
177	SLCO1A2	P46721	용질 캐리어 유기 음이온 운반체 패밀리멤버 1A2
178	TPM2	P07951	트로포미오신 β쇄(트로포미오신2)(β-트로포미오신)
179	UCHL5	Q9Y5K5	유비퀴틴카르복실 말단 히드로라제 이소자임 L5 (EC 3.4.19.12) (UCH-L5)
180	UGT8	Q16880	2-히드록시아실술핀고신 1-β-갈락토실 트랜스페라제 전구체(EC 2.4.1.45)(UDP-갈락토시세라미드 갈락토실트랜스페라제)
181	ZNF140	P52738	아연 핑거 단백질 140
182	ZNF274	Q96GC6	아연 핑거 단백질 274(아연 핑거 단백질 SP2114)(아연 핑거 단백질 HFB101)
183	MID2	Q9UJV3	미들린 2
184	LIPE	Q05469	리파제, 호르몬 감수성
185	HDAC6	Q9UBN7	히스톤 디아세틸라제 6
186	ACO2	Q99798	아코니타제 2, 미토콘드리아
187	APLP1	P51693	아밀로이드β(A4) 전구체 유사 단백질 1
188	NUMB	P49757	Numb 호모로그(드로소필라)

<246>

189	ARHGEF7	Q14155	Rho 구아닌뉴클레오티드 교환인자(GEF) 7
190	GNAQ	P50148	구아닌뉴클레오티드 결합 단백질 (G 단백질), q폴리펩티드
191	MMP2	P08253	72kDaIV형 콜라게나제 전구체(EC 3.4.24.24)(72 kDa 젤라티나제)
192	TNFRSF7	P26842	종양 괴사 인자 수용체 상과 구성원 7 전구체 (CD27L 수용체)
193	PDE8B	O95263	고친화성 cAMP 특이적 및 IBMX 비감수성 3',5'-사이클릭포스포디에스테라제 8B
194	FLOT1	O75955	프로틸린 (flotillin)1
195	CD5	P06127	T세포 표면 당단백질 CD5 [전구체]
196	ECM1	Q16610	세포외 매트릭스프로틴 1

<247>

<248> 본 발명에서 신장암 검출을 위한 상기 표적 폴리펩티드는 모두 신장암 환자에서 혈액 등의 생체 시료 중 상기 폴리펩티드의 수준이 건강한 정상인과 비교하여 신장암에 이환한 피험자에게서 유의하게 또는 각별히 높은 것에 특징이 있다.

<249> 2. 신장암 진단용 프로브

<250> 본 발명에 따르면, 신장암의 존재 및/또는 전이를 검출, 판정 또는 예측하기 위한, 또는 피험자의 기술 후의 예후를 예측하기 위한 프로브는 하기의 I군 및/또는 II군:

<251> I군:

<252> (a) 서열 1 내지 10, 12 내지 20, 22 내지 47로 표시되는 염기 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그의 변이체, 또는 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 그의 단편,

<253> (b) 서열 1 내지 10, 12 내지 20, 22 내지 47로 표시되는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드,

<254> (c) 서열 1 내지 10, 12 내지 20, 22 내지 47로 표시되는 염기 서열에 상보적인 염기 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그의 변이체, 또는 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 그의 단편,

<255> (d) 서열 1 내지 10, 12 내지 20, 22 내지 47로 표시되는 염기 서열에 상보적인 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드 및

<256> (e) 상기 (a) 내지 (d) 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건하에서 혼성화하는 폴리뉴클레오티드, 또는 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 그의 단편

<257> 으로 이루어지는 폴리뉴클레오티드,

<258> II군:

<259> (f) 서열 1 내지 10, 12 내지 20, 22 내지 47로 표시되는 염기 서열에 의해서 코딩되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드, 또는 서열 101 내지 110, 112 내지 120, 122 내지 147로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드, 이들의 변이체, 또는 이들의 단편 중 하나 이상과 특이적으로 결합하는 항체, 그의 단편 또는 그의 화학 수식 유도체,

<260> (g) 서열 151, 153, 155 내지 160으로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드, 이들의 변이체, 또는 이들의 단편 중 하나 이상과 특이적으로 결합하는 항체, 그의 단편 또는 그의 화학 수식 유도체 및

<261> (h) 서열 161 내지 190으로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드, 이들의 변이체, 또는 이들의 단편 중 하나 이상과 특이적으로 결합하는 항체, 그의 단편 또는 그의 화학 수식 유도체

<262> 로 이루어지는 항체, 그의 단편 또는 그의 화학 수식 유도체로부터 선택된다.

<263> 상기한 프로브는 모두 상기 1.1절부터 1.3절에 기재된 신장암 관련 마커 중 어느 하나와 결합 가능한 것으로, 신장암의 존재 또는 전이를 검출, 판정 또는 예측하기 위해서 사용 가능하다. 예를 들면, 상기 I군 및 II군 (1)의 각 프로브에 의해서 신장암의 존재 또는 전이를 검출, 판정 또는 예측할 수 있다. 또한, 상기 II군 (g), (h)의 각 프로브에 의해서 신장암의 존재를 검출, 판정 또는 예측할 수 있다.

<264> 본 발명에서 핵산 프로브는 DNA 또는 RNA를 포함하고, 한편 항체 프로브는 폴리클로날 항체, 모노클로날 항체, 이들의 항체 단편, 합성 항체, 재조합 항체, 다중 특이적 항체, 단일쇄 항체 등을 포함한다.

<265> 본 발명자들은 금회 상기 I군 및/또는 II군에 나타낸 프로브가 신장암의 존재 및/또는 전이의 검출, 판정 또는 예측에 사용할 수 있다는 것을 처음으로 발견하였다.

<266> 3. 신장암 진단용 및/또는 신장암 예후 예측 또는 전이 예측용 조성물

<267> 3.1 핵산 조성물

<268> 본 발명의 조성물 또는 키트를 사용하여 신장암의 존재 및 전이를 검출, 판정 또는 예측하기 위한, 신장암 환자 예후 예측을 위한, 및 신장암 전이 세포의 존재 또는 부재를 판정하기 위한 핵산 조성물은 상기 2절의 I군에 기재한 1 또는 2 이상의 프로브를 포함하고, 신장암 예후 예측용 또는 신장암 전이 예측용 표적 핵산으로서의 인간 유래의 PABPN1, PINK1, TFF2, EIF3S9, MAX, MLL4, CACNB2, ZMYND11, BAT2, NRBP, MCM3AP, COL4A1, MKNK1, BBC3, FLJ10359, DPT, C10orf76, DIA1, PBK, PRKD2, KRT19, FLJ23436, NPHS2, C3orf14, AGTR2, HTR1F, KIF3B, DCN, STK22C, DKFZp566C0424, CNR1, HOMER3, GPR2, FLJ12442, XLKD1, CASKIN2, COL5A2, BRD3, ATP6V0A4, PRODH2, EPHB2, LYAR, COX6B, PRH1, LAPTM5, RPS6KA4, GCC2, FGF2, MMP14 및 ERBB2 유전자, 이들의 동족체, 이들의 전사 산물 또는 cDNA, 또는 이들의 변이체 또는 유도체의 존재, 발현 수준 또는 존재량을 정성적 및/또는 정량적으로 측정하는 것을 가능하게 한다. 상기한 표적 핵산은 예후 양호의 신장암 환자 유래의 신장암 조직에 비하여 예후 불량의 신장암 환자 유래의 신장암 조직에서 그 발현 수준이 유의하게 변화(즉, 증가 또는 저하)한다. 그렇기 때문에, 본 발명의 조성물은 예후 양호의 신장암 환자 유래의 신장암 조직과 예후 불량의 신장암 환자 유래의 신장암 조직에 대해서 표적 핵산의 발현 수준을 측정하고, 이들을 비교하기 위해서 유효하게 사용할 수 있다.

<269> 본 발명에서 사용 가능한 조성물은 신장암에 이환한 환자의 생체 조직에서 서열 1 내지 50으로 표시되는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드군 및 그 상보적 폴리뉴클레오티드군, 상기 염기 서열에 상보적인 염기 서열로 이루어지는 DNA와 엄격한 조건으로 각각 혼성화하는 폴리뉴클레오티드군 및 그 상보적 폴리뉴클레오티드군 및 이들의 폴리뉴클레오티드군의 염기 서열에서 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 폴리뉴클레오티드군으로부터 선택된 하나 또는 다수의 폴리뉴클레오티드의 조합을 포함한다.

<270> 구체적으로는, 본 발명의 조성물은 이하의 하나 또는 다수의 폴리뉴클레오티드 또는 그의 단편을 포함할 수 있

다.

<271> (1) 서열 1 내지 50으로 표시되는 염기 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드군, 이들의 변이체, 또는 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 이들의 단편.

<272> (2) 서열 1 내지 50으로 표시되는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드군.

<273> (3) 서열 1 내지 10, 12 내지 20, 22 내지 47로 표시되는 염기 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드군, 이들의 변이체, 또는 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 이들의 단편.

<274> (4) 서열 1 내지 10, 12 내지 20, 22 내지 47로 표시되는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드군.

<275> (5) 서열 1 내지 10, 12 내지 20, 22 내지 47로 표시되는 염기 서열에 상보적인 염기 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드군, 이들의 변이체, 또는 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 이들의 단편.

<276> (6) 서열 1 내지 10, 12 내지 20, 22 내지 47로 표시되는 염기 서열에 상보적인 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드군.

<277> (7) 서열 1 내지 10, 12 내지 20, 22 내지 47로 표시되는 염기 서열의 각각과 상보적인 염기 서열로 이루어지는 DNA와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드군, 또는 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 이들의 단편.

<278> (8) 서열 1 내지 10, 12 내지 20, 22 내지 47로 표시되는 염기 서열의 각각으로 이루어지는 DNA와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드군, 또는 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 이들의 단편.

<279> (9) 서열 11, 21, 48 내지 50으로 표시되는 염기 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드군, 이들의 변이체, 또는 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 이들의 단편.

<280> (10) 서열 11, 21, 48 내지 50으로 표시되는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드군.

<281> (11) 서열 11, 21, 48 내지 50으로 표시되는 염기 서열에 상보적인 염기 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드군, 이들의 변이체, 또는 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 이들의 단편.

<282> (12) 서열 11, 21, 48 내지 50으로 표시되는 염기 서열에 상보적인 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드군.

<283> (13) 서열 11, 21, 48 내지 50으로 표시되는 염기 서열의 각각과 상보적인 염기 서열로 이루어지는 DNA와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드군, 또는 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 이들의 단편.

<284> (14) 서열 11, 21, 48 내지 50으로 표시되는 염기 서열의 각각으로 이루어지는 DNA와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드군, 또는 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 이들의 단편.

<285> 상기 (1) 내지 (14)의 폴리뉴클레오티드의 단편은 각 폴리뉴클레오티드의 염기 서열에서, 예를 들면 연속하는 15 내지 서열의 전체 염기수, 15 내지 5000 염기, 15 내지 4500 염기, 15 내지 4000 염기, 15 내지 3500 염기, 15 내지 3000 염기, 15 내지 2500 염기, 15 내지 2000 염기, 15 내지 1500 염기, 15 내지 1000 염기, 15 내지 900 염기, 15 내지 800 염기, 15 내지 700 염기, 15 내지 600 염기, 15 내지 500 염기, 15 내지 400 염기, 15 내지 300 염기, 15 내지 250 염기, 15 내지 200 염기, 15 내지 150 염기, 15 내지 140 염기, 15 내지 130 염기, 15 내지 120 염기, 15 내지 110 염기, 15 내지 100 염기, 15 내지 90 염기, 15 내지 80 염기, 15 내지 70 염기, 15 내지 60 염기, 15 내지 50 염기, 15 내지 40 염기, 15 내지 30 염기 또는 15 내지 25 염기; 25 내지 서열의 전체 염기수, 25 내지 1000 염기, 25 내지 900 염기, 25 내지 800 염기, 25 내지 700 염기, 25 내지 600 염기, 25 내지 500 염기, 25 내지 400 염기, 25 내지 300 염기, 25 내지 250 염기, 25 내지 200 염기, 25 내지 150 염기, 25 내지 140 염기, 25 내지 130 염기, 25 내지 120 염기, 25 내지 110 염기, 25 내지 100 염기, 25 내지 90 염기, 25 내지 80 염기, 25 내지 70 염기, 25 내지 60 염기, 25 내지 50 염기 또는 25 내지 40 염기; 50 내지 서열의 전체 염기수, 50 내지 1000 염기, 50 내지 900 염기, 50 내지 800 염기, 50 내지 700 염기, 50 내지 600 염기, 50 내지 500 염기, 50 내지 400 염기, 50 내지 300 염기, 50 내지 250 염기, 50 내지 200 염기, 50 내지 150 염기, 50 내지 140 염기, 50 내지 130 염기, 50 내지 120 염기, 50 내지 110 염기, 50 내지 100 염기, 50 내지 90 염기, 50 내지 80 염기, 50 내지 70 염기 또는 50 내지 60 염기; 60 내지 서열의 전체 염기수, 60 내지 1000 염기, 60 내지 900 염기, 60 내지 800 염기, 60 내지 700 염기, 60 내지 600 염기, 60 내지 500 염기, 60 내지 400 염기, 60 내지 300 염기, 60 내지 250 염기, 60 내지 200 염기, 60 내지 150

염기, 60 내지 140 염기, 60 내지 130 염기, 60 내지 120 염기, 60 내지 110 염기, 60 내지 100 염기, 60 내지 90 염기, 60 내지 80 염기 또는 60 내지 70 염기 등의 범위의 염기수를 포함할 수 있지만, 이들로 한정되지 않는 것으로 한다.

<286> 본 발명의 실시 형태에 의해 서열 1 내지 10, 12 내지 20, 22 내지 47로 표시되는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드의 단편은 각각 서열 51 내지 60, 62 내지 70, 72 내지 97로 표시되는 염기 서열 또는 그의 상보적 서열, 또는 이들의 연속하는 15 염기 이상의 부분 서열을 포함하는 것이 바람직하다.

<287> 본 발명의 조성물에는, 예를 들면 이하의 폴리뉴클레오티드가 포함된다.

<288> (1) 서열 1 내지 10, 12 내지 20, 22 내지 47로 표시되는 염기 서열 또는 그의 상보적 서열의 각각에서 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 폴리뉴클레오티드.

<289> (2) 서열 1 내지 10, 12 내지 20, 22 내지 47로 표시되는 염기 서열 또는 그의 상보적 서열의 각각에서 60 이상의 연속한 염기를 포함하는 폴리뉴클레오티드.

<290> (3) 서열 11, 21, 48 내지 50으로 표시되는 염기 서열 또는 그의 상보적 서열의 각각에서 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 폴리뉴클레오티드.

<291> (4) 서열 11, 21, 48 내지 50으로 표시되는 염기 서열 또는 그의 상보적 서열의 각각에서 60 이상의 연속한 염기를 포함하는 폴리뉴클레오티드.

<292> (5) 서열 1 내지 10, 12 내지 20, 22 내지 47로 표시되는 염기 서열에서, 각각 서열 51 내지 60, 62 내지 70, 72 내지 97로 표시되는 염기 서열을 포함하고, 또한 60 이상의 연속한 염기를 포함하는 폴리뉴클레오티드.

<293> (6) 서열 1 내지 10, 12 내지 20, 22 내지 47로 표시되는 염기 서열에 상보적인 서열에서 각각 서열 51 내지 60, 62 내지 70, 72 내지 97로 표시되는 염기 서열에 상보적인 서열을 포함하고, 또한 60 이상의 연속한 염기를 포함하는 폴리뉴클레오티드.

<294> (7) 서열 11, 21, 48 내지 50으로 표시되는 염기 서열에서, 각각 서열 61, 71, 98 내지 100으로 표시되는 염기 서열을 포함하고, 또한 60 이상의 연속한 염기를 포함하는 폴리뉴클레오티드.

<295> (8) 서열 11, 21, 48 내지 50으로 표시되는 염기 서열에 상보적인 서열에서 각각 서열 61, 71, 98 내지 100으로 표시되는 염기 서열에 상보적인 서열을 포함하고, 또한 60 이상의 연속한 염기를 포함하는 폴리뉴클레오티드.

<296> 본 발명에서 사용되는 상기 폴리뉴클레오티드류 또는 그의 단편류는 모두 DNA이거나 RNA일 수도 있다.

<297> 본 발명의 조성물을 구성하는 폴리뉴클레오티드는 DNA 재조합 기술, PCR법, DNA/RNA 자동 합성기에 의한 방법 등의 일반적인 기술을 이용하여 제조할 수 있다.

<298> DNA 재조합 기술 및 PCR법은, 예를 들면 문헌[Ausubel 등, Current Protocols in Molecular Biology], 문헌[John Willey & Sons, US(1993)]; 문헌[Sambrook 등, Molecular Cloning A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, US(1989)] 등에 기재되는 기술을 사용할 수 있다.

<299> 인간 유래의 PABPN1, PINK1, TFF2, EIF3S9, MAX, MLL4, CACNB2, ZMYND11, BAT2, NRBP, MCM3AP, COL4A1, MKNK1, BBC3, FLJ10359, DPT, C10orf76, DIA1, PBK, PRKD2, KRT19, FLJ23436, NPHS2, C3orf14, AGTR2, HTR1F, KIF3B, DCN, STK22C, DKFZp566C0424, CNR1, HOMER3, GPR2, FLJ12442, XLKD1, CASKIN2, COL5A2, BRD3, ATP6V0A4, PRODH2, EPHB2, LYAR, COX6B, PRH1, LAPTM5, RPS6KA4, GCC2, FGF2, MMP14 및 ERBB2는 공지이고, 그 취득 방법도 알려져 있다. 이 때문에, 이들 유전자를 클로닝함으로써, 본 발명의 조성물로서의 폴리뉴클레오티드를 제조할 수 있다.

<300> 본 발명의 조성물을 구성하는 폴리뉴클레오티드는 DNA 자동 합성 장치를 이용하여 화학적으로 합성할 수 있다. 이 합성에는 일반적으로 포스포아미다이트법이 사용되고, 이 방법에 의해서 약 100 염기까지의 1개쇄 DNA를 자동 합성할 수 있다. DNA 자동 합성 장치는, 예를 들면 폴리겐(Polygen)사, ABI사, 어플라이드 바이오시스템즈(Applied BioSystems)사 등으로부터 시판되고 있다.

<301> 또는 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 cDNA 클로닝법에 의해서 제조할 수도 있다. 본 발명에서 표적인 상기 유전자가 발현되는 신장 조직 등의 생체 조직으로부터 추출한 전체 RNA를 올리고 dT 셀룰로오스칼럼으로 처리하여 얻어지는 폴리 A(+) RNA로부터 RT-PCR법에 의해서 cDNA 라이브러리를 제조하고, 이 라이브러리로부터 혼성화 스

크리닝, 발현 스크리닝, 항체 스크리닝 등의 스크리닝에 의해서 목적으로 하는 cDNA 클론을 얻을 수 있다. 필요에 따라서, cDNA 클론을 PCR법에 의해서 증폭할 수도 있다. 프로브 또는 프라이머는 서열 1 내지 50에 표시되는 염기 서열에 기초하여 15 내지 100 염기의 연속하는 서열 중으로부터 선택하여 합성할 수 있다. cDNA 클로닝 기술은, 예를 들면 문헌[Sambrook, J. & Russel, D. 저, Molecular Cloning, A LABORATORY MANUAL, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001년 1월 15일 발행의 제1권 7.42 내지 7.45, 제2권 8.9 내지 8.17]에 기재되어 있다.

<302> 3.2 항체 조성물

<303> 본 발명의 조성물은 신장암 진단용 프로브로서, 상기 2절의 II군에 기재되는 항체, 그의 단편 또는 화학 수식 유도체를 포함할 수 있다. 이러한 조성물은 신장암을 갖는 피험자에게서의 신장암의 존재 및/또는 전이를 시험관 내에서 검출, 판정 또는 예측하기 위해서 유용하다. 여기서 전이의 예측은 피험자의 수술 후 예후의 양호, 불량의 예측에 유도할 수 있다.

<304> (A) 본 발명의 항체 조성물의 제1 예는, 상기 II군 (1)에 기재되는 서열 101 내지 110, 112 내지 120, 122 내지 147로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드에 대한 하나 또는 다수의 항체, 그의 단편, 또는 이들의 화학 수식 유도체를 포함하는 조성물이다.

<305> 본 발명의 조성물에는 서열 111, 121, 148 내지 150으로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드, 그의 변이체 또는 그의 단편에 대한 하나 또는 다수의 항체, 그의 단편 또는 이들의 화학 수식 유도체를 더욱 포함할 수 있다. 이들 항체의 병용에 의해서 예후 예측을 위한 정밀도를 높일 수 있다.

<306> 즉, 본 발명에 의해 신장암 예후 예측용 또는 신장암 전이 마커로서의 PABPN1, PINK1, TFF2, EIF3S9, MAX, MLL4, CACNB2, ZMYND11, BAT2, NRBP, MCM3AP, COL4A1, MKNK1, BBC3, FLJ10359, DPT, C10orf76, DIA1, PBK, PRKD2, KRT19, FLJ23436, NPHS2, C3orf14, AGTR2, HTR1F, KIF3B, DCN, STK22C, DKFZp566C0424, CNR1, HOMER3, GPR2, FLJ12442, XLKD1, CASKIN2, COL5A2, BRD3, ATP6V0A4, PRODH2, EPHB2, LYAR, COX6B, PRH1, LAPTM5, RPS6KA4, GCC2, FGF2, MMP14 및 ERBB2 유전자에 의해서 코딩되는 폴리펩티드, 이들의 동족체, 또는 이들의 변이체 또는 유도체를 검출하기 위해서 이들 폴리펩티드에 대한 항체를 하나 또는 다수, 바람직하게는 2 이상 조합하여 이용할 수 있다.

<307> (B) 본 발명의 항체 조성물의 제2 예는, 상기 II군 (g), (h)에 각각 기재되는 서열 151 내지 160, 191, 서열 161 내지 190, 192 내지 197로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드에 대한 하나 또는 다수의 항체, 그의 단편, 또는 이들의 화학 수식 유도체를 포함하는 조성물이다.

<308> 상기한 폴리펩티드는 표 1, 표 2 및 표 3에 기재된 유전자에 의해서 코딩되어 있다. 각 유전자의 염기 서열은 NCBI 홈페이지에 액세스함으로써, 표에 표시되는 유전자명으로부터 용이하게 입수 가능하다.

<309> 이들 폴리펩티드는 DNA 재조합 기술에 의해서 얻을 수 있다. 예를 들면, 상기한 바와 같이 하여 얻어진 cDNA 클론을 발현 벡터에 조립하고, 상기 벡터에 의해서 형질 전환 또는 트랜스펙션된 원핵 또는 진핵 숙주 세포를 배양함으로써 상기 세포 또는 배양 상청으로부터 얻을 수 있다. 벡터 및 발현계는 노바겐(Novagen)사, 다까라 슈죠, 다이이찌 가가꾸 야꾸힝, 키아겐(Qiagen)사, 스트라타진(Stratagene)사, 프로메가(Promega)사, 로슈 다이아그노스틱스(Roche Diagnositics)사, 인비트로겐(Invitrogen)사, 제네틱스 인스티튜트(Genetics Institute)사, 아머샨 바이오사이언스(Amersham Bioscience)사 등으로부터 입수 가능하다.

<310> 숙주 세포로는 세균 등의 원핵 세포(예를 들면 대장균, 고초균), 효모(예를 들면 사카로미세스 세레비시아(*Saccharomyces cerevisiae*)), 곤충 세포(예를 들면 Sf 세포), 포유 동물 세포(예를 들면 COS, CHO, BHK) 등을 사용할 수 있다.

<311> 벡터에는 상기 폴리펩티드를 코딩하는 DNA 이외에 조절 엘리멘트, 예를 들면 프로모터, 인핸서, 폴리아데닐화 시그널, 리보솜, 결합 부위, 복제 개시점, 터미네이터, 선택 마커 등을 포함할 수 있다. 또한 폴리펩티드의 정제를 용이하게 하기 위해서 표지 펩티드를 폴리펩티드의 C 말단 또는 N 말단에 붙인 융합 폴리펩티드일 수도 있다. 대표적인 표지 펩티드에는 6 내지 10 잔기의 히스티딘 리피트, FLAG, myc 펩티드, GFP 폴리펩티드 등을 들 수 있지만, 표지 펩티드는 이들로 제한되는 것은 아니다. 또한 DNA 재조합 기술에 대해서는 [Sambrook, J. & Russel, D.(상기 문헌)]에 기재되어 있다.

<312> 표지 펩티드를 붙이지 않고 본 발명에 따른 폴리펩티드를 생산한 경우에는, 그 정제법으로서 예를 들면 한외 여과, 염석, 겔 여과, 이온 교환 크로마토그래피 등에 의한 방법을 들 수 있다. 또한 이것 이외에 친화도 크로마

토그래피, HPLC, 소수성 크로마토그래피, 등전점 크로마토그래피 등을 조합하는 방법일 수도 있다. 한편, 해당 단백질에 히스티딘 리피트, FLAG, myc, GFP라는 표지 펩티드를 붙이고 있는 경우에는, 일반적으로 이용되는 각각의 표지 펩티드에 알맞은 친화도-크로마토그래피에 의한 방법을 들 수 있다. 단리·정제가 용이한 발현 벡터를 구축할 수 있다. 특히 폴리펩티드와 표지 펩티드와의 융합 폴리펩티드의 형태로 발현하도록 발현 벡터를 구축하고, 유전자 공학적으로 해당 폴리펩티드를 제조하면 단리·정제도 용이하다.

<313> 본 발명에서의 상기 폴리펩티드의 변이체는 상기 정의와 같이 서열 101 내지 197로 표시되는 아미노산 서열 또는 그 부분 서열에서 1 이상, 바람직하게는 1 또는 수개의 아미노산의 결실, 치환, 부가 또는 삽입을 포함하는 변이체, 또는 상기 아미노산 서열 또는 그 부분 서열과 약 80 % 이상, 약 85 % 이상, 바람직하게는 약 90 % 이상, 보다 바람직하게는 약 95 % 이상, 약 97 % 이상, 약 98 % 이상, 약 99 % 이상의 % 동일성을 나타내는 변이체이다. 이러한 변이체에는, 예를 들면 인간과 다른 포유 동물종의 호모로그, 인간의 다형성 변이나 스플라이스 변이에 기초하는 변이체 등의 천연 변이체가 포함된다.

<314> 본 발명에서의 상기 폴리펩티드 또는 변이체의 단편은 상기 폴리펩티드의 아미노산 서열의 적어도 5개, 적어도 7개, 적어도 10개, 적어도 15개, 바람직하게는 적어도 20개, 적어도 25개, 보다 바람직하게는 적어도 30개, 적어도 40개, 적어도 50개의 연속하는 아미노산 잔기로 이루어지고, 하나 또는 다수의 에피토프를 유지한다. 이러한 단편은 본 발명의 항체 또는 그의 단편과 면역 특이적으로 결합할 수 있는 것이다. 상기 폴리펩티드는 생체 내에 존재하는 프로테아제나 펩티다제 등의 효소에 의해서 절단되어 단편화되어 존재하는 것도 예상된다.

<315> 이와 같이 하여 얻어진 폴리펩티드를 인식하는 항체는 항체의 항원 결합 부위를 통해 상기 폴리펩티드에 특이적으로 결합할 수 있다. 구체적으로는, 서열 101 내지 197의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 또는 그의 단편, 그의 변이체폴리펩티드 또는 융합 폴리펩티드 등을 각각에 면역 반응성인 항체를 생산하기 위한 면역원으로서 사용하는 것이 가능하다.

<316> 보다 구체적으로는, 폴리펩티드, 단편, 변이체, 융합 폴리펩티드 등은 항체 형성을 인출하는 항원 결정기 또는 에피토프를 포함하지만, 이들 항원 결정기 또는 에피토프는 직쇄일 수도 있고, 보다 고차 구조(단속적)일 수도 있다. 또한, 상기항원 결정기 또는 에피토프는 해당 기술 분야에 알려지는 모든 에피토프 해석법, 예를 들면 파지 제시(phage display)법, 역면역유전학(reverse immunogenetics) 등에 의해서 동정할 수 있다.

<317> 본 발명의 폴리펩티드에 의해서 모든 양태의 항체가 유도된다. 상기 폴리펩티드의 전부 또는 일부 또는 에피토프가 단리되어 있으면, 관용적 기술을 이용하여 폴리클로날 항체 및 모노클로날 항체가 모두 제조 가능하다. 이를 위한 방법에는 예를 들면, 문헌[Kennet 등(감수), Monoclonal Antibodies, Hybridomas: A New Dimension in Biological Analyses, Ple num Press, New York, 1980]에 개시된 방법이 있다.

<318> 폴리클로날 항체는, 조류(예를 들면, 닭 등), 포유 동물(예를 들면, 토끼, 염소, 말, 양, 쥐 등) 등의 동물에게 본 발명에 따른 폴리펩티드를 면역함으로써 제조할 수 있다. 목적으로 하는 항체는 면역된 동물의 혈액으로부터 황산암모늄 분획, 이온 교환 크로마와 그래피, 친화도-크로마토그래피 등의 수법을 적절하게 조합하여 정제할 수 있다.

<319> 모노클로날 항체는 각 폴리펩티드에 특이적인 모노클로날 항체를 생산하는 하이브리도마 세포주를 관용 기술에 의해서 마우스에서 생산하는 것을 포함하는 수법에 의해서 얻을 수 있다. 이러한 하이브리도마 세포주를 생산하기 위한 한가지 방법은 동물을 본 발명의 효소 폴리펩티드로 면역하고, 면역된 동물로부터 비장 세포를 채취하고, 상기 비장 세포를 골수종 세포주에 융합시키고, 그에 따라 하이브리도마 세포를 생성하고, 그리고 이 효소에 결합하는 모노클로날 항체를 생산하는 하이브리도마 세포주를 동정하는 것을 포함한다. 모노클로날 항체는 관용 기술에 의해서 회수 가능하다.

<320> 본 발명의 항체로는 본 발명의 표적 폴리펩티드 또는 그의 단편과 특이적으로 결합하는 것이면 특별히 한정되지 않으며, 모노클로날 항체나 폴리클로날 항체도 사용할 수 있지만, 모노클로날 항체를 사용하는 것이 바람직하다. 별도의 항체에는 재조합 항체, 합성 효소, 다중 특이적 항체(예를 들면 이중 특이적 항체), 단일쇄 항체, 항체 단편 등이 포함된다. 그러한 항체의 예는, Fab, $F(ab')_2$, scFv, Fv, dsFv 등이다. 또한, 본 발명의 항체의 글로블린 타입은 상기 특징을 갖는 한 특별히 한정되는 것은 아니고, IgG, IgM, IgA, IgE, IgD 중 어느 하나일 수도 있다.

<321> <모노클로날 항체의 제조>

<322> (1) 면역 및 항체 생산 세포의 채취

<323> 표적 폴리펩티드를 포함하는 면역원을 포유 동물, 예를 들면 래트, 마우스(예를 들면 근교계 마우스의 Balb/c), 토끼 등에 투여한다. 면역원의 1회의 투여량은 면역 동물의 종류, 투여 경로 등에 의해 적절하게 결정되는 것이지만, 동물 1 마리당 약 50 내지 200 ㎍일 수 있다. 면역은 주로 피하, 복강 내에 면역원을 주입함으로써 행해진다. 또한, 면역의 간격은 특별히 한정되지 않으며, 첫회 면역 후, 수일에서 수주간 간격으로, 바람직하게는 1 내지 4주간 간격으로 2 내지 10회, 바람직하게는 3 내지 4회 추가 면역을 행한다. 첫회 면역 후, 면역 동물의 혈청 중 항체가의 측정을 ELISA(Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay; 효소 결합 면역 흡착 측정)법 등에 의해 반복하여 행하고, 항체가가 평탄역에 도달했을 때는, 면역원을 정맥 내 또는 복강 내에 주사하여, 최종 면역으로 한다. 그리고 최종 면역 일로부터 2 내지 5일 후, 바람직하게는 3일 후에, 항체 생산 세포를 채취한다. 항체 생산 세포로는 비장 세포, 림프절 세포, 말초혈 세포 등을 들 수 있지만, 비장 세포 또는 국소 림프절 세포가 바람직하다.

<324> (2) 세포 융합

<325> 각 표적 폴리펩티드에 특이적인 모노클로날 항체를 생산하는 하이브리도마 세포주를 제조한다. 이러한 하이브리도마는 관용적 기술에 의해서 생산하고, 동정하는 것이 가능하다. 이러한 하이브리도마 세포주를 생산하기 위한 한가지 방법은 동물을 본 발명의 단백질로 면역하고, 면역된 동물로부터 비장 세포를 채취하여, 상기 비장 세포를 골수종 세포주에 융합시키고, 그에 따라 하이브리도마 세포를 생성하고, 그리고 이 효소에 결합하는 모노클로날 항체를 생산하는 하이브리도마 세포주를 동정하는 것을 포함한다. 항체 생산 세포와 융합시키는 골수종 세포주로는 마우스 등의 동물의 일반적으로 입수 가능한 주화 세포를 사용할 수 있다. 사용하는 세포주로는 약제 선택성을 갖고, 미융합의 상태로는 HAT 선택 배지화(히포크산틴, 아미노푸테린, 티민을 포함함)에서 생존할 수 없고, 항체 생산 세포와 융합한 상태에서만 생존할 수 있는 성질을 갖는 것이 바람직하다. 또한 주화 세포는 면역 동물과 동종계의 동물에게 유래하는 것이 바람직하다. 골수종 세포주의 구체예로는 BALB/c 마우스 유래의 히포크산틴·구아닌·포스포리보실·전이라제(HGPRT) 결손 세포주인 P3X63-Ag. 8주(ATCC TIB9) 등을 들 수 있다.

<326> 이어서, 상기 골수종 세포주와 항체 생산 세포를 세포 융합시킨다. 세포 융합은 혈청을 포함하지 않는 DMEM, RPMI-1640 배지 등의 동물 세포 배양용 배지 중에서 항체 생산 세포와 골수종 세포주를 약 1:1 내지 20:1의 비율로 혼합하고, 세포 융합 촉진제의 존재하에서 융합 반응을 행한다. 세포 융합 촉진제로서 평균 분자량 1500 내지 4000 달톤의 폴리에틸렌글리콜 등을 약 10 내지 80 %의 농도로 사용할 수 있다. 또한 경우에 따라서는 융합 효율을 높이기 위해서, 디메틸술폭시드 등의 보조제를 병용할 수도 있다. 또한, 전기 자극(예를 들면 전기 천공)을 이용한 시판되고 있는 세포 융합 장치를 이용하여 항체 생산 세포와 골수종 세포주를 융합시킬 수도 있다.

<327> (3) 하이브리도마의 선별 및 클로닝

<328> 세포 융합 처리 후 세포로부터 목적으로 하는 하이브리도마를 선별한다. 그 방법으로서 세포 현탁액을, 예를 들면 소태아 혈청 함유 RPMI-1640 배지 등으로 적당히 희석한 후, 마이크로타이터 플레이트 상에 200만개/웰 정도 감고, 각 웰에 선택 배지를 첨가하고, 이후 적당히 선택 배지를 교환하여 배양을 행한다. 배양 온도는 20 내지 40 ℃, 바람직하게는 약 37 ℃이다. 골수종 세포가 HGPRT 결손주 또는 티미딘키나제 결손주인 경우에는 히포크산틴·아미노프테린·티미딘을 포함하는 선택 배지(HAT 배지)를 이용함으로써, 항체 생산능을 갖는 세포와 골수종 세포주의 하이브리도마만을 선택적으로 배양하고, 증식시킬 수 있다. 그 결과, 선택 배지에서 배양 개시 후, 약 14일 전후에서 생육되는 세포를 하이브리도마로서 얻을 수 있다.

<329> 이어서, 증식된 하이브리도마의 배양 상청 중에, 목적으로 하는 항체의 존재 여부를 스크리닝한다. 하이브리도마의 스크리닝은 통상의 방법에 따르면 되고, 특별히 한정되지 않는다. 예를 들면, 하이브리도마로서 생육한 웰에 포함되는 배양 상청의 일부를 채취하고, 효소 면역 측정법(EIA: Enzyme Immuno Assay 및 ELISA), 방사 면역 측정법(RIA: Radio Immuno Assay) 등에 의해서 행할 수 있다. 융합 세포의 클로닝은 한계 희석법 등에 의해 행하고, 최종적으로 모노클로날 항체 생산 세포인 하이브리도마를 수립한다. 본 발명의 하이브리도마는 후술하는 바와 같이 RPMI-1640, DMEM 등의 기본 배지 중에서의 배양에서 안정적이고, 표적 폴리펩티드와 특이적으로 반응하는 모노클로날 항체를 생산, 분비하는 것이다.

<330> (4) 항체의 회수

<331> 모노클로날 항체는 관용적 기술에 의해서 회수 가능하다. 즉 수립한 하이브리도마로부터 모노클로날 항체를 채취하는 방법으로서, 통상의 세포 배양법 또는 복수개 형성법 등을 채용할 수 있다. 세포 배양법에서는, 하이브

리도마를 10 % 소태아 혈청 함유 RPMI-1640 배지, MEM 배지 또는 무혈청 배지 등의 동물 세포 배양 배지 중에서, 통상의 배양 조건(예를 들면 37 ℃, 5 % CO_2 농도)으로 2 내지 10일간 배양하고, 그 배양 상청으로부터 항체를 취득한다. 복수개 형성법의 경우는 골수종 세포 유래의 포유 동물과 동종계 동물의 복강 내에 하이브리도마를 약 1000만개 투여하고, 하이브리도마를 대량으로 증식시킨다. 그리고 1 내지 2주간 후에 복수 또는 혈청을 채취한다.

<332> 상기 항체의 채취 방법에서 항체의 정제가 필요해지는 경우는 황산암모늄 염석법, 이온 교환 크로마토그래피, 친화도 크로마토그래피, 겔 여과 크로마토그래피 등의 공지된 방법을 적당히 선택하거나, 또는 이들을 조합함으로써, 정제된 모노클로날 항체를 얻을 수 있다.

<333> <폴리클로날 항체의 제조>

<334> 폴리클로날 항체를 제조하는 경우는 상기와 마찬가지로 토끼 등의 동물을 면역하고, 최종 면역일부터 6 내지 60일 후에 효소 면역 측정법(EIA 및 ELISA), 방사 면역 측정법(RIA) 등으로 항체가를 측정하고, 최대 항체가를 나타낸 날에 채혈하여 항혈청을 얻는다. 그 후에는 항혈청 중 폴리클로날 항체의 반응성을 ELISA법 등으로 측정한다.

<335> <화학 수식 유도체>

<336> 본 발명의 항체 또는 그의 단편은 화학 수식된 유도체일 수도 있다. 예를 들면, 효소, 형광단, 방사성 동위원소 등의 라벨에 의한 표식화 유도체, 또는 아세틸화, 아실화, 알킬화, 인산화, 황산화, 글리코실화 유도체, 등의 화학 수식 유도체를 들 수 있다.

<337> 표지 물질로는, 효소 면역 측정법의 경우에는 퍼옥시다제(POD), 알칼리포스파타제, β-갈락토시다제, 우레아제, 카탈라제, 글루코스옥시다제, 락트산 탈수소 효소, 아밀라제 또는 비오틴-아비딘 복합체 등의 효소를, 형광 면역 측정법의 경우에는 플루오레세인이소티오시아네이트, 테트라메틸로다민이소티오시아네이트, 치환 로다민이소티오시아네이트, 디클로로트리아진이소티오시아네이트, 알렉사(Alexa) 또는 알렉사플루오로(AlexaFluoro) 등의 형광성 물질 또는 형광단을, 그리고 방사 면역 측정법의 경우에는 트리티움, 요오드(^{131}I, ^{125}I, ^{123}I, ^{121}I), 인(^{32}P), 황(^{35}S), 금속류(예를 들면 ^{68}Ga, ^{67}Ga, ^{68}Ge, ^{54}Mn, ^{99}Mo, ^{99}Tc, ^{133}Xe 등) 등의 방사성 동위원소를 사용할 수 있다. 또한, 발광 면역 측정법은 NADH-, FMNH2-, 루시퍼라제계, 루미놀-과산화수소-POD계, 아크리디늄에스테르계 또는 디옥세탄 화합물계 등의 발광성 분자, 발광 물질, 생물 발광 물질을 사용할 수 있다.

<338> 또한, 필요에 따라서 아비딘-비오틴계 또는 스트렙토아비딘-비오틴계를 이용하는 것도 가능하고, 이 경우 본 발명의 항체 또는 그의 단편에 예를 들면 비오틴을 결합할 수도 있다. 표지 물질과 항체와의 결합법은 효소 면역 측정법의 경우에는 글루타르알데히드법, 말레이미드법, 피리딜디술피드법 또는 과요오드산법 등의 공지된 방법을, 방사 면역 측정법의 경우에는 클로라민T법, 볼턴헌터법 등의 공지된 방법을 사용할 수 있다.

<339> 4. 신장암 진단용 및/또는 신장암 예후 예측 또는 전이 예측용 키트

<340> 4.1. 핵산 키트

<341> 본 발명은 또한 상기 2절의 I군에 기재되는 폴리뉴클레오티드, 그의 변이체 및/또는 그의 단편의 하나 또는 다수를 포함하는 신장암의 존재 또는 신장암의 전이 또는 예후 예측을 시험관 내에서 검출, 판정 또는 예측하기 위한 키트를 제공한다.

<342> 본 발명의 키트에는 이하에 기재하는 바와 같은 I군으로부터의 핵산 프로브를 함유시킬 수 있다. 이들 프로브의 각각은 단독으로 또는 조합하여 적당한 용기에 수납될 수 있다.

<343> 즉, 본 발명의 키트는 서열 1 내지 10, 12 내지 20, 22 내지 47로 표시되는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드, 또는 이들의 폴리뉴클레오티드의 단편을 하나 이상을 포함할 수 있다.

<344> 본 발명의 키트에는 또한 서열 11, 21, 48 내지 50으로 표시되는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드, 또는 이들의 폴리뉴클레오티드의 단편을 1개 이상 포함할 수 있다.

<345> 본 발명의 키트에 포함할 수 있는 폴리뉴클레오티드 단편은, 예를 들면 하기의 (1) 내지 (5)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 DNA이다:

<346> (1) 서열 1 내지 10, 11, 12 내지 20, 21, 22 내지 47, 48 내지 50으로 표시되는 염기 서열 또는 그의 상보적 서열에서 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 DNA.

<347> (2) 서열 1 내지 10, 11, 12 내지 20, 21, 22 내지 47, 48 내지 50으로 표시되는 염기 서열 또는 그의 상보적 서열에서 60 이상의 연속한 염기를 포함하는 DNA.

<348> (3) 서열 1 내지 10, 11, 12 내지 20, 21, 22 내지 47, 48 내지 50으로 표시되는 염기 서열 또는 그의 상보적 서열에서 각각 서열 51 내지 60, 61, 62 내지 70, 71, 72 내지 97, 98 내지 100으로 표시되는 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하고, 또한 60 이상의 연속한 염기를 포함하는 DNA.

<349> (4) 서열 51 내지 60, 61, 62 내지 70, 71, 72 내지 97, 98 내지 100으로 표시되는 염기 서열로 이루어지는 DNA.

<350> (5) 서열 51 내지 60, 61, 62 내지 70, 71, 72 내지 97, 98 내지 100으로 표시되는 염기 서열에 상보적인 염기 서열을 포함하는 DNA.

<351> 바람직한 실시 형태로는, 상기 폴리뉴클레오티드가 서열 1 내지 10, 12 내지 20, 22 내지 47 중 어느 하나로 표시되는 염기 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그의 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드, 또는 이들의 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 단편이다.

<352> 별도의 바람직한 실시 형태로는, 본 발명의 키트는 상기한 폴리뉴클레오티드에 추가로, 서열 11, 21, 48 내지 50으로 표시되는 염기 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 그의 상보적 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드, 또는 이들의 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 단편을 더욱 포함할 수 있다.

<353> 바람직한 실시 형태로는, 상기 단편은 15 이상, 바람직하게는 60 이상의 연속한 염기를 포함하는 폴리뉴클레오티드일 수 있다.

<354> 별도의 바람직한 실시 형태로는, 상기 단편이 서열 1 내지 10, 11, 12 내지 20, 21, 22 내지 47, 48 내지 50 중 어느 하나로 표시되는 염기 서열에서, 각각 서열 51 내지 60, 61, 62 내지 70, 71, 72 내지 97, 98 내지 100 중 어느 하나로 표시되는 염기 서열을 포함하고, 또한 60 이상의 연속한 염기를 포함하는 폴리뉴클레오티드, 또는 상기 폴리뉴클레오티드의 서열에 상보적인 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드이다.

<355> 별도의 바람직한 실시 형태로는, 상기 단편이 서열 51 내지 60, 61, 62 내지 70, 71, 72 내지 97, 98 내지 100 중 어느 하나로 표시되는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드이다.

<356> 별도의 바람직한 실시 형태로는, 상기 단편이 서열 51 내지 60, 61, 62 내지 70, 71, 72 내지 97, 98 내지 100 중 어느 하나로 표시되는 염기 서열에 상보적인 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드이다.

<357> 별도의 바람직한 실시 형태로는, 상기 단편이 서열 51 내지 60, 61, 62 내지 70, 71, 72 내지 97, 98 내지 100 중 어느 하나로 표시되는 염기 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드이다.

<358> 상기한 조합의 구체예는, 서열 1 및 2의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 3의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 4의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 5의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 6의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 7의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 8의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 9의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 10의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오

티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 또는 그의 단편, 서열 1 내지 11의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 12의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 13의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 14의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 15의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 16의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 17의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 18의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 19의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 20의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 21의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 22의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 23의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 24의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 25의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 26의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 27의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 28의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 29의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 30의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 31의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 32의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 33의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 34의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 35의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 36의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 37의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 38의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 39의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 40의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 41의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 42의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 43의 염

기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 44의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 45의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 46의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 47의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 48의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 49의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편, 서열 1 내지 50의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 이들의 폴리뉴클레오티드와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편이다.

<359> 별도의 보다 바람직한 실시 형태에 따르면, 본 발명의 키트는 서열 51 내지 97, 98 내지 100으로 표시되는 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드의 2 이상 내지 전부를 포함할 수 있다.

<360> 별도의 조합의 구체예는 서열 1 내지 19, 48의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는(또는 이루어지는) 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편이다.

<361> 또 다른 조합의 구체예는, 서열 20 내지 47, 49 및 50의 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는(또는 이루어지는) 폴리뉴클레오티드 및/또는 그의 단편이다.

<362> 본 발명에서 상기한 폴리뉴클레오티드의 단편의 크기는 각 폴리뉴클레오티드의 염기 서열에서, 예를 들면 연속하는 15 내지 서열의 전체 염기수, 15 내지 5000 염기, 15 내지 4500 염기, 15 내지 4000 염기, 15 내지 3500 염기, 15 내지 3000 염기, 15 내지 2500 염기, 15 내지 2000 염기, 15 내지 1500 염기, 15 내지 1000 염기, 15 내지 900 염기, 15 내지 800 염기, 15 내지 700 염기, 15 내지 600 염기, 15 내지 500 염기, 15 내지 400 염기, 15 내지 300 염기, 15 내지 250 염기, 15 내지 200 염기, 15 내지 150 염기, 15 내지 140 염기, 15 내지 130 염기, 15 내지 120 염기, 15 내지 110 염기, 15 내지 100 염기, 15 내지 90 염기, 15 내지 80 염기, 15 내지 70 염기, 15 내지 60 염기, 15 내지 50 염기, 15 내지 40 염기, 15 내지 30 염기 또는 15 내지 25 염기; 25 내지 서열의 전체 염기수, 25 내지 1000 염기, 25 내지 900 염기, 25 내지 800 염기, 25 내지 700 염기, 25 내지 600 염기, 25 내지 500 염기, 25 내지 400 염기, 25 내지 300 염기, 25 내지 250 염기, 25 내지 200 염기, 25 내지 150 염기, 25 내지 140 염기, 25 내지 130 염기, 25 내지 120 염기, 25 내지 110 염기, 25 내지 100 염기, 25 내지 90 염기, 25 내지 80 염기, 25 내지 70 염기, 25 내지 60 염기, 25 내지 50 염기 또는 25 내지 40 염기; 50 내지 서열의 전체 염기수, 50 내지 1000 염기, 50 내지 900 염기, 50 내지 800 염기, 50 내지 700 염기, 50 내지 600 염기, 50 내지 500 염기, 50 내지 400 염기, 50 내지 300 염기, 50 내지 250 염기, 50 내지 200 염기, 50 내지 150 염기, 50 내지 140 염기, 50 내지 130 염기, 50 내지 120 염기, 50 내지 110 염기, 50 내지 100 염기, 50 내지 90 염기, 50 내지 80 염기, 50 내지 70 염기 또는 50 내지 60 염기; 60 내지 서열의 전체 염기수, 60 내지 1000 염기, 60 내지 900 염기, 60 내지 800 염기, 60 내지 700 염기, 60 내지 600 염기, 60 내지 500 염기, 60 내지 400 염기, 60 내지 300 염기, 60 내지 250 염기, 60 내지 200 염기, 60 내지 150 염기, 60 내지 140 염기, 60 내지 130 염기, 60 내지 120 염기, 60 내지 110 염기, 60 내지 100 염기, 60 내지 90 염기, 60 내지 80 염기 또는 60 내지 70 염기 등의 범위의 염기수이다.

<363> 본 발명의 키트를 구성하는 상기한 조합은 어디까지나 예시이고, 다른 여러가지 가능한 조합이 모두 본 발명에 포함된다.

<364> 본 발명의 키트에는 상술한 본 발명에서의 폴리뉴클레오티드, 그의 변이체 또는 그의 단편에 추가로, 신장암의 검출 또는 신장암의 전이 예측 또는 예후 예측을 가능하게 하는 이미 알려진 또는 장래 발견될 폴리뉴클레오티드도 포함시킬 수 있다.

<365> 4.2. 항체 키트

<366> 본 발명은 또한, 상기 2절의 II군에 기재되는 항체, 그의 단편 또는 그의 화학 수식 유도체, 상기 3.2절에 기재되는 항체, 그의 단편 또는 그의 화학 수식 유도체 중 하나 또는 다수를 포함하는 신장암의 존재 또는 신장암의 전이 또는 예후 예측을 시험관 내에서 검출, 판정 또는 예측하기 위한 키트를 제공한다.

<367> 본 발명의 키트에는, 이하에 기재하는 바와 같은 II군 (f), (g) 및 (h)로부터의 항체, 그의 단편 또는 그의 화학 수식 유도체 프로브를 함유시킬 수 있다. 이들 프로브의 각각은 단독으로 또는 조합하여 적당한 용기에 수납될 수 있다.

<368> 프로브의 조합의 예는 이하와 같다.

<369> 제1 예는, 신장암 예후 예측용 또는 신장암 전이 마커로서의 PABPN1, PINK1, TFF2, EIF3S9, MAX, MLL4, CACNB2, ZMYND11, BAT2, NRBP, MCM3AP, COL4A1, MKNK1, BBC3, FLJ10359, DPT, C10orf76, DIA1, PBK, PRKD2, KRT19, FLJ23436, NPHS2, C3orf14, AGTR2, HTR1F, KIF3B, DCN, STK22C, DKFZp566C0424, CNR1, HOMER3, GPR2, FLJ12442, XLKD1, CASKIN2, COL5A2, BRD3, ATP6V0A4, PRODH2, EPHB2, LYAR, COX6B, PRH1, LAPTM5, RPS6KA4, GCC2, FGF2, MMP14 및 ERBB2 유전자에 의해서 코딩되는 폴리펩티드, 이들의 동족체, 또는 이들의 변이체 또는 유도체를 검출하기 위해서 이들 폴리펩티드, 그의 변이체 또는 그의 단편에 대한 항체를 하나 또는 다수, 바람직하게는 2 이상 조합하여 포함한다.

<370> 구체적으로는 키트에 포함되는 프로브는 서열 101 내지 110, 112 내지 120, 122 내지 147로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드, 이들의 변이체, 또는 이들의 단편 중 하나 이상과 특이적으로 결합하는 하나 또는 다수의 항체, 그의 단편, 또는 이들의 화학 수식 유도체이다.

<371> 이 키트에는 또한 서열 111, 121, 148 내지 150으로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드에 대한 항체, 그의 단편 또는 이들의 화학 수식 유도체를 포함할 수 있다. 병용에 의해 전이의 예측 또는 수술 후 예후의 예측을 위한 정밀도를 높일 수 있다.

<372> 제2 예는, 신장암 마커로서의 상기 II군 (g), (h) 각각에 기재되는 서열 151, 153, 155 내지 160, 서열 161 내지 190으로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드에 대한 하나 또는 다수의 항체, 그의 단편, 또는 이들의 화학 수식 유도체이다.

<373> 이 키트에는 또한 서열 152, 154, 191, 192 내지 197로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드에 대한 항체, 그의 단편 또는 이들의 화학 수식 유도체를 포함할 수 있다. 병용에 의해 신장암 검출을 위한 정밀도를 높일 수 있다.

<374> 본 발명의 키트에 포함되는 항체는 개별적으로 또는 혼합물의 형태로 존재하거나, 또는 고상 담체에 결합되어 있거나 또는 유리의 형태일 수도 있다. 또한 본 발명의 키트는 표지 이차 항체, 담체, 세정 버퍼, 시료 희석액, 효소 기질, 반응 정지액, 정제된 표준 물질로서의 마커(표적) 폴리펩티드, 사용 설명서 등을 포함할 수 있다.

<375> 5. DNA 칩

<376> 본 발명은 추가로 상기한 3절 및 4절에 기재되는 바와 같은 본 발명의 조성물 및/또는 키트에 포함되는 것과 동일한 폴리뉴클레오티드, 그의 변이체, 그의 단편을 단독으로 또는 조합하여, 바람직하게는 조합하여 신장암의 검출 또는 신장암의 예후 예측 또는 전이 예측을 위한 DNA 칩을 제공한다.

<377> DNA 칩의 기판으로는 DNA를 고상화할 수 있는 것이면 특별히 제한은 없고, 슬라이드 유리, 실리콘제 칩, 중합체제 칩 및 나일론 멤브레인 등을 예시할 수 있다. 또한 이들 기판에는 폴리 L 리신코팅이나 아미노기, 카르복실기 등의 관능기 도입 등의 표면 처리가 되어 있을 수도 있다.

<378> 또한 고상화법에 대해서는 일반적으로 이용되는 방법이면 특별히 제한은 없고, 스퍼터 또는 어레이어라 불리는 고밀도 분주기를 이용하여 DNA를 스폿하는 방법이나, 노즐보다 미소한 액적을 압전 소자 등에 의해 분사하는 장치(잉크젯)를 이용하여 DNA를 기판에 분무하는 방법, 또는 기판 상에서 차례로 뉴클레오티드 합성을 행하는 방법을 예시할 수 있다. 고밀도 분주기를 이용하는 경우에는, 예를 들면 다수개의 웰을 갖는 플레이트의 각각의 웰에 다른 유전자 용액을 넣고, 이 용액을 핀(바늘)으로 들어 올려 기판 상에 순서대로 스폿하는 것에 의한다. 잉크젯법에서는 노즐로부터 유전자를 분사하고, 기판 상에 고속도로 유전자를 정렬 배치하는 것에 의한다. 기판 상에서의 DNA 합성은 기판 상에 결합한 염기를 광에 의해서 이탈하는 관능기로 보호하고, 마스크를 이용함으로써 특정 부위의 염기에만 광을 조사하여 관능기를 이탈시킨다. 그 후, 염기를 반응액에 첨가하여, 기판 상의 염기와 커플링시키는 공정을 반복함으로써 행해진다.

<379> 고상화될 수 있는 폴리뉴클레오티드는 상술한 본 발명의 모든 폴리뉴클레오티드이다.

<380> 예를 들면, 이러한 폴리뉴클레오티드는 이하의 하나 또는 다수의 폴리뉴클레오티드 또는 그의 단편을 포함할 수

있다.

<381> (1) 서열 1 내지 50으로 표시되는 염기 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드군, 이들의 변이체, 또는 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 이들의 단편.

<382> (2) 서열 1 내지 50으로 표시되는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드군.

<383> (3) 서열 1 내지 10, 12 내지 20, 22 내지 47로 표시되는 염기 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드군, 이들의 변이체, 아직은 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 이들의 단편.

<384> (4) 서열 1 내지 10, 12 내지 20, 22 내지 47로 표시되는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드군, 이들의 변이체, 또는 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 이들의 단편.

<385> (5) 서열 1 내지 10, 12 내지 20, 22 내지 47로 표시되는 염기 서열에 상보적인 염기 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드군, 이들의 변이체, 또는 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 이들의 단편.

<386> (6) 서열 1 내지 10, 12 내지 20, 22 내지 47로 표시되는 염기 서열에 상보적인 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드군.

<387> (7) 서열 1 내지 10, 12 내지 20, 22 내지 47로 표시되는 염기 서열의 각각과 상보적인 염기 서열로 이루어지는 DNA와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드군, 또는 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 이들의 단편.

<388> (8) 서열 1 내지 10, 12 내지 20, 22 내지 47로 표시되는 염기 서열의 각각으로 이루어지는 DNA와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드군, 또는 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 이들의 단편.

<389> (9) 서열 11, 21, 48 내지 50으로 표시되는 염기 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드군, 이들의 변이체, 또는 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 이들의 단편.

<390> (10) 서열 11, 21, 48 내지 50으로 표시되는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드군, 이들의 변이체, 또는 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 이들의 단편.

<391> (11) 서열 11, 21, 48 내지 50으로 표시되는 염기 서열에 상보적인 염기 서열로 이루어지는 폴리뉴클레오티드군, 이들의 변이체, 또는 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 이들의 단편.

<392> (12) 서열 11, 21, 48 내지 50으로 표시되는 염기 서열에 상보적인 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드군.

<393> (13) 서열 11, 21, 48 내지 50으로 표시되는 염기 서열의 각각과 상보적인 염기 서열로 이루어지는 DNA와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드군, 또는 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 이들의 단편.

<394> (14) 서열 11, 21, 48 내지 50으로 표시되는 염기 서열의 각각으로 이루어지는 DNA와 엄격한 조건으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드군, 또는 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 이들의 단편.

<395> (15) 서열 1 내지 10, 12 내지 20, 22 내지 47로 표시되는 염기 서열 또는 그의 상보적 서열의 각각에서 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 폴리뉴클레오티드.

<396> (16) 서열 1 내지 10, 12 내지 20, 22 내지 47로 표시되는 염기 서열 또는 그의 상보적 서열의 각각에서 60 이상의 연속한 염기를 포함하는 폴리뉴클레오티드.

<397> (17) 서열 11, 21, 48 내지 50으로 표시되는 염기 서열 또는 그의 상보적 서열의 각각에서 15 이상의 연속한 염기를 포함하는 폴리뉴클레오티드.

<398> (18) 서열 11, 21, 48 내지 50으로 표시되는 염기 서열 또는 그의 상보적 서열의 각각에서 60 이상의 연속한 염기를 포함하는 폴리뉴클레오티드.

<399> (19) 서열 1 내지 10, 12 내지 20, 22 내지 47로 표시되는 염기 서열에서, 각각 서열 51 내지 60, 62 내지 70, 72 내지 97로 표시되는 염기 서열을 포함하고, 또한 60 이상의 연속한 염기를 포함하는 폴리뉴클레오티드.

<400> (20) 서열 1 내지 10, 12 내지 20, 22 내지 47로 표시되는 염기 서열에 상보적인 서열에서 각각 서열 51 내지 60, 62 내지 70, 72 내지 97로 표시되는 염기 서열에 상보적인 서열을 포함하고, 또한 60 이상의 연속한 염기를 포함하는 폴리뉴클레오티드.

<401> (21) 서열 11, 21, 48 내지 50으로 표시되는 염기 서열에서, 각각 서열 61, 71, 98 내지 100으로 표시되는 염기 서열을 포함하고, 또한 60 이상의 연속한 염기를 포함하는 폴리뉴클레오티드.

<402> (22) 서열 11, 21, 48 내지 50으로 표시되는 염기 서열에 상보적인 서열에서 각각 서열 61, 71, 98 내지 100으로 표시되는 염기 서열에 상보적인 서열을 포함하고, 또한 60 이상의 연속한 염기를 포함하는 폴리뉴클레오티드.

<403> 바람직한 실시 형태에 따르면, 본 발명의 키트는 서열 51 내지 60, 61, 62 내지 70, 71, 72 내지 97, 98 내지 100으로 표시되는 염기 서열 또는 그의 상보적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드의 2 이상 내지 전부를 포함할 수 있다.

<404> 본 발명에서 고상화되는 폴리뉴클레오티드는 게놈 DNA, cDNA, RNA, 합성 DNA, 합성 RNA 중 어느 것일 수도 있고, 1개쇄이거나 또는 2개쇄일 수도 있다.

<405> 표적 유전자, RNA 또는 cDNA의 발현 수준을 검출, 측정할 수 있는 DNA 칩의 예로는, 아피메트릭스(Affymetrix)사의 진칩 인간 게놈(GeneChip Human Genome) U133 플러스(Plus) 2.0 어레이(Array), 아질런트(Agilent)사의 전체 인간 게놈 올리고 마이크로어레이(Whole human genome oligo microarray), 다까라 바이오사의 인텔리진(IntelliGene)(등록상표) HS 인간 발현(Human Expression) CHIP, 요철 구조를 갖는 폴리메틸메타크릴레이트제 DNA 칩 기판(일본 특허 공개 제2004-264289) 등을 들 수 있다.

<406> DNA 마이크로 어레이의 제조에 대해서, 예를 들면 미리 제조한 프로브를 고상 표면에 고정화하는 방법을 사용할 수 있다. 미리 제조한 폴리뉴클레오티드프로브를 고상 표면에 고정화하는 방법에서는, 관능기를 도입한 폴리뉴클레오티드를 합성하고, 표면 처리한 고상 담체 표면에 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드를 점착하고, 공유 결합시킨다(예를 들면, 문헌[J. B. Lamture 외, Nucleic. Acids. Research, 1994년, 제22권, p.2121-2125], 문헌[Z. Guo 외, Nucleic. Acids. Research, 1994년, 제22권, p.5456-5465]). 폴리뉴클레오티드는 일반적으로는 표면 처리한 고상 담체에 스페이서나 크로스 링커를 통해 공유 결합된다. 유리(glass) 표면에 폴리아크릴아미드겔의 미소편을 정렬시키고, 거기에 합성 폴리뉴클레오티드를 공유 결합시키는 방법도 알려져 있다(G. Yershov 외, Proceedings of the National Academic Sciences U.S.A., 1996년, 제94권, p.4913). 또한, 실리카 마이크로 어레이 상에 미소 전극의 어레이를 제조하고, 전극 상에는 스트렙토아비딘을 포함하는 아가로스의 침투층을 설치하여 반응 부위로 하고, 이 부위를 플러스로 하전시킴으로써 비오틴화 폴리크레오티드를 고정하고, 부위의 하전을 제어함으로써, 고속으로 엄밀한 혼성화를 가능하게 하는 방법도 알려져 있다(R. G. Sosnowski 등, Proceedings of the National Academic Sciences U.S.A., 1997년, 제94권, p.1119-1123).

<407> 6. 신장암의 존재의 검출·측정법 및/또는 신장암의 예후 또는 전이 예측법

<408> 본 발명은 본 발명의 조성물, 키트, DNA 칩, 또는 이들의 조합을 이용하여, 피험자 유래의 신장암 세포 생체 시료에서의 표적 핵산의 발현 수준을 예후 불량의 신장암 환자 모집단 유래의 신장암 세포에서의 표적 핵산의 발현 수준 및/또는 예후 양호의 환자 모집단 유래의 신장암 세포에서의 표적 핵산의 발현 수준과 비교함으로써 피험자의 예후 및/또는 신장암의 전이의 유무를 시험관 내에서 예측하는 방법이며, 상기 표적 핵산이 상기 조성물, 키트 또는 DNA 칩에 포함되는 폴리뉴클레오티드, 그의 변이체 또는 그의 단편에 의해서 검출 가능한 것이고, 또한 피험자 유래의 상기 표적 핵산의 발현 수준이 예후 양호의 신장암 환자 모집단의 발현 수준 및/또는 예후 불량의 환자 모집단의 발현 수준으로부터 변화가 인정되는 경우, 각각 피험자의 예후가 나쁘거나, 또는 피험자의 예후가 좋으면 결정하고/거나 신장암의 전이가 있거나, 또는 신장암의 전이가 없으면 결정하는 상기 방법을 제공한다.

<409> 본 발명은 또한 본 발명의 조성물, 키트 또는 DNA 칩의 피험자 유래의 검체 시료 중 전이가 예상되는 신장암 세포의 시험관 내 검출을 위한 사용을 제공한다.

<410> 본 발명의 상기 방법에서 조성물, 키트 또는 DNA 칩은 상술한 바와 같은 본 발명의 폴리뉴클레오티드, 그의 변이체 또는 그의 단편을 단독으로 또는 모든 가능한 조합으로 포함하는 것이 사용된다.

<411> 본 발명의 신장암 전이의 예측, 검출 또는 (유전자)진단 및/또는 신장암 환자 예후 예측에서 본 발명의 조성물, 키트 또는 DNA 칩에 포함되는 폴리뉴클레오티드, 그의 변이체 또는 그의 단편은 프라이머로서 또는 검출 프로브(탐색자)로서 사용할 수 있다. 프라이머로서 이용하는 경우에는, 통상 15 내지 50 염기, 바람직하게는 15 내지 30 염기, 보다 바람직하게는 18 내지 25 염기의 염기 길이를 갖는 것을 예시할 수 있다. 또한 검출 프로브로서 이용하는 경우에는, 예를 들면 15 염기 내지 전체 서열의 염기수, 바람직하게는 25 내지 1000 염기, 보다 바람

직하게는 25 내지 100 염기의 염기 길이를 갖는 것을 예시할 수 있지만, 이 범위로 한정되지 않는다.

<412> 본 발명의 조성물 또는 키트에 포함되는 폴리뉴클레오티드, 그의 변이체 또는 그의 단편은 노던 블로팅법, RT-PCR법, 계내 혼성화법, 서던 혼성화 등의 특정 유전자를 특이적으로 검출하는 공지된 방법에서, 정법에 따라서 프라이머 또는 프로브로서 이용할 수 있다. 측정 대상 시료로는 사용하는 검출 방법의 종류에 따라서 피험자의 신장 조직 또는 신장암 세포의 존재가 의심되는 생체 조직의 일부 또는 전부를 생검 등으로 채취하거나, 또는 수술에 의해서 적출한 생체 조직으로부터 회수한다. 또한 거기에서 통상법에 따라서 제조한 전체 RNA를 이용할 수도 있고, 또한 상기 RNA를 바탕으로 하여 제조되는 cDNA, 폴리 A(+)RNA를 포함하는 각종 폴리뉴클레오티드를 이용할 수도 있다.

<413> 또는 생체 조직에서의 본 발명의 유전자, RNA, cDNA 등의 핵산의 발현량은 DNA 칩(DNA 매크로어레이를 포함함)을 이용하여 검출 또는 정량할 수 있다. 이 경우, 본 발명의 조성물 또는 키트는 DNA 어레이의 프로브로서 사용할 수 있다(예를 들면, 아피메트릭스사의 인간 게놈 U133 플러스 2.0 어레이에서는 25 염기의 길이의 폴리뉴클레오티드프로브가 이용됨). 이러한 DNA 어레이를 생체 조직으로부터 채취한 RNA를 바탕으로 제조되는 표지 DNA 또는 RNA와 혼성화시키고, 상기 혼성화에 의해서 형성된 상기 프로브와 표지 DNA 또는 RNA와의 복합체를 상기 표지 DNA 또는 RNA의 표지를 지표로서 검출함으로써, 생체 조직 중에서의 본 발명에 의한 신장암 전이 및/또는 신장암 환자 예후 예측 관련 유전자의 발현의 유무, 또는 발현 수준(발현량)을 평가할 수 있다. 본 발명의 방법에서는, DNA 칩을 바람직하게 사용할 수 있지만, 이는 하나의 생체 시료에 대해서 동시에 복수개 유전자의 발현의 유무 또는 발현 수준의 평가가 가능하다.

<414> 본 발명의 조성물, 키트 또는 DNA 칩은 신장암 환자 예후 예측 및/또는 전이의 예측, 판정 또는 검출(이환의 유무나 이환의 정도의 진단)을 위해 유용하다. 구체적으로는, 상기 조성물, 키트 또는 DNA 칩을 사용한 신장암 환자 예후 예측 및/또는 전이 예측은 피험자의 신장암 세포의 존재하는 생체 조직에 대해서 상기 진단용 조성물로 검출되는 유전자의 발현 수준을 측정함으로써 행할 수 있다. 이 경우, 유전자 발현 수준에는 발현의 유무뿐만 아니라, 예후 양호의 환자 유래의 신장암 세포의 존재하는 생체 조직과 예후 불량의 환자 유래의 신장암 세포의 존재하는 생체 조직의 양자 모두 발현이 있는 경우에도, 양자 사이의 발현량을 비교했을 때의 차가 검정상 유의($p값<0.05$)한 경우가 포함된다. 예를 들면 PABPN1 유전자는 예후 불량의 환자 유래의 신장암으로 발현 유도/감소를 나타내기 때문에, 예후 불량의 피험자의 신장암 조직으로는 발현 증가/감소하고 있고, 상기 발현량과 정상 조직의 발현량과 비교하여 검정을 행했을 때에 그 차가 유의이면 피험자에 대해서 신장암의 전이가 의심되고, 또한 예후 불량으로 예측된다.

<415> 본 발명의 조성물, 키트 또는 DNA 칩을 이용한 신장암(세포)의 검출 방법은 피험자의 생체 조직의 일부 또는 전부를 생체 검사 등으로 채취하거나, 또는 수술에 의해서 적출한 생체 조직으로부터 회수하고, 거기에 포함되는 유전자를 본 발명의 폴리뉴클레오티드군으로부터 선택된 단수 또는 복수개의 폴리뉴클레오티드, 그의 변이체 또는 그의 단편을 이용하여 검출하고, 그 유전자 발현량을 측정함으로써, 신장암의 전이의 예측, 전이의 유무 또는 그 정도를 진단하는 것 및/또는 신장암 환자의 예후를 예측하는 것을 포함한다. 또한 본 발명의 신장암 전이의 예측 방법은, 예를 들면 신장암 환자에게서 상기 질환의 개선을 위해 치료약을 투여한 경우의 상기 질환의 개선의 유무 또는 그 정도를 검출, 판정 또는 진단할 수도 있다.

<416> 본 발명의 방법은, 예를 들면 이하의 (a), (b) 및 (c)의 공정:

<417> (a) 피험자 유래의 검체 시료를 본 발명의 조성물, 키트 또는 DNA 칩의 폴리뉴클레오티드와 접촉시키는 공정,

<418> (b) 생체 시료 중 표적 핵산의 발현 수준을 상기 폴리뉴클레오티드를 프로브로서 이용하여 측정하는 공정,

<419> (c) (b)의 결과를 바탕으로 신장암 환자의 예후를 예측하는 공정 및/또는 상기 검체 시료 중 전이가 예상된 신장암(세포)의 존재 또는 부재를 판정하는 공정을 포함할 수 있다.

<420> 본 발명 방법에서 이용되는 생체 시료로는 피험자의 생체 조직, 예를 들면 신장 조직 및 그 주변 조직, 신장암의 전이가 의심되는 조직 등으로부터 제조되는 시료를 들 수 있다. 구체적으로는 상기 조직으로부터 제조되는 RNA 함유 시료, 또는 그것으로부터 추가로 제조되는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 시료는 피험자의 생체 조직의 일부 또는 전부를 생체 검사 등으로 채취하거나, 또는 수술에 의해서 적출한 생체 조직으로부터 회수하고, 거기에서 통상법에 따라서 제조할 수 있다.

<421> 여기서 피험자란, 포유 동물, 예를 들면 비한정적으로 인간, 원숭이, 마우스, 래트 등을 가리키고, 바람직하게

는 인간이다.

<422> 본 발명의 방법은 측정 대상으로서 이용하는 생체 시료의 종류에 따라서 공정을 변경할 수 있다.

<423> 측정 대상물로서 RNA를 이용하는 경우, 신장암(세포)의 검출은, 예를 들면 하기의 공정 (a), (b) 및 (c):

<424> (a) 피험자의 생체 시료로부터 제조된 RNA 또는 그것으로부터 전사된 상보적 폴리뉴클레오티드(cDNA)를 본 발명의 조성물, 키트 또는 DNA 칩의 폴리뉴클레오티드와 결합시키는 공정,

<425> (b) 상기 폴리뉴클레오티드에 결합한 생체 시료 유래의 RNA 또는 상기 RNA에서 전사된 상보적 폴리뉴클레오티드를 상기 폴리뉴클레오티드를 프로브로서 이용하여 측정하는 공정,

<426> (c) 상기 (b)의 측정 결과에 기초하여 예후 불량의 환자 유래의 신장암(세포)의 존재 또는 부재를 판정하는 공정

<427> 을 포함할 수 있다.

<428> 본 발명에 의해서 전이가 있는 신장암(세포)을 검출, 판정 또는 진단하기 위해서, 예를 들면 여러 가지 혼성화법을 사용할 수 있다. 이러한 혼성화법에는, 예를 들면 노던 블로팅법, 서던 블로팅법, 정량 RT-PCR법, DNA 칩 해석법, 계내 혼성화법, 서던 혼성화법, 등을 사용할 수 있다.

<429> 노던 블로팅법을 이용하는 경우는, 본 발명의 진단용 조성물을 프로브로서 이용함으로써, RNA 중 각 유전자 발현의 유무나 그 발현 수준을 검출, 측정할 수 있다. 구체적으로는, 본 발명의 진단용 조성물(상보쇄)을 방사성 동위원소(^{32}P, ^{33}P, ^{35}S 등)나 형광 물질 등으로 표지하고, 그것을 통상법에 따라서 나일론 멤브레인 등에 전이한 피검자의 생체 조직 유래의 RNA와 혼성화시킨 후, 형성된 진단용 조성물(DNA)과 RNA와의 이중쇄를 진단용 조성물의 표지물(방사성 동위원소 또는 형광 물질)에서 유래하는 시그널을 방사선 검출기(BAS-1800II, 후지 샤싱 필름 가부시끼가이샤 등을 예시할 수 있음) 또는 형광 검출기(STORM860, 아머샨 바이오사이언스(Amersham Bioscience)사 등을 예시할 수 있음)로 검출, 측정하는 방법을 예시할 수 있다.

<430> 정량 RT-PCR법을 이용하는 경우에는, 본 발명의 상기 진단용 조성물을 프라이머로서 이용함으로써, RNA 중 유전자 발현의 유무나 그 발현 수준을 검출, 측정할 수 있다. 구체적으로는, 피검자의 생체 조직 유래의 RNA에서 통상법에 따라서 cDNA를 제조하고, 이것을 주형으로서 표적의 각 유전자의 영역이 증폭할 수 있도록 본 발명의 진단용 조성물로부터 제조한 1쌍의 프라이머(상기 cDNA에 결합하는 플러스쇄와 역쇄로 이루어짐)를 cDNA와 혼성화시켜 통상법에 의해 PCR법을 행하고, 얻어진 2개쇄 DNA를 검출하는 방법을 예시할 수 있다. 또한, 2개쇄 DNA의 검출법으로는, 상기 PCR을 미리 방사성 동위원소나 형광 물질로 표식한 프라이머를 이용하여 행하는 방법, PCR 산물을 아가로스겔로 전기 영동하여, 에티듐브로마이드 등으로 2개쇄 DNA를 염색하여 검출하는 방법, 생산된 2개쇄 DNA를 통상법에 따라서 나일론 멤브레인 등에 전이시켜 표지한 진단용 조성물을 프로브로서 이것과 혼성화시켜 검출하는 방법을 취할 수 있다.

<431> DNA 어레이 해석을 이용하는 경우는, 본 발명의 상기 진단용 조성물을 DNA 프로브(1개쇄 또는 2개쇄)로서 기판에 접착한 DNA 칩을 이용한다. 유전자군을 기판에 고상화한 것에는, 일반적으로 DNA 칩 및 DNA 어레이라는 명칭이 있고, DNA 어레이에는 DNA 매크로어레이와 DNA 마이크로어레이가 포함되지만, 본 명세서에서는 DNA 칩이라는 경우, 상기 DNA 어레이를 포함한다.

<432> 혼성화 조건은 한정되지 않지만, 예를 들면 30 ℃ 내지 50 ℃에서 3 내지 4×SSC, 0.1 내지 0.5 % SDS 중에서 1 내지 24 시간의 혼성화, 보다 바람직하게는 40 ℃ 내지 45 ℃에서, 3.4×SSC, 0.3 % SDS 중에서 1 내지 24 시간의 혼성화, 그리고 그 후의 세정을 포함한다. 세정 조건으로는, 예를 들면 2×SSC와 0.1 % SDS를 포함하는 용액 및 1×SSC 용액, 0.2×SSC 용액에 의한 실온에서의 연속한 세정 등의 조건을 들 수 있다. 여기서 1×SSC는 150 mM 염화나트륨 및 15 mM 시트르산나트륨을 포함하는 수용액(pH 7.2)이다. 상보쇄는 이러한 조건으로 세정하여도 대상으로 하는 플러스쇄와 혼성화 상태를 유지하는 것이 바람직하다. 구체적으로는 이러한 상보쇄로서, 대상의 플러스쇄의 염기 서열과 완전히 상보적인 관계에 있는 염기 서열로 이루어지는 쇄 및 상기 쇄와 적어도 80 %의 상동성을 갖는 염기 서열로 이루어지는 쇄를 예시할 수 있다.

<433> 본 발명의 조성물 또는 키트의 폴리뉴클레오티드 단편을 프라이머로서 PCR을 실시할 때의 엄격한 혼성화 조건의 예로는, 예를 들면 10 mM Tris-HCl(pH 8.3), 50 mM KCL, 1 내지 2 mM $MgCl_2$ 등의 조성의 PCR 버퍼를 이용하여, 해당 프라이머의 서열로부터 계산된 Tm-5 내지 10 ℃에서 15 초 내지 1 분 정도 처리하는 것 등을 들 수 있다. 이러한 Tm의 계산 방법으로서 Tm=2×(아데닌 잔기수+티민 잔기수)+4×(구아닌 잔기수+시토신 잔기수) 등을 들

수 있다.

<434> 이들 혼성화에서의 "엄격한 조건"의 다른 예에 대해서는, 예를 들면 문헌[Sambrook, J. & Russel, D. 저, Molecular Cloning, A LABORATORY MANUAL, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001년 1월 15일 발행의 제1권 7.42 내지 7.45, 제2권 8.9 내지 8.17] 등에 기재되어 있고, 본 발명에서 이용할 수 있다.

<435> 본 발명은 또한 상기 I군 및/또는 II군의 하나 또는 다수의 프로브, 또는 본 발명의 조성물, 키트, DNA칩, 또는 이들의 조합을 이용하여, 피험자 유래의 검체 시료 중 표적 핵산 또는 유전자의 발현량을 측정하고, 예후 양호의 환자 유래의 신장암 조직과 예후 불량의 환자 유래의 신장암 조직의 유전자 발현량을 공시(시험 샘플)한 서포트 벡터머신(SVM)을 판별식으로서, 신장암 환자의 예후를 예측하는 방법, 및/또는 검체 시료 중에 전이가 예상되는 신장암 세포가 포함되지 않는 것 및/또는 포함되는 것을 판정하는 방법을 제공한다.

<436> 본 발명의 실시 형태에 의해 본 발명의 방법은

<437> (1) 본 발명의 조성물, 키트, DNA칩, 또는 이들의 조합을 이용하고, 예후 양호의 환자 유래의 신장암 세포를 포함하는 조직 또는 예후 불량의 환자 유래의 신장암 세포를 포함하는 조직인 것이 이미 알려진 복수개의 생체 시료 중 표적 핵산의 발현량(발현 수준이라고도 함)을 시험관 내에서 측정하는 제1 공정,

<438> (2) 상기 제1 공정에서 얻어진 상기 표적 핵산의 발현량의 측정값을 공시한 판별식(서포트 벡터 머신)을 제조하는 제2 공정,

<439> (3) 피험자의 생체 유래의 검체 시료 중 상기 표적 핵산의 발현량을 제1 공정과 마찬가지로 시험관 내에서 측정하는 제3 공정,

<440> (4) 상기 제2 공정에서 얻어진 판별식에 제3 공정에서 얻어진 상기 표적 아세트산의 발현량의 측정값을 대입하고, 상기 판별식으로부터 얻어진 결과에 기초하여 신장암 환자의 예후를 예측하고/거나 검체 시료 중에 전이가 예상되는 신장암 세포가 포함되지 않는 것 및/또는 전이가 예상되는 신장암 세포가 포함되는 것을 판정하는 제4 공정

<441> 을 포함하고, 여기서 상기 표적 핵산이 상기 조성물, 키트 또는 DNA 칩에 포함되는 폴리뉴클레오티드, 그의 변이체 또는 그의 단편에 의해서 검출 가능한 것이다.

<442> 또는 본 발명의 방법은, 예를 들면 하기의 공정 (a), (b) 및 (c):

<443> (a) 예후 양호의 환자 유래의 신장암 세포를 포함하는 조직 또는 예후 불량의 환자 유래의 신장암 세포를 포함하는 조직인 것이 이미 알려진 생체 시료 중 표적 유전자의 발현량을 본 발명에 의한 진단(검출)용 조성물, 키트 또는 DNA 칩을 이용하여 측정하는 공정,

<444> (b) (a)에서 측정된 발현량의 측정값을 하기의 수학식 1 내지 수학식 5의 식에 대입하여 SVM이라 불리는 판별식을 제조하는 공정,

<445> (c) 피험자 유래의 검체 시료 중 상기 표적 유전자의 발현량을 본 발명에 의한 진단(검출)용 조성물, 키트 또는 DNA 칩을 이용하여 측정하고, (b)에서 제조한 판별식에 이들을 대입하여 얻어진 결과에 기초하여 신장암 환자의 예후를 예측하고/거나 상기 검체 시료 중에 전이가 있는 신장암 세포의 포함 여부를 판정하는 공정을 포함할 수 있다.

<446> SVM이란 2 클래스의 분류 문제를 해결하기 위해서 만들어진 1995년에 AT&T의 V. Vapnik(The Nature of Statistical Leaning Theory, Springer, 1995년 발행)에 의해서 통계적 학습 이론의 틀로 제안된 학습 기계이다. SVM은 선형의 식별기이지만, 후술하는 커넬을 조합함으로써 비선형 문제를 취급할 수 있다. 상이한 클래스의 시험 샘플에 대해서 이들을 식별하는 다수개의 초평면 중, 그 초평면과 시험 샘플과의 최소 거리가 최대가 되는 초평면을 식별면으로 함으로써, 새롭게 주어지는 테스트샘플이 어떤 클래스에 속하는가를 가장 정확하게 식별할 수 있다.

<447> SVM에서는 선형 문제밖에 취급할 수 없지만, 본질적으로 비선형인 문제에 대응하기 위한 방법으로서, 특징 벡터를 고차원으로 비선형 변환하고, 그 공간에서 선형의 식별을 행하는 방법이 알려져 있다. 이와 같이 하면, 원래의 공간에서 비선형모델을 이용하고 있는 것과 등가가 된다. 그러나 고차원에의 사상(맵핑)을 행하면 방대한 계산량이 필요해지고, 일반화 능력도 감소한다. SVM에서는 식별 함수가 입력 패턴의 내적(內積)에만 의존한 형태가 되고 있고, 내적을 계산할 수 있으면 최적인 식별 함수를 구성하는 것이 가능하다. 비선형으로 사상한 공간에서의 두가지 요소의 내적이 각각의 원래의 공간에서의 입력만으로 표현되는 식의 것을 커넬(Kernel)이라 부

르고, 고차원으로 사상하면서 실제로는 사상된 공간에서의 특징의 계산을 피하여 커넬의 계산만으로 최적인 식별 함수, 즉 판별식을 구성할 수 있다("통계 과학의 프론티어 6 패턴 인식과 학습의 통계학" p.107-138, 아소 히데끼, 쯔다 고지, 무라타 노보루 저, 이와나미 서점, 도쿄, 일본, 2003년 4월 11일 발행).

<448> 본 발명의 방법으로 사용 가능한 판별식의 산출예를 이하에 나타낸다.

<449> SVM을 결정하기 위해서는 예후 양호의 환자 유래의 신장암 세포를 포함하는 조직 또는 예후 불량의 환자 유래의 신장암 조직인 것이 이미 알려진 생체 시료 중 표적 유전자의 발현량을 공시(시험 샘플)로서 준비하고, 이하의 절차에 의해서 식별 함수의 상수를 결정할 수 있다.

<450> 시험 샘플 x_i는 (+, -)로 등급 분류되는, 예후 양호의 환자 유래의 신장암 세포를 포함하는 조직 또는 예후 불량의 환자 유래의 신장암 조직 중 어느 하나에 속해 있는 것으로 한다. 이들 시험 샘플이 초평면에 의해서 선형 분리할 수 있을 때, 식별 함수는 예를 들면 다음식이 된다.

수학식 1

<451>
$$f(x)=\sum_{i=1}^{n} w_i \cdot x_i + h$$

<452> (식 중, w는 가중 계수, b는 바이어스 상수, x는 샘플의 변수를 나타냄)

<453> 단, 이 함수에는 제약 조건

수학식 2

<454>
$$y_i\left(w^T x_i + b\right) \geq 1 - \xi_i$$
$$\xi_i \geq 0, i = 1, \cdots, n$$

<455> (식 중, T는 내적, y는 샘플의 클래스, ζ는 슬랙 변수를 나타냄)

<456> 이 있기 때문에, 라그랑(Lagrange)의 미정 승수법을 이용함으로써 라그랑 승수 α를 이용한 이하의 최적화 문제에 귀착한다.

수학식 3

<457>
$$\max_{\alpha} \sum_{i=1}^{n} \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^{n} \alpha_i \alpha_j y_i y_j x_i^T x_j$$

<458> 여기서

수학식 4

<459>
$$0 \leq \alpha_i \leq C, \sum_{i=1}^{n} \alpha_i y_i = 0$$

<460> (식 중, C는 실험에 의해 결정되는 제한 조건 파라미터를 나타냄)

<461> 이 문제를 풀면 최종적으로,

수학식 5

<462>
$$w = \sum_{i=1}^{n} \alpha_i y_i x_i$$

$$b = -\frac{1}{2}\left(w^T x_A + w^T x_B\right)$$

<463> 가 얻어지고, 식별 함수를 일의적으로 얻을 수 있다. 이 함수에 새롭게 주어지는 검체 시료(전이가 특정 신장암 세포를 포함하는지의 미지의 조직의 발현 유전자량)에 관한 x를 대입함으로써, f(x)를 등급 분류(즉, + 또는 -)할 수 있고, 검체 시료가 어느 하나의 등급(즉, 예후 양호의 환자 유래의 신장암 세포를 포함하는 조직군 또는 예후 불량의 환자 유래의 신장암 세포를 포함하는 조직군)에 속하는지를 식별한다.

<464> 이상에서 나타낸 바와 같이, 미지 시료의 등급 분류를 행하기 위한 SVM에 의한 판정식의 작성에는 2군의 공시(시험 샘플)가 필요해진다. 이 시험 샘플은 예를 들면 본 발명의 경우, "예후 양호의 환자 유래의 신장암 환자

유래의 신장암 조직으로부터 얻어진 발현 유전자(유전자 x_1, x_2, … x_i, … x_n)"의 각 환자에 대응한 세트 및 "예후 불량의 환자 유래의 신장암 환자 유래의 신장암 조직으로부터 얻어진 발현 유전자(유전자 x_1, x_2, … x_i, … x_n)"의 각 환자에 대응한 세트의 2군이다. 이들 세트에 대해서 각각 측정되는 발현 유전자수(n)는 실험의 디자인에 의해서 다양하지만, 개별적으로 유전자에 대해서는 어떠한 실험에서도 2군 사이에서 크게 차가 있는 경우와, 비교적 차가 적거나, 또는 차가 없는 경우가 관찰된다. SVM에 의한 판별식의 정밀도를 높이기 위해서는 시험 샘플이 되는 2군에 명확한 차가 있는 것이 조건이 되기 때문에, 유전자 세트 중으로부터 2군 사이에서 발현량에 차가 있는 유전자만을 추출하여 이용하는 것이 필요하다.

<465> 이와 같이, 2군 사이에서 차가 있는 유전자를 추출하는 방법으로는, 평균값의 차를 검출하는 파라미터식 해석인 t-검정, 비-파라미터식 해석인 만-휘트니(Mann-Whitney)의 U 검정 등을 이용할 수 있다. 또는 생존 분석법을 이용하는 방법으로서, 카플란-마이어법에 의한 생존 곡선의 플로팅을 로그-랭크(Log-rank) 검정이나 윌콕손(Wilcoxon) 검정으로 해석하는 방법 등이 있다. 또한 생존 곡선을 회귀모델로서 취급, 콕스(Cox) 비례 해져드 모델로 해석하는 방법은, 어떤 변수가 생존에 관계하고 있는지를 추측하기 위해서 특히 유용하다. 즉 콕스 비례 해져드 모델은 어떤 카테고리로 분할한 환자군에 대해서 카플란-마이어법에 의해 플로팅한 복수개의 생존 곡선에 대하여, 여러가지 변수가 얼마만큼 충분히 회귀 모델을 설명하는지를 나타내는 것이다.

<466> 또한 본 발명의 방법에서, 예를 들면 상에 기재한 바와 같은 서열 1 내지 10, 12 내지 20, 22 내지 47에 기초하는 하나 또는 다수의 상기 폴리뉴클레오티드 및 상술한 바와 같은 서열 11, 21, 48 내지 50에 기초하는 하나 또는 다수의 폴리뉴클레오티드로부터의 임의의 조합을 이용하고, 또한 상기한 50종의 표적 유전자의 발현량이 전부 유의하게 예후 양호의 환자 유래의 신장암 세포를 포함하는 조직과 예후 불량의 환자 유래의 신장암 세포를 포함하는 조직 사이에서 다르고, 예후 불량의 환자 유래의 신장암 세포를 포함하는 조직에서 발현이 변동하고 있는 것을 지표로 하여, 이들 50종의 유전자에 대해서 발현량을 측정함으로써, 신장암 환자의 예후 예측 및/또는 신장암의 전이의 구별을 85 % 이상, 89 % 이상, 90 % 이상, 바람직하게는 92 % 이상, 보다 바람직하게는 93 % 이상, 더욱 바람직하게는 94 % 이상의 확률로 행할 수 있다(도 2).

<467> 본 발명은 또한 상기 50종의 유전자(즉, 서열 1 내지 50에 상당함) 또는 그의 단편(예를 들면, 서열 51 내지 100에 상당함)에 의해서 코딩되는 폴리펩티드, 예를 들면 서열 101 내지 150으로 표시되는 아미노산 서열로 이루어지는 폴리펩티드에 대한 하나 또는 다수의 항체 또는 그의 단편을 이용하여, 예후 양호의 환자 유래의 신장암 세포를 포함하는 조직과 예후 불량의 환자 유래의 신장암 세포를 포함하는 조직 사이에서의 상기 폴리펩티드의 발현량, 또는 혈액 중 상기 폴리펩티드의 수준(또는 존재량)을 시험관 내에서 측정하는 것을 포함하는, 신장암의 예후를 예측하거나 또는 신장암의 전이를 검출, 판정 또는 예측하는 방법을 제공한다.

<468> 본 발명은 또한 상기한 또한 47종의 폴리펩티드(즉, 서열 151 내지 160, 191, 서열 161 내지 190, 192 내지 197에 상당함) 또는 그의 단편에 의해서 코딩되는 폴리펩티드에 대한 1 또는 복수, 예를 들면 2 이상, 3 이상, 5 이상으로부터 전부의 항체 또는 그의 단편을 이용하여 신장암 조직과 비암 조직 사이에서의 상기 폴리펩티드의 발현량, 또는 혈액 중 상기 폴리펩티드의 수준(또는 존재량)을 시험관 내에서 측정하는 것을 포함하는 신장암의 검출, 판정 또는 예측하는 방법을 제공한다.

<469> 구체적으로는, 상기한 측정은 면역학적 방법에 의해서 행할 수 있다.

<470> 면역학적 측정법으로서 예를 들면, 효소 면역 측정법(ELISA, EIA), 형광 면역 측정법, 방사 면역 측정법(RIA), 발광 면역 측정법, 면역 비탁법, 라텍스 응집 반응, 라텍스 비탁법, 적혈구 응집 반응, 입자 응집 반응 또는 웨스턴 블로팅법을 들 수 있다.

<471> 상기한 방법에서 표지를 이용한 면역 측정법에 의해 실시하는 경우에는, 본 발명의 항체를 고상화하거나, 또는 시료 중의 성분을 고상화하고, 이들의 면역학적 반응을 행할 수 있다.

<472> 고상 담체로는 폴리스티렌, 폴리카르보네이트, 폴리비닐톨루엔, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌, 폴리염화비닐, 나일론, 폴리메타크릴레이트, 라텍스, 젤라틴, 아가로스, 셀룰로오스, 세파로스, 유리, 금속, 세라믹 또는 자성체 등의 재질로 이루어지는 비드, 마이크로플레이트, 시험관, 스틱 또는 시험편(테스트스트립) 등의 형상의 불용성 담체를 사용할 수 있다.

<473> 고상화는, 고상 담체와 본 발명의 항체 또는 시료 성분을 물리적 흡착법, 화학적 결합법 또는 이들 병용 등의 공지된 방법에 따라서 결합시킴으로써 행할 수 있다.

<474> 또한, 본 발명에서는 본 발명의 항체와, 시료 중 표적 폴리펩티드와의 반응을 용이하게 검출하기 위해서, 본 발

명의 항체를 표지함으로써 상기 반응을 직접 검출하거나, 또는 표지 이차 항체를 이용함으로써 간접적으로 검출한다. 본 발명의 검출 방법에서는, 감도 면에서 후자의 간접적 검출(예를 들면 샌드위치법 등)을 이용하는 것이 바람직하다.

<475> 표지 물질로는, 효소 면역 측정법의 경우에는 퍼옥시다제(POD), 알칼리포스파타제, β-갈락토시다제, 우레아제, 카탈라제, 글루코스옥시다제, 락트산 탈수소 효소, 아밀라제 또는 비오틴-아비딘 복합체 등을, 형광 면역 측정법의 경우에는 플루오레세인이소티오시아네이트, 테트라메틸로다민이소티오시아네이트, 치환 로다민이소티오시아네이트, 디클로로트리아진이소티오시아네이트, 알렉사 또는 알렉사플루오로 등의 형광 물질 또는 형광단을, 그리고 방사 면역 측정법의 경우에는 트리튬, 요오드(^{131}I, ^{125}I, ^{123}I, ^{121}I), 인(^{32}P), 황(^{35}S), 금속류(예를 들면 ^{68}Ga, ^{67}Ga, ^{68}Ge, ^{54}Mn, ^{99}Mo, ^{99}Tc, ^{133}Xe 등) 등의 방사성 동위원소를 사용할 수 있다. 또한, 발광 면역 측정법은 NADH-, FMNH2-, 루시퍼라제계, 루미놀-과산화수소-POD계, 아크리듐에스테르계 또는 디옥세탄 화합물계 등을 사용할 수 있다.

<476> 또한, 필요에 따라서, 아비딘-비오틴계 또는 스트렙토아비딘-비오틴계를 이용하는 것도 가능하고, 이 경우, 본 발명의 항체 또는 그의 단편에 예를 들면 비오틴을 결합할 수도 있다.

<477> 표지 물질과 항체와의 결합법은 효소 면역 측정법의 경우에는 글루타르알데히드법, 말레이미드법, 피리딜디술피드법 또는 과요오드산법 등의 공지된 방법을 방사 면역 측정법의 경우에는 클로라민 T법, 볼턴 헌터법 등의 공지된 방법을 사용할 수 있다. 측정의 조작법은, 공지된 방법(Current protocols in Protein Sciences, 1995년, John Wiley & Sons Inc., Current protocols in Immunology, 2001년, John Wiley & Sons Inc.)에 의해 행할 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 항체를 직접 표지하는 경우에는, 시료 중의 성분을 고상화하고, 표지한 본 발명의 항체와 접촉시켜, 마커폴리펩티드와 본 발명의 항체와의 복합체를 형성시킨다. 그리고 미결합의 표지 항체를 세정 분리하여, 결합 표지 항체량 또는 미결합 표지 항체량으로부터 시료 중의 표적 폴리펩티드의 양을 측정할 수 있다.

<478> 또한, 예를 들면 표지 이차 항체를 이용하는 경우에는, 본 발명의 항체와 시료를 반응시키고(일차 반응), 또한 표지 이차 항체를 반응시킨다(이차 반응). 일차 반응과 이차 반응은 반대 순서로 행할 수도 있고, 동시에 행할 수도 있고, 또는 시간차를 두고 행할 수도 있다. 일차 반응 및 이차 반응에 의해 고상화한 표적 폴리펩티드-본 발명의 항체-표지 이차 항체의 복합체, 또는 고상화한 본 발명의 항체-표적 폴리펩티드-표지 이차 항체의 복합체가 형성된다. 그리고 미결합의 표지 이차 항체를 세정 분리하여, 결합 표지 이차 항체량 또는 미결합 표지 이차 항체량보다 시료 중 표적 폴리펩티드의 양을 측정할 수 있다.

<479> 구체적으로는, 효소 면역 측정법의 경우는 표지 효소에 그 최적 조건하에서 기질을 반응시키고, 그 반응 생성물의 양을 광학적 방법 등에 의해 측정한다. 형광 면역 측정법의 경우에는 형광 물질 표지에 의한 형광 강도를, 방사 면역정법의 경우에는 방사성 물질 표지에 의한 방사능량을 측정한다. 발광 면역 측정법의 경우는 발광 반응계에 의한 발광량을 측정한다.

<480> 본 발명의 방법에서는 면역 비탁법, 라텍스 응집 반응, 라텍스 비탁법, 적혈구 응집 반응 또는 입자 응집 반응 등의 면역 복합체 응집물의 생성을, 그 투과광이나 산란광을 광학적 방법에 의해 측정하거나, 육안적으로 측정하는 측정법에 의해 실시하는 경우에는, 용매로서 인산 완충액, 글리신 완충액, 트리스 완충액 또는 물품 완충액 등을 사용할 수 있고, 추가로 폴리에틸렌글리콜 등의 반응 촉진제나 비특이적 반응 억제제를 반응계에 포함시킬 수도 있다.

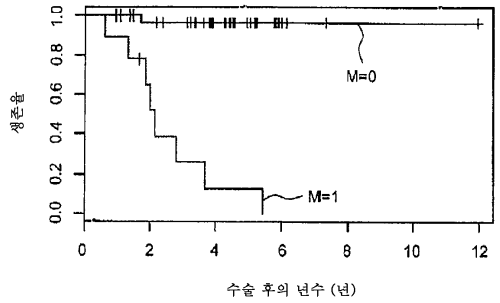
<481> 상기 항체 또는 단편은 폴리클로날 항체, 모노클로날 항체, 합성 항체, 재조합 항체, 다중 특이성 항체(이중 특이성 항체를 포함함), 단일쇄 항체, Fab 단편, $F(ab')_2$ 단편 등을 포함한다. 폴리클로날 항체는 정제 폴리펩티드를 결합한 친화성칼럼에 결합시키는 것을 포함하는, 소위 흡수법에 의해서 특이적 항체로서 제조할 수 있다.

<482> 측정은 관용의 효소 또는 형광단으로 표지한 항체 또는 단편과, 조직 절편 또는 균질한 조직 또는 체액(예를 들면 혈액, 혈청, 피정, 뇨 등)을 접촉시키는 공정, 항원-항체 복합체를 정성적으로 또는 정량적으로 측정하는 공정을 포함할 수 있다. 검출은, 예를 들면 면역 전두에 의해 표적 폴리펩티드의 존재와 수준을 측정하는 방법, ELISA나 형광 항체법 등의 관용법에 의해서 표적 폴리펩티드의 수준을 측정하는 방법 등에 의해서 행할 수 있고, 이에 의해서 신장암을 검출할 수 있을 뿐만 아니라, 예후 양호의 환자 유래의 신장암 세포를 포함하는 조직 또는 예후 불량의 환자 유래의 신장암 조직에서 표적 폴리펩티드의 발현량이 감소하는 경우, 또는 혈액 중

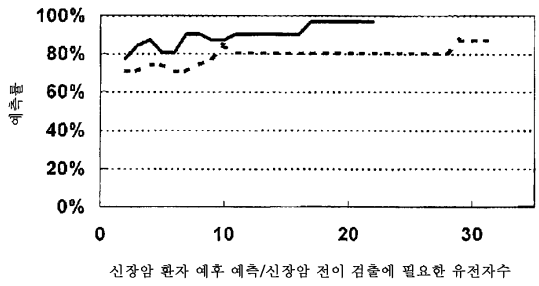
상기 폴리펩티드의 수준이 예후 양호의 환자 유래의 신장암에 이환한 피험자와 비교하여 예후 불량의 환자 유래의 신장암에 이환한 피험자에게서 유의하게 변동하고 있는 경우, 예후 불량 및/또는 신장암의 전이가 있다고 결정할 수 있다. 다시 말하자면, 상기 폴리펩티드의 발현량 또는 수준이 정상치와 비교하여 유의하게 변화하고 있는 경우, 신장암이라고 진단하거나, 또는 예후 불량 및/또는 전이가 있는 신장암이라고 결정한다. 여기서 유의한 것은 통계학적으로 유의한 것을 의미한다.

도면

도면1



도면2



서열목록

<110> TORAY Industries, Inc.
Kyoto University

<120> Composition and method for diagnosing kidney cancer and for predicting prognosis for kidney cancer patient

<130> PH-2870-PCT

<140> PCT/JP2006/317380
<141> 2006-09-01

<150> JP 2005-255499

<151> 2005-09-02

<150> JP 2005-318589
<151> 2005-11-01

<160> 197

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 3072

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1
aatgaaggtg gacacccaaa tagccccaat acaaatgcct gttcaatcaa ccaaacatct 60

aagcagcaca tctatgtggt agcatattgc caggccgtga gactgcgaat ataaatagga 120

accgcccctc atctgcaggc gctcacaacc tagttagcaa acagtaaaac aattaagcgc 180

gccgtggaca taggcccact tgtcctggga aatgagggga agctggggtt tgcagtggtt 240

tgattgaagg gggactacat gttagaggca cagactgggt gcaggtacac ccaaaggaac 300

gagaagagtg gaaggaaaca acatccacaa agtaaccaca tgctggcgta tcgaaggccg 360

tgatttacgg ttttgagact ttacctcgcc agcaaagggg ggccagtctg ttagcggtgc 420

agattggagg ggtgacattg gaagctgtcc aggaaaaaga aaatggaact ggggagcaga 480

aggcctacgc aagagggcgg gacagacagg acttgtgact agtagctctg gactgaggaa 540

tcctccctgc tttctggtgc gggagagcta gtggatgatg gtgccaataa cctggatggg 600

gaaagtaagc tccctcctgg aatgcttcat tcacaacctc cattttcagc aacatcccat 660

ctactggtgc ttcctggtcg agatacaagt ttcctgaaac tgctgctctg ttttgggcct 720

cacccggcca acagctcact agctggcaag cagtagtatc aagatggcgg ccccctagga 780

ctggctagtc atgtgacctc gggtttccca agtttgaagc ccggcagtcc tttcgggggc 840

aaggttcacc tgtcacgaaa cgagtgtcac cccttcgact ctcgcaagcc aatcggcatc 900

tgagactggg ccactgcggt gaggcgatcg gaagattggt cctttccagt cgcctagcta 960

gggccaatca cggagcgtcc catacttcgc gggcccgccc gtaggccggg gagaagcagg 1020

aatatcgtca cagcgtggcg gtattattac ctaaggactc gataggaggt gggacgcgtg 1080

ttgattgaca ggcagatttc cctaccggga tttgagaatt tggcgcagtg cccgccttag 1140

aggtgcgctt atttgattgc caagtaatat tccccaatgg agtactagct catggtgacg 1200

ggcaggcagc ttgagctaat gagtcctccg tggccggcgc agctctccac atgccgggcg 1260

gcgggcccca gtctgagcgg cgatggcggc ggcggcggcg gcggcagcag cagcgggggc 1320

tgcgggcggt cggggctccg ggccggggcg gcggcgccat cttgtgcccg gggccggtgg 1380

ggaggccggg gagggggccc cgggggggcgc aggggactac gggaacggcc tggagtctga 1440

ggaactggag cctgaggagc tgctgctgga gcccgagccg gagcccgagc ccgaagagga 1500

gccgccccgg ccccgcgccc ccccgggagc tccgggccct gggcctggtt cgggagcccc 1560

cggcagccaa gaggaggagg aggagccggg actggtcgag ggtgacccgg gggacggcgc 1620

cattgaggac ccggagctgg aagctatcaa agctcgagtc agggagatgg aggaagaagc 1680

tgagaagcta aaggagctac agaacgaggt agagaagcag atgaatatga gtccacctcc 1740

aggcaatgct ggcccggtga tcatgtccat tgaggagaag atggaggctg atgcccgttc 1800

catctatgtt ggcaatgtgg actatggtgc aacagcagaa gagctggaag ctcactttca 1860

tggctgtggt tcagtcaacc gtgttaccat actgtgtgac aaatttagtg gccatcccaa 1920

agggtttgcg tatatagagt tctcagacaa agagtcagtg aggacttcct tggccttaga 1980

tgagtcccta tttagaggaa ggcaaatcaa ggtgatccca aaacgaacca acagaccagg 2040

catcagcaca acagaccggg gttttccacg agcccgctac cgcgcccgga ccaccaacta 2100

caacagctcc cgctctcgat tctacagtgg ttttaacagc aggccccggg gtcgcgtcta 2160

caggggccgg gctagagcga catcatggta ttccccttac taaaaaaagt gtgtattagg 2220

aggagagaga ggaaaaaaag aggaaagaag gaaaaaaaaa agaattaaaa aaaaaaaaaa 2280

gaaaaacaga agatgacctt gatggaaaaa aaatattttt taaaaaaaag atatactgtg 2340

gaaggggga gaatcccata actaactgct gaggagggac ctgctttggg gagtagggga 2400

aggcccaggg agtggggcag ggggctgctt attcactctg gggattcgcc atggacacgt 2460

ctcaactgcg caagctgctt gcccatgttt ccctgccccc ttcacccccc tgggcctgct 2520

caagggtagg tgggcgtggg tggtaggagg gtttttttta cccagggctc tggaaggaca 2580

ccaaactgtt ctgcttgtta ccttccctcc cgtcttctcc tcgcctttca cagtcccctc 2640

ctgcctgctc ctgtccagcc aggtctacca cccaccccac ccctctttct ccggctccct 2700

gcccctccag attgcctggt gatctatttt gtttcctttt gtgtttcttt ttctgttttg 2760

agtgtctttc tttgcaggtt tctgtagccg gaagatctcc gttccgctcc cagcggctcc 2820

agtgtaaatt ccccttcccc ctggggaaat gcactacctt gttttggggg gtttaggggt 2880

gtttttgttt ttcagttgtt ttgttttttt gttttttttt tttcctttgc ctttttccc 2940

ttttatttgg agggaatggg aggaagtggg aacagggagg tgggaggtgg attttgttta 3000

ttttttagc tcatttccag gggtgggaat tttttttaa tatgtgtcat gaataaagtt 3060

gtttttgaaa at 3072

<210> 2

<211> 2658

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2
cgcagaggca ccgccccaag tttgttgtga ccggcggggg acgccggtgg tggcggcagc 60

ggcggctgcg ggggcaccgg gccgcggcgc caccatggcg gtgcgacagg cgctgggccg 120

cggcctgcag ctgggtcgag cgctgctgct gcgcttcacg ggcaagcccg gccgggccta 180

cggcttgggg cggccgggcc cggcggcggg ctgtgtccgc ggggagcgtc caggctgggc 240

cgcaggaccg ggcgcggagc ctcgcagggt cgggctcggg ctccctaacc gtctccgctt 300

cttccgccag tcggtggccg ggctggcggc gcggttgcag cggcagttcg tggtgcgggc 360

ctggggctgc gcgggccctt gcggccgggc agtctttctg gccttcgggc tagggctggg 420

cctcatcgag gaaaaacagg cggagagccg gcgggcggtc tcggcctgtc aggagatcca 480

ggcaattttt acccagaaaa gcaagccggg gcctgacccg ttggacacga gacgcttgca 540

gggctttcgg ctggaggagt atctgatagg gcagtccatt ggtaagggct gcagtgctgc 600

tgtgtatgaa gccaccatgc ctacattgcc ccagaacctg gaggtgacaa agagcaccgg 660

gttgcttcca gggagaggcc caggtaccag tgcaccagga gaagggcagg agcgagctcc 720

ggggggcccct gccttcccct tggccatcaa gatgatgtgg aacatctcgg caggttcctc 780

cagcgaagcc atcttgaaca caatgagcca ggagctggtc ccagcgagcc gagtggcctt 840

ggctggggag tatggagcag tcacttacag aaaatccaag agaggtccca agcaactagc 900

ccctcacccc aacatcatcc gggttctccg cgccttcacc tcttccgtgc cgctgctgcc 960

aggggccctg gtcgactacc ctgatgtgct gccctcacgc ctccaccctg aaggcctggg 1020

ccatggccgg acgctgttcc tcgttatgaa gaactatccc tgtaccctgc gccagtacct 1080

ttgtgtgaac acacccagcc cccgcctcgc cgccatgatg ctgctgcagc tgctggaagg 1140

cgtggaccat ctggttcaac agggcatcgc gcacagagac ctgaaatccg acaacatcct 1200

tgtggagctg gacccagacg gctgcccctg gctggtgatc gcagattttg gctgctgcct 1260

ggctgatgag agcatcggcc tgcagttgcc cttcagcagc tggtacgtgg atcggggcgg 1320

aaacggctgt ctgatggccc cagaggtgtc cacggcccgt cctggcccca gggcagtgat 1380

tgactacagc aaggctgatg cctgggcagt gggagccatc gcctatgaaa tcttcgggct 1440

tgtcaatccc ttctacggcc agggcaaggc ccaccttgaa agccgcagct accaagaggc 1500

tcagctacct gcactgcccg agtcagtgcc tccagacgtg agacagttgg tgagggcact 1560

gctccagcga gaggccagca agagaccatc tgcccgagta gccgcaaatg tgcttcatct 1620

aagcctctgg ggtgaacata ttctagccct gaagaatctg aagttagaca agatggttgg 1680

ctggctcctc caacaatcgg ccgccacttt gttggccaac aggctcacag agaagtgttg 1740

tgtggaaaca aaaatgaaga tgctctttct ggctaacctg gagtgtgaaa cgctctgcca 1800

ggcagccctc ctcctctgct catggagggc agccctgtga tgtccctgca tggagctggt 1860

gaattactaa aagaacttgg catcctctgt gtcgtgatgg tctgtgaatg gtgagggtgg 1920

gagtcaggag acaagacagc gcagagaggg ctggttagcc ggaaaaggcc tcgggcttgg 1980

caaatggaag aacttgagtg agagttcagt ctgcagtcct gtgctcacag acatctgaaa 2040

agtgaatggc caagctggtc tagtagatga ggctggactg aggaggggta ggcctgcatc 2100

cacagagagg atccaggcca aggcactggc tgtcagtggc agagtttggc tgtgaccttt 2160

gcccctaaca cgaggaactc gtttgaaggg ggcagcgtag catgtctgat ttgccacctg 2220

gatgaaggca gacatcaaca tgggtcagca cgttcagtta cgggagtggg aaattacatg 2280

aggcctgggc ctctgcgttc ccaagctgtg cgttctggac cagctactga attattaatc 2340

tcacttagcg aaagtgacgg atgagcagta agtaagtaag tgtggggatt taaacttgag 2400

ggtttccctc ctgactagcc tctcttacag gaattgtgaa atattaaatg caaatttaca 2460

actgcagatg acgtatgtgc cttgaactga atatttggct ttaagaatga ttcttatact 2520

ctgaaggtga gaatattttg tgggcaggta tcaacattgg ggaagagatt tcatgtctaa 2580

ctaactaact ttatacatga tttttaggaa gctatgccta aatcagcgtc aacatgcagt 2640

aaaggttgtc ttcaactg 2658

<210> 3

<211> 604

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 3
atgcattctg caagccaccc tggggtgcag ctgagctaga catgggacgg cgagacgccc 60

agctcctggc agcgctcctc gtcctggggc tatgtgccct ggcggggagt gagaaaccct 120

cccctgcca gtgctccagg ctgagccccc ataacaggac gaactgcggc ttccctggaa 180

tcaccagtga ccagtgtttt gacaatggat gctgtttcga ctccagtgtc actggggtcc 240

cctggtgttt ccacccccctc ccaaagcaag agtcggatca gtgcgtcatg gaggtctcag 300

accgaagaaa ctgtggctac ccgggcatca gccccgagga atgcgcctct cggaagtgct 360

gcttctccaa cttcatcttt gaagtgccct ggtgcttctt cccgaagtct gtggaagact 420

gccattacta agagaggctg gttccagagg atgcatctgg ctcaccgggt gttccgaaac 480

caaagaagaa acttcgcctt atcagcttca tacttcatga aatcctgggt tttcttaacc 540

atcttttcct cattttcaat ggtttaacat ataatttctt taaataaaac ccttaaaatc 600

tgct 604

<210> 4

<211> 2977

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4
gggagagtcg gaagcgcggc ggccgcggag ccctgcgagt aggcagcgtt gggcccatgc 60

aggacgcgga gaacgtggcg gtgcccgagg cggccgagga gcgcgccgag cccggccagc 120

agcagccggc cgccgagccg ccgccagccg aggggctgct gcggcccgcg gggcccggcg 180

ctccggaggc cgcggggacc gaggcctcca gtgaggaggt ggggatcgcg gaggccgggc 240

cggagtccga ggtgaggacc gagccggcgg ccgaggcaga ggcggcctcc ggcccgtccg 300

agtcgccctc gccgccggcc gccgaggagc tgcccgggtc gcatgctgag ccccctgtcc 360

cggcacaggg cgaggcccca ggagagcagg ctcgggacga gcgctccgac agccgggccc 420

aggcggtgtc cgaggacgcg ggaggaaacg agggcagagc ggccgaggcc gaaccccggg 480

cgctggagaa cggcgacgcg gacgagccct ccttcagcga ccccgaggac ttcgtggacg 540

acgtgagcga ggaagaatta ctgggagatg tactcaaaga tcggccccag gaagcagatg 600

gaatcgattc ggtgattgta gtggacaatg tccctcaggt gggacccgac cgacttgaga 660

aactcaaaaa tgtcatccac aagatctttt ccaagtttgg gaaaatcaca aatgattttt 720

atcctgaaga ggatgggaag acaaaagggt atattttcct ggagtacgcg tcccctgccc 780

acgctgtgga tgctgtgaag aacgccgacg gctacaagct tgacaagcag cacacattcc 840

gggtcaacct ctttacggat tttgacaagt atatgacgat cagtgacgag tgggatattc 900

cagagaaaca gcctttcaaa gacctgggga acttacgtta ctggcttgaa gaggcagaat 960

gcagagatca gtacagtgtg atttttgaga gtggagaccg cacttccata ttctggaatg 1020

acgtaaaaga ccctgtctca attgaagaaa gagcgagatg gacagagacg tatgtgcgtt 1080

ggtctcctaa gggcacctac ctggctacct ttcatcaaag aggcattgct ctatgggggg 1140

gagagaaatt caagcaaatt cagagattca gccaccaagg ggttcagctt attgacttct 1200

caccttgtga aaggtacctg gtgaccttta gccccctgat ggacacgcag gatgaccctc 1260

aggccataat catctgggac atccttacgg ggcacaagaa gaggggtttt cactgtgaga 1320

gctcagccca ttggcctatt tttaagtgga gccatgatgg caaattcttt gccagaatga 1380

ccctggatac gcttagcatc tatgaaactc cttctatggg tcttttggac aagaagagtt 1440

tgaagatctc tgggataaaa gacttttctt ggtctcctgg tggtaacata atcgccttct 1500

gggtgcctga agacaaagat attccagcca gggtaaccct gatgcagctc cctaccaggc 1560

aagagatccg agtgaggaac ctgttcaatg tggtggactg caagctccat tggcagaaga 1620

acggagacta cttgtgtgtg aaagtagata ggactccgaa aggcacccag ggtgttgtca 1680

caaattttga aattttccga atgagggaga aacaggtacc tgtggatgtg gtcgagatga 1740

aagaaaccat catagccttt gcctgggaac caaatggaag taagtttgct gtgctgcacg 1800

gagaggctcc gcggatatct gtgtctttct accacgtcaa aaacaacggg aagattgaac 1860

tcatcaagat gttcgacaag cagcaggcga acaccatctt ctggagcccc caaggacagt 1920

tcgtggtgtt ggcgggcctg aggagtatga acggtgcctt agcgtttgtg gacacttcgg 1980

actgcacggt catgaacatc gcagagcact acatggcttc cgacgtcgaa tgggatccta 2040

ctgggcgcta cgtcgtcacc tctgtgtcct ggtggagcca taaggtggac aacgcgtact 2100

ggctgtggac tttccaggga cgcctcctgc agaagaacaa caaggaccgc ttctgccagc 2160

tgctgtggcg gccccggcct cccacactcc tgagccagga acagatcaag caaattaaaa 2220

aggatctgaa gaaatactct aagatctttg aacagaagga tcgtttgagt cagtccaaag 2280

cctcaaagga attggtggag agaaggcgca ccatgatgga agatttccgg aagtaccgga 2340

aaatggccca ggagctctat atggagcaga aaaacgagcg cctggagttg cgaggagggg 2400

tggacactga cgagctggac agcaacgtgg acgactggga agaggagacc attgagttct 2460

tcgtcactga agaaatcatt cccctcggga atcaggagtg acctggagca ctgtgcgcag 2520

ccgtgtgtgc tgtggagccg aggccgtcct gcaggaagcc gcgtgactcc cgcctcctcc 2580

ctgtgctctc tggctctgga ctgtgactgc gcctggattc tgccattgcg acacattttt 2640

gtgcctttca gcccctggtg tctgcagtgg gggatttaag gcacccgctt ccacttcttt 2700

cttgtttgga gttttctgtt ggaaccgccg gcgttggctc cgaagactta gcgacgccac 2760

tggcggcacc ttctcctgcg cccagtgatg tttccacggt gcctgtacac agccgagcag 2820

catttccgtt gaaggacttg catccccatt gcgggcagtg ctggacgtgt cccggagacc 2880

caccgggagg gcgccgccat gccttgtacc cccaccgtgc aggttgtggc cggttttctc 2940

cgcaggttga acatggaaat aaaagcaaac ttgtatg 2977

<210> 5

<211> 2002

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 5
ggtggttctt gcccgtgttg tgtgtgtgtg tgagtgagag agcgagtgag tgagtgagtg 60

agtgtgtgtg tgggggggac tcggcttgtt gttgtcggtg acttcccccc ccccttcacc 120

ccttcccctc cccgccgccg ctgcagtggc cgctccctgg gccgtaggaa atgagcgata 180

acgatgacat cgaggtggag agcgacgaag agcaaccgag gtttcaatct gcggctgaca 240

aacgggctca tcataatgca ctggaacgaa aacgtaggga ccacatcaaa gacagctttc 300

acagtttgcg ggactcagtc ccatcactcc aaggagagaa ggcatcccgg gcccaaatcc 360

tagacaaagc cacagaatat atccagtata tgcgaaggaa aaaccacaca caccagcaag 420

atattgacga cctcaagcgg cagaatgctc ttctggagca gcaagtccgt gcactggaga 480

aggcgaggtc aagtgcccaa ctgcagacca actacccctc ctcagacaac agcctctaca 540

ccaacgccaa gggcagcacc atctctgcct tcgatggggg ctcggactcc agctcggagt 600

ctgagcctga agagccccaa agcaggaaga agctccggat ggaggccagc taagccactc 660

ggggcaggcc agcaataaaa actgtctgtc tccatcgtct catcctcctt tcagttcgtt 720

ggtagagccc tcagaaccat ttaagagact ctttatttttt ctctttctcc ctttttttt 780

taaattttta tttttacgta gaagctcttg gacaacagct ctcgttctcc ttccccattt 840

ccactgtata ttttttaatg tattcccttc agggattccc tgtccccaac aggaattttt 900

aaaccaaaac accccaactt ggcagctttt tctgtggagg acagacggcc ggccggacct 960

ctgagcacat agtgtcctgc ccaccctacc agctcctcca gccctgccgg gcacatgccc 1020

gggggacgcc tgccctgccc aggtggcctc ctggcccgcc ctcacctctg atagactttg 1080

tgaatctgaa ctgctctact ttgagaagat gaccggtttg gagtaatcag aatgaaccct 1140

cctccttttt aagggttttt tttttttcct ttttctaaaa agctatgtat cgctcctatt 1200

gaaagaccag atccttagag aagtttgtgg tataaaaagg aagtggggac agattcgcag 1260

cacagagtcg ctggcatgtt tcactcctgc ttctctcagc cagctgttta agcctgcggc 1320

gccagcctca cggagggccg tgtgacactc tcgtggtatg tatgggagat ggcagcagtg 1380

aagcagcagc caccagggag tggccatttg gggttgggac agggagggtg ttttgggtgg 1440

catagaggtt ttgtattgag ggccagtgat gatgttttga tatttatttc ctgctactta 1500

aatttgaatc tgagtgaatt gtacctattt ctgatgatgt cggtcttgca aagcgacaga 1560

ttcataaagt aatgatgaaa tctttctttc ttcccgtgtg tatttctaag aaatagagcc 1620

aactgatttt gtatgtaaat accaagagca atttacctgg tactaaaccc gcaccccagt 1680

gcggaccctt cccagccctc atcccacttc ctttcctact gtcctggaac ctgtctccat 1740

tgtgtgatcc agccctggtt ctggctgtgg tcagcagatg ccagtgaagg gttttgtgtg 1800

tttaggcctc atttctttgt ctttttccta ctccgttcct ggcatttgct gatttctagt 1860

gtatactctg tagtctcagt tcgtgtttga ttccattcca tggaaataaa aagtatgttg 1920

tacatactgc cgaagaattg tcttgcaagt taaggcttcc ccctttacta taagactata 1980

aataaaaact tattttatcc tt 2002

<210> 6

<211> 8469

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 6
atggcggcgg cggcgggcgg cggcagttgc cccgggcctg gctccgcgcg gggccgcttc 60

ccgggccggc cgcggggcgc cggcgggggc gggggccgcg gcggacgggg caacggggcc 120

gaaagagtgc gggtagctct gcggcgcggc ggtggcgcga cggggccggg cggagccgag 180

cccggggagg acacggccct gctccgtttg ctggggctcc gccggggcct gcgccggctc 240

cgccgcctgt gggccggccc gcgggtccag cggggccggg gacggggtcg gggccggggc 300

tggggcccga gtcgaggctg cgtgccggag gaggagagca gtgacgggga atccgacgag 360

gaggagtttc agggttttca ttcagatgaa gatgtggccc ccagttccct gcgctctgcg 420

ctccgatccc agcgaggtcg agcgccccga ggtcggggtc gcaagcataa gacgaccccc 480

cttcctcctc ctcgcctagc agatgtggct cctacccccc caaagacccc tgcccggaaa 540

cggggtgagg aaggcacaga acggatggtg caggcactga ctgaacttct ccggcgggcc 600

caggcacccc aagcaccccg gagccgggca tgtgagccct ccacccccgg gcggtctcgg 660

ggacggcccc caggacggcc agcaggcccc tgcaggagga agcagcaagc agtagtggtg 720

gcagaagcag ctgtgacaat ccccaaacct gagcccccac ctcctgtggt tccagtgaaa 780

catcagactg gcagctggaa atgcaaggag gggcccggtc caggacctgg gacccccagg 840

cgtggaggac agtcaagccg tggaggccgt ggaggcaggg gccgcggccg aggtggtggg 900

ctccccttg tgatcaagtt tgtttcaagg gccaaaaaag taaagatggg acaattgtcc 960

ttgggactcg aatcaggtca aggtcaaggt caacatgagg aaagttggca ggatgtcccc 1020

caaagaagag ttggatctgg acagggaggg agcccttgct ggaaaaagca ggaacagaag 1080

ctggatgacg aggaagaaga gaagaaagaa gaagaagaaa aagacaagga gggagaagag 1140

aaggaagaaa gagctgtagc tgaggagatg atgccagctg cggaaaagga agaggcaaag 1200

ctgccaccac cgcctctgac tcctccagcc ccttcacctc ctccaccct cccacccct 1260

tcgacatctc ctccaccccc actctgccct ccaccaccac ccccagtgtc cccaccacct 1320

ctaccatccc ctccaccgcc tcctgcccaa gaggagcagg aggaatcccc tcctcctgtg 1380

gtcccagcta cgtgctccag gaagaggggc cggcctcccc tgactcccag ccagcgggcg 1440

gagcgggaag ctgctcgggc agggccagag ggcacctctc ctcccactcc aacccccagc 1500

accgccacgg gaggccctcc ggaagacagt cccaccgtgg cccccaaaag caccaccttc 1560

ctgaagaata tccggcagtt tattatgcct gtggtgagtg cccgctcctc ccgtgtcatc 1620

aagacacccc ggcgatttat ggatgaagac ccccccaaac ccccaaaggt ggaggtctca 1680

cctgtcctgc gacctcccat taccacctcc ccacctgttc cccaggagcc agcaccagtc 1740

ccctctccac cacgtgcccc aactcctcca tctaccccag ttccactccc tgagaagaga 1800

cggtccatcc taagggaacc cacatttcgc tggacctcac tgacccggga gctgcccccc 1860

cctcccccag cccctccacc tcccccggcc ccctccccac cccctgctcc tgccacctcc 1920

tcccggaggc ccctactcct tcgggcccct cagtttaccc caagcgaagc ccacctgaag 1980

atctacgaat cggtgcttac tcctcctcct cttggggctc ctgaagcccc tgagccagag 2040

cctcctcctg ccgatgactc tccagctgag cctgagcctc gggcagtggg ccgcaccaac 2100

cacctcagcc tgcctcgatt cgcccctgtg gtcaccactc ctgttaaggc cgaggtgtcc 2160

cctcacgggg ctccagctct gagcaacggg ccacagacac aggctcagct actgcagccc 2220

ctgcaggcct tgcaaaccca gctcctgccc caggcactac cgccaccaca gccacagctg 2280

cagccaccgc cgtcaccaca gcagatgcct cccctggaaa aagcccggat tgcgggcgtg 2340

ggttccttgc cgctgtctgg ggtagaggag aagatgttca gcctcctcaa gagagccaaa 2400

gtgcagctat tcaagatcga tcagcagcag cagcagaagg tggcagcttc catgccgctg 2460

agccctggag ggcagatgga ggaggtggcc ggggctgtca agcagatctc cgacagaggc 2520

cctgtccggt ctgaagatga gtcggtggaa gctaagagag agcggccctc aggtcccgag 2580

tcccctgtgc aaggtccccg catcaaacat gtctgccgtc atgctgctgt ggccctgggt 2640

caggcccggg ccatggtgcc tgaagatgtc cctcgcctca gtgccctccc tctccgggat 2700

cggcaggacc tcgccacaga ggatacatca tcggcgtccg agactgagag tgtcccgtca 2760

cggtcccggc ggggaaaggt ggaggcagca ggccctgggg gagaatcaga gcccacaggt 2820

tctggaggga ccctggccca cacaccccgg cgctcactgc cctcccatca cggcaagaag 2880

atgcgcatgg ctcgatgtgg acactgtcgg ggctgcctac gtgtgcagga ctgtgggtcc 2940

tgtgtcaact gcctagacaa gcccaagttt gggggcccta acaccaagaa gcagtgctgt 3000

gtataccgga agtgtgacaa aatagaggct cggaagatgg aacgactggc taaaaaaggc 3060

cggacgatag tgaagacgct gttgccctgg gattccgatg aatctcctga ggcctcccct 3120

ggtcctccag gcccacgccg gggggcggga gctgggggggc cccgggagga ggtggtggcc 3180

cacccagggc ccgaggagca ggactccctc ctgcagcgca agtcagctcg gcgctgcgtc 3240

aaacagcgac cctcctatga tatcttcgag gattcggatg actcggagcc cgggggcccc 3300

cctgctcctc ggcgtcggac cccccgagaa aatgagctgc cactgccaga acctgaggag 3360

cagagccggc cccgcaaacc taccctgcag cctgtgttgc agctcaaggc ccgaaggcgc 3420

ctggacaagg atgctttggc ccctggcccc tttgcttctt ttcccaatgg ctggactgga 3480

aagcagaagt ctcccgatgg tgtgcaccgc gtccgtgtgg attttaagga ggattgtgat 3540

ttagagaacg tgtggctgat gggggggcctg agtgtgctca cctctgtgcc agggggcccc 3600

ccgatggtgt gcttgctgtg tgccagcaaa ggactccacg agctggtgtt ctgtcaagtc 3660

tgctgtgacc cattccaccc attctgcctg gaggaggccg agcggcccct gccccagcat 3720

cacgacacct ggtgctgccg tcgctgcaaa ttctgccacg tctgtggacg caaaggtcgt 3780

ggatccaagc acctcctgga gtgcgagcgc tgccgccatg cataccaccc ggcctgtctg 3840

gggcccagct atccaacccg ggccacgcgc aaacggcgcc actggatctg ttcagcctgt 3900

gtgcgctgta agagctgtgg ggcaactcca ggcaagaact gggacgtcga gtggtctgga 3960

gattacagcc tctgccccag gtgcacccag ctatatgaga aaggaaacta ctgcccgatc 4020

tgtacacgct gctatgaaga caacgactat gagagcaaga tgatgcagtg cgcacagtgc 4080

gatcactggg tgcatgccaa gtgcgagggg ctctcagatg aagactacga gatcctttca 4140

ggactgccag actcggtgct gtacacctgc ggaccgtgtg ctggggcagc gcagccccgc 4200

tggcgagagg ccctgagcgg ggccctccag gggggcctgc gccaggtgct ccagggcctg 4260

ctgagctcca aggtggtggg cccactgctg ctctgcaccc agtgtgggcc agatgggaag 4320

caactgcacc caggaccctg cggcctgcaa gctgtgagtc agcgcttcga ggatggccac 4380

tacaagtctg tgcacagctt catggaggac atggtgggca tcctcatgcg gcactcggag 4440

gagggagaga ccccggaccg ccgggctgga ggccagatga aggggctcct gctgaagctg 4500

ctagaatctg cgttcggctg gttcgacgcc cacgacccca agtactggcg acggagtacc 4560

cggctgccaa acggagtcct tcccaatgcg gtgttgcccc catccctgga tcatgtctat 4620

gcgcagtgga gacagcagga accagagacc ccagaatcag ggcagcctcc aggggatccc 4680

tcagcagcat tccagggcaa ggatccggct gccttctcac acctggagga cccccgtcag 4740

tgtgcactct gcctcaaata cggggatgca gactccaagg aggcggggcg gctcttgtac 4800

atcgggcaga acgagtggac acacgtcaac tgtgccatct ggtcggcgga agtcttcgag 4860

gagaacgacg gctccctcaa gaatgtgcat gctgctgtgg cccgagggag gcagatgcgc 4920

tgcgagctct gcctgaagcc tggcgccacg gtgggctgct gcctgtcctc ctgcctcagc 4980

aacttccact tcatgtgtgc ccgggccagc tactgcatct tccaggatga caagaaagtc 5040

ttctgccaga aacacactga tctcctggat ggcaaggaaa ttgtgaaccc cgatggtttt 5100

gatgttctcc gccgagtcta tgtggacttc gagggcatca acttcaagcg gaagttcttg 5160

acggggcttg aacccgatgc catcaacgtg ctcattggtt ccatccgcat tgactccctg 5220

ggtactctgt ctgatctctc ggactgcgag ggacggctct tccccattgg ctaccagtgc 5280

tcccgtctgt actggagcac agtggatgct cggaggcgct gctggtatcg gtgccgaatt 5340

ctggagtatc ggccatgggg gccgagggaa gagccagctc acctggaggc tgcagaggag 5400

aaccagacca ttgtgcacag ccccgcccct tcctcagagc ccccaggtgg tgaggacccc 5460

ccactggaca cagatgttct tgtccctgga gctcctgagc gccactcgcc cattcagaac 5520

ctggaccctc cactgcggcc agattcaggc agcgcccctc ctccagcccc ccgttctttt 5580

tcgggggctc gaatcaaagt gcccaactac tcgccatccc ggaggccctt ggggggtgtc 5640

tcctttggcc ccctgccctc ccctggaagt ccatcttcac tgacccacca catccccaca 5700

gtgggagacc cggacttccc agctcccccc agacgttccc gtcgtcccag ccctttggct 5760

cccaggccgc ctccatcacg gtgggcctcc cctcctctaa aaacctcccc tcagctcagg 5820

gtgccccctc ctacctcagt cgtcacagcc ctcacaccta cctcagggga gctggctccc 5880

cctggcccgg ccccatctcc accacccccc gaagacctgg gcccagactt cgaggacatg 5940

gaggtggtgt caggactgag tgctgctgac ctggacttcg cggccagcct gctggggact 6000

gagcccttcc aggaagagat tgtagccgct ggggccatgg ggagcagcca cgggggcccg 6060

ggggacagct ccgaggagga gtccagcccc acctcccgct acatccactt ccctgtgact 6120

gtggtgtccg cccctggtct ggccccccagc gctacccctg gagccccccg cattgaacag 6180

ctggacggcg tggacgacgg cactgacagt gaggctgagg cggtgcagca gcctcggggc 6240

cagggcacgc ctccttcggg gccaggagta gtccgggcag gggtccttgg ggctgcaggg 6300

gacagggccc ggcctcctga ggacctgcca tcggaaattg tggattttgt gttgaagaac 6360

ctaggggggtc ctggggatgg aggtgctggc cctagagagg agtcactccc cccggcgcct 6420

cccctggcta atggcagcca gccctcccaa ggcctgaccg ccagcccagc tgaccccacc 6480

cgcacatttg cctggctccc aggggcccca ggggtccggg tgttaagcct tggccctgcc 6540

cctgagcccc ccaaacccgc cacatccaaa atcatacttg tcaacaagct ggggcaagta 6600

tttgtgaaga tggctgggga gggtgaacct gtcccacccc cagtgaagca gccacctttg 6660

ccccccacca tttcccccac ggctcccacc tcctggactc tgcccccagg ccccctcctc 6720

ggcgtgctgc ccgtggtcgg agtggtccgc cctgccccgc ccccgccacc ccctcccctg 6780

acgctggtgc tgagcagtgg gccagccagc ccgccccgcc aggccatccg cgtcaagagg 6840

gtgtccactt tctccggccg gtccccgcca gcacctcccc catacaaagc cccccggctg 6900

gatgaagatg gagaggcctc agaggatacc cctcaggttc cagggcttgg cagtggcggg 6960

tttagccgtg tgaggatgaa aacccccaca gtgcgtgggg tccttgacct ggatcggcct 7020

ggggagcccg ctggggaaga aagtcctggg cccctccagg aacggtcccc tttgctgcca 7080

cttccggaag atggtcctcc ccaggtcccc gatggtcccc cagacctgct gcttgagtcc 7140

cagtggcacc actattcagg tgaggcttcg agctctgagg aagagcctcc atccccagat 7200

gataaagaga accaggcccc aaaacggact ggcccacatc tgcgcttcga gatcagcagt 7260

gaggatgggt tcagcgttga ggcagagagc ttggaggggg cgtggagaac tctgatcgag 7320

aaagtgcaag aggcccgagg gcatgcccga ctcagacatc tctcctttag tggaatgagt 7380

ggggcgagac tcctgggcat ccaccatgat gctgtcatct tcctggccga gcagctcccc 7440

ggagcccagc gttgccagca ctataagttc cgttaccacc agcagggaga gggccaggag 7500

gagccgcccc tgaatcccca tggggctgct cgggcagagg tctatctccg gaagtgcacc 7560

tttgacatgt tcaacttcct ggcctcccag caccgggtgc tccctgaggg ggccacctgt 7620

gatgaggaag aggatgaggt gcagctcagg tcaaccagac gtgccaccag cctggagctg 7680

cccatggcca tgcgttttcg tcaccttaag aagacgtcca aagaagctgt gggtgtctac 7740

agatcagcca tccacgggcg aggcctgttc tgtaagcgca acatcgacgc gggggagatg 7800

gtcatcgagt actctggcat tgtcatccgc tcggtgttga ctgacaagcg ggagaagttc 7860

tacgatggga agggcatcgg gtgctatatg ttccgcatgg atgactttga tgtagtggac 7920

gccacgatgc atggcaatgc cgcccgcttc atcaaccact cctgtgagcc caactgcttc 7980

tctcgggtca tccacgtgga gggccagaaa cacattgtta tcttcgccct gcgccgcatc 8040

ctgcgtggtg aggagctcac ctacgactac aagttcccca tcgaggatgc cagcaacaag 8100

ctgccctgca actgtggcgc caagcgctgc cgtcggttcc ttaactgagg ccgtggctgc 8160

ccaccacgac ccctcacacc tcctgctgcc gtcgctgcca tcttgcccct agcctggggg 8220

ctccctagcc cctcccagag catctcaccc ccaccctcat gttcagggtg gatgtgggca 8280

tgcaggtgac aagggccctg cctccacccc tccagcccat ccagcaatcg ccccctttct 8340

gccctggggg cccaggatgt agatattgta caaaggtttc taaatccctt cttttctatg 8400

cacttttta tttaagaggt ggggtcccag gtgggaaccc ccccacaata aagtctgtca 8460

atgtttgga 8469

<210> 7

<211> 3704

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 7
cagcagcgtg ctaagaagca gtcacataaa cagcagcagg agtaggcctc ctgcttttca 60

aaagcagagt actgcagggt cgcgaaatgc aagacactca gatgtttgaa aatctcccga 120

gttgagaatg gctactgtaa aagcgtcacc aagaaactct gacgatctgg acagtcctaa 180

ctctgtgtta gcaatactta cttccggaaa attaatgcta cttcttgtag atttttgcaa 240

ataggaaacc cccttgaaga agatctcaaa ttacgccccc caccccaaa aaaagacaaa 300

caggggagaa caaagttttg gcatgcctgc aggaacggtg gctttttag aaactaccta 360

ggaggcagaa gctaagtgat ttgctcatgc ctcttacctg ggagtagaag gtgggaagaa 420

atggaccgag gctgtgacga gaagacaagg cacagtgcag cttggtgaag ccacacgctg 480

actgcgttct gccccctctt catgcagtgc tgcgggctgg tgcatcgccg gcgagtacgg 540

gtgtcctatg gttcggcaga ctcctacact agccgtccat ccgattccga tgtatctctg 600

gaggaggacc gggaggcagt gcgcagagaa gcggagcggc aggcccaggc acagttggaa 660

aaagcaaaga caaagcccgt tgcatttgcg gttcggacaa atgtcagcta cagtgcggcc 720

catgaagatg atgttccagt gcctggcatg gccatctcat tcgaagcaaa agattttctg 780

catgttaagg aaaaatttaa caatgactgg tggatagggc gattggtaaa agaaggctgt 840

gaaatcggat tcattccaag cccagtcaaa ctagaaaaca tgaggctgca gcatgaacag 900

agagccaagc aagggaaatt ctactccagt aaatcaggag gaaattcatc atccagtttg 960

ggtgacatag tacctagttc cagaaaatca acacctccat catctgctat agacatagat 1020

gctactggct tagatgcaga agaaaatgat attccagcaa accaccgctc ccctaaaccc 1080

agtgcaaaca gtgtaacgtc accccactcc aaagagaaaa gaatgccctt ctttaagaag 1140

acagagcaca ctcctccgta tgatgtggta ccttccatgc gaccagtggt cctagtgggc 1200

ccttctctga agggctacga ggtcacagat atgatgcaaa aagcgctgtt tgatttttta 1260

aaacacagat ttgaagggcg gatatccatc acaagggtca ccgctgacat ctcgcttgcc 1320

aaacgctcgg tattaaacaa tcccagtaag cacgcaataa tagaaagatc caacacaagg 1380

tcaagcttag cggaagttca gagtgaaatc gaaaggattt ttgaacttgc aagaacattg 1440

cagttggtgg tccttgacgc ggatacaatt aatcatccag ctcaactcag taaaacctcc 1500

ttggccccta ttatagtata tgtaaagatt tcttctccta aggttttaca aaggttaata 1560

aaatctcgag ggaaatctca agctaaacac ctcaacgtcc agatggtagc agctgataaa 1620

ctggctcagt gtcctccaga gctgttcgat gtgatcttgg atgagaacca gcttgaggat 1680

gcctgtgagc accttgccga ctatctggag gcctactgga aggccaccca tcctcccagc 1740

agtagcctcc ccaaccctct ccttagccgt acattagcca cttcaagtct gcctcttagc 1800

cccaccctag cctctaattc acagggttct caaggtgatc agaggactga tcgctccgct 1860

cctatccgtt ctgcttccca agctgaagaa gaacctagtg tggaaccagt caagaaatcc 1920

cagcaccgct cttcctcctc agccccacac cacaaccatc gcagtgggac aagtcgcggc 1980

ctctccaggc aagagacatt tgactcggaa acccaggaga gtcgagactc tgcctacgta 2040

gagccaaagg aagattattc ccatgaccac gtggaccact atgcctcaca ccgtgaccac 2100

aaccacagag acgagaccca cgggagcagt gaccacagac acagggagtc ccggcaccgt 2160

tcccgggacg tggatcgaga gcaggaccac aacgagtgca acaagcagcg cagccgtcat 2220

aaatccaagg atcgctactg tgaaaaggat ggagaagtga tatcaaaaaa acggaatgag 2280

gctggggagt ggaacaggga tgtttacatc ccccaatgag ttttgccctt ttgtgttttt 2340

ttttttttttt ttttgaagtc ttgtataact aacagcatcc ccaaaacaaa gtctttgggg 2400

tctacactgc aatcatatgt gatctgtctt gtaatatttt gtattattgc tgttgcttga 2460

atagcaatag catggataga gtattgagat actttttctt ttgtaagtgc tacataaatt 2520

ggcctggtat ggctgcagtc ctccggttgc atactggact cttcaaaaac tgttttgggt 2580

agctgccact tgaacaaaat ctgttgccac ccaggtgatg ttagtgtttt aagaaatgta 2640

gttgatgtat ccaacaagcc agaatcagca cagataaaaa gtggaatttc ttgtttctcc 2700

agatttttaa tacgttaata cgcaggcatc tgatttgcat attcattcat ggaccactgt 2760

ttcttgcttg tacctctggc tgactaaatt tggggacaga ttcagtcttg ccttacacaa 2820

aggggatcat aaagttagaa tctattttct atgtactagt actgtgtact gtatagacag 2880

tttgtaaatg ttatttctgc aaacaaacac ctccttatta tatataatat atatatatat 2940

atcagtttga tcacactatt ttagagtctt aatgccaagt cagcagattt gctttatgaa 3000

ttacagggac tagaaatgcc cacattcagg aaatttgtaa taacattgtc tagacaccta 3060

tcctcattct agtagaaagt gtgtacatac tgtaaatatg tgtgattgct tgacttgaaa 3120

aggtttgaat tctgaatgtt ataccatcct tgtaagtaag tttgtaattt ccaccataaa 3180

ttatggtaaa tataaaactc cagaggttgt tctactccat acagttcaca ctgattgtga 3240

cacattctta gtagctagtg tctgttctag tcactgcact ggagtctacg agccggaact 3300

cgctatatgc acgtgtgtgt gtccgtatgt aagaaagtgt gcaccgagtg actgaatggt 3360

tgagatgaat tggaatgctg aagactaacg aagaaactag agactgatat cgagcattct 3420

gcccacctcg ctctgtattt aattaattgt gctatatgtt gctttaacaa cccattgagc 3480

agtcagggaa tgtgagtaag cttgctgcca aaggtaacta ggaaagcatt catctgctgc 3540

ctccttgttt ttgctcctag agagtgaaaa tacaggcaat tttactgtga gtgtttcact 3600

ggaaatgtac aatctttgtg tgttagagta tttgttttag taagaaatgt ttacacagct 3660

tgtggaatta tttcgtggga aaataaattt ttataacttc tccc 3704

<210> 8

<211> 4184

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 8
ccggggctga gctgcggcgg cgcctgacaa tgccccctcg cgccccggcc tcggcgcccg 60

ctcccggctc cagcgcgcct gcacgtacgt agccttcacg tgtgtgtgga tacggagtgc 120

atgtgtggag acagaggaat atgctccaac aaatttcgga tagaggcgcc gaagacagga 180

cgtggggaag ctaaagaagt aaacaggtca tggcacgttt aacaaaaaga cgacaggcgg 240

atacaaaagc tatccagcat ctttgggcag ccattgagat tatacggaac cagaagcaga 300

ttgccaacat tgaccgtatt acaaagtata tgtctcgagt ccacggtatg caccctaaag 360

agaccacccg tcagctgagc ttagctgtga aagatggtct tattgtcgaa actctaacag 420

tgggctgcaa aggttcaaaa gctggtattg aacaagaagg atattggttg ccaggagatg 480

agattgactg ggaaacagaa aatcatgact ggtattgttt tgaatgccat ttgcctggag 540

aggtgttgat atgtgacctg tgttttcgtg tgtatcattc caagtgtttg tctgatgagt 600

tcaggcttag agacagcagt agtccctggc agtgcccagt ttgcaggagc attaagaaga 660

agaatacaaa caaacaggag atgggcacat acctcagatt cattgtctcc cgcatgaagg 720

agagggctat agatcttaat aaaaaggggga aggacaataa acacccgatg tacaggaggc 780

tggtgcactc agctgtggac gttcccacca ttcaagagaa agtgaatgaa gggaaatacc 840

gaagttatga agagttcaaa gctgatgccc aattgcttct ccacaatacc gtgattttct 900

atggagcaga cagtgagcaa gctgacattg cgaggatgct atataaagac acatgtcatg 960

agctggatga actgcagctt tgcaagaatt gcttttactt gtcaaatgct cgtcctgaca 1020

actggttctg ttatccttgt atacctaatc atgagctggt ttgggctaaa atgaaaggtt 1080

ttgggttttg gccagccaaa gtcatgcaga aagaagacaa tcaagtcgac gttcgcttct 1140

ttggccacca ccaccagagg gcctggattc cttctgaaaa cattcaagat atcacagtca 1200

acattcatcg gctgcacgtg aagcgcagta tgggttggaa aaaggcctgt gatgagctgg 1260

agctgcatca gcgtttccta cgagaaggga gattttggaa atctaagaat gaggaccgag 1320

gtgaggaaga ggcagaatcc agtatctcct ccaccagtaa tgagcagcta aaggtcactc 1380

aagaaccaag agcaaagaaa ggacgacgta atcaaagtgt ggagcccaaa aaggaagaac 1440

cagagcctga aacagaagca gtaagttcta gccaggaaat acccacgatg cctcagccca 1500

tcgaaaaagt ctccgtgtca actcagacaa agaagttaag tgcctcttca ccaagaatgc 1560

tgcatcggag cacccagacc acaaacgacg gcgtgtgtca gagcatgtgc catgacaaat 1620

acaccaagat cttcaatgac ttcaaagacc ggatgaagtc ggaccacaag cgggagacag 1680

agcgtgttgt ccgagaagct ctggagaagc tgcgttctga aatggaagaa gaaaagagac 1740

aagctgtaaa taaagctgta gccaacatgc agggtgagat ggacagaaaa tgtaagcaag 1800

taaaggaaaa gtgtaaggaa gaatttgtag aagaaatcaa gaagctggca acacagcaca 1860

agcaactgat ttctcagacc aagaagaagc agtggtgcta caactgtgag gaggaggcca 1920

tgtaccactg ctgctggaac acatcctact gctccatcaa gtgccagcag gagcactggc 1980

acgcggagca caagcgcacc tgccgccgga aaagatgaag ctggcccttc ccggagtcac 2040

cccgatgatt actcttttca gacacagcgg tttttgtttc caagaagcca aaattgttta 2100

gaatttgctt cccattttgc accagccttt aaacactttt cgtgaagaaa ttttgcacag 2160

tagtttaaat cttttgttaa tgctcctccg aagtttttca gggggtaaaa gtaacatcag 2220

tggagggtat tattttaaat aaatttttaat tgagaatttg ttgcattttc agcaaatttt 2280

aaaacatttt taggttttac agagatttta acctttaaac aacagatctt taaaaaacag 2340

gtgaatacaa gtgagtttaa caaagaaaca tttagaatag atctgaatgt aagaactaca 2400

gaactgtttc agaaataaaa catactacct tgatgtgaca ttttttttctt aaccttgttg 2460

agctggtttt gttcagctta atttactgtt caaaggcatt atctgttggt cacaccagtg 2520

ggtatatgat tgaatttagg gaacagggtt gacacagcag ggctagtcct gcatattttt 2580

tcttaaatat ttcccaattg tgtttttcat tatttctttt caatatataa cttttataac 2640

aaattattag ctttgatctt gtagtttaaa attgcaggga actggggtaa tcttttactg 2700

agctggatct tagagaaaat gaatatttaa attttaaagt ttgcacattt catctttgtc 2760

ctaacatgag tgcttgtaac aaaataaaca acaaaaacaa agccaaaaac tacctttatc 2820

catatgtgaa attatagatg aggcatacga atttgtttaa tgcttccctt cccttcccac 2880

atatcatctc actgcctatt atctggtgtc acctcatgta tcgtaagtta atactaaaag 2940

aagagaaagc acttaagttt cacagaagcc gttatgtttg tagtaatggg tcattgccta 3000

ctaatgaact ccatcactgt acacagaatg aagaataatg catgttaatt ttcttgtatt 3060

aaagatgccg tgatttgtaa aaagtctgta ttttgcggaa tgtctggatt aagaagcatt 3120

accaatagga atggatcgat agttgaataa tgatttttta tacatagata tataaaatac 3180

agccaggaaa acttaaatta cttttctttt aaaatatctc acaatttatg tggtattttt 3240

aaagactgat cttagaccaa gtcaaattcc catttatcat ttagttattt tttgaggtta 3300

gagaataatt tgtacatatt tatttagacc tttgatattt attaaagcaa ttactcacaa 3360

tggaagtgaa agaatcagga gaaaagcctt ttaaaaagta ttctccaggt ttgtcagggt 3420

cactctaaag ataaaaatgt aactaagtct tctgtgaaat atcatccatc taatcttgat 3480

gctgttgcag atggtggtga cacaagttaa ttgacaaact actgccaaat ggtgcacaat 3540

attttgtaaa aagtacccag tagccccatt tcatacaatg tacctaaatt atgcagtaac 3600

ttggcatcat cgttccctcc ttgttgctgt gtaattagtc agtgttgcca cagtgtgtgg 3660

cgctgatgga gatgtcagaa ccgagaacac ttaaccttct ttgattgttt ttcaagtttt 3720

aagacttcga tccaccccta tgagagcaag taattgtgga aatatttttg gtgtaaaatc 3780

attccagagt atgtaatatt taactgatag ctgcatgaaa gtgagattcg tgttactttg 3840

gcttttctgt ctctgttgac acggttgcac atttccaagt tactacagcg tgaaaactgt 3900

gtgtttaaaa aaaaacaaaa ttaaaaaaag agattgtggc ctggttttgt aaaagtttta 3960

ggtaaaatta caattgattg ttttaggaat cattattaaa aattttctgc aaatcataaa 4020

gctatatcga ggtgttgagc ttagccacta tgcacattgt aattattcat tgtggctgtc 4080

cagttctatg atgcattctg gcattttgta agctgctctg actagcaata tatagattca 4140

tttaatgtgt taacattggt taataaatgt atttaaaaaa aact 4184

<210> 9

<211> 6714

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 9
ccctaggccc gggtcccgga tccccgcgca cccggccagg ctctggcacg ttttggggga 60

ggtgcctgca ggacccaaca tactcaatga gcttccagcg caatgtccga tcgctcgggg 120

ccgactgcca agggaaagga tggaaagaag tattcctcgc tcaacctgtt tgatacgtat 180

aagggcaagt ccttagagat ccagaaaccc gctgttgccc ctcgccatgg cctgcagagt 240

ctcgggaaag ttgccattgc ccggcgtatg ccacctccag ccaaccttcc aagcctgaaa 300

gccgagaaca aaggcaatga ccccaatgtc tcactagtgc caaaagacgg aacaggatgg 360

gcaagcaaac aggagcagtc cgaccccaag agttccgatg cctcaaccgc tcagccgccg 420

gaatcgcagc cactgccggc ttcacagacg cctgcctcca accagccgaa acgacccccа 480

gcagcccccg agaacactcc tttggttcca agcggggtaa agtcctgggc acaagccagc 540

gtcacccatg gagcacatgg agatggtgga agggcatcaa gcctactgtc acgattctct 600

cgagaggaat ttccgaccct gcaggcggct ggcgaccagg acaaggctgc caaggaaagg 660

gagtctgccg aacagtcgtc tgggcccgga ccaagcctcc gccccccaaaa ttctacaact 720

tggagggacg gaggtgggcg tggccctgat gagctggagg gcccggactc caaacttcat 780

catggtcatg atccccgggg tgggctacag ccttcaggcc caccccagtt ccctccctac 840

cgcggaatga tgccgccttt catgtatccc ccatatctcc cgttccctcc gccctatgga 900

ccccaggggc cttaccgata ccccactcct gatgggccca gccgttttcc ccgtgtggcg 960

ggcccccgag gctcagggcc accaatgcgc ttagtagagc ctgtgggtcg tccctctatt 1020

ctcaaagagg ataatctcaa agagtttgat cagttggatc aggagaatga tgatggttgg 1080

gcaggggccc atgaagaggt tgactacact gaaaagctca agttcagcga tgaggaagat 1140

gggcgagact ctgatgagga gggagctgag ggccacaggg attcccaatc agcttctggt 1200

gaggaacggc cccctgaagc agatggcaaa aagggcaact cccccaacag cgaaccgccc 1260

actcctaaga cggcctgggc agaaacctct cggcctccag agacagagcc gggacctcct 1320

gccccaaagc ctcccctacc ccctggggac tacccagatc gtgggggtcc tccctgcaag 1380

cccccagcac ctgaagatga ggatgaggca tggcggcagc gacgaaagca gtcgtcatct 1440

gagatttccc tggcagtgga gcgggcccgg cgacggcgag aagaagagga gcggcgcatg 1500

caagaagagc gccgggcagc ctgtgctgag aagctcaagc gactcgatga aaagtttggg 1560

gcacctgaca agcggctcaa agcagagcct gctgccccac ctgctgcccc ttctacccca 1620

gctccaccac ctgcagtccc taaagaactc cctgcacctc cagctccacc tccagcatca 1680

gccccaacac cagagaaaga acctgaagag ccagcacagg cccctcctgc ccaatctact 1740

cctactccag gtgtggctgc ggctcccact ctggtgagtg gtggtggcag taccagtagc 1800

accagcagtg gcagcttcga agccagccca gtggaaccac aactgccctc aaaagagggt 1860

cctgaaccac cagaagaggt tcctcctcct accacacccc cagttccaaa ggtggaaccc 1920

aagggtgatg ggattggtcc cacccgccag ccccctagtc agggcttggg ctaccccaaa 1980

tatcagaagt cgttgcctcc tcgtttccag cggcagcagc aggagcagct cctgaagcag 2040

cagcagcagc accagtggca gcagcatcaa cagggctctg cccctcctac cccagtgccc 2100

ccatcaccac cacagcctgt gaccctgggg gctgtgccag ctccacaggc tccacccccg 2160

ccccccaagg ccctgtaccc aggtgctctg ggccggcccc cacccatgcc cccaatgaac 2220

tttgatcccc gatggatgat gattcctcct tatgtggacc cccggctcct ccagggtcgt 2280

ccccctctag acttctaccc tcctggtgtg catccctctg gcctagttcc ccgagagcgt 2340

tcagacagtg ggggctcaag ctcagagcca tttgaccgtc atgcacctgc tatgttacgg 2400

gaacggggca ctccaccggt ggatccaaag ttggcctggg taggagatgt cttcaccgcc 2460

acacccgctg aaccccgccc acttacctca cctctgcgcc aggctgcgga tgaggatgac 2520

aaggggatga ggagcgagac tcctccagta cctcccccac caccctatct ggccagttat 2580

ccaggctttc ctgagaatgg agcccctggg cccccaatct ctcgctttcc tctggaggaa 2640

ccagggcccc gtccactccc ctggcccccа ggcagtgatg aagtggccaa gatacaaact 2700

ccaccaccca agaaggagcc ccctaaggag gagactgcac agctgacggg gccagaagca 2760

ggccgaaagc ctgcccgcgg agtcgggagt ggaggccagg gccccccacc accacgcaga 2820

gagagtcgca cagagacccg ctggggccct cgtccaggga gcagtcgtcg tggaatccct 2880

ccagaggagc caggggcccc accccgccgg gctgggccta taaagaaacc tccaccacct 2940

acaaaagtag aagagctgcc tcccaagccc ctcgaacagg gggatgaaac ccccaaaccc 3000

ccaaagccag acccactcaa gataaccaag gggaagctag ggggccccaa ggagacccca 3060

cccaatggaa atctttcccc tgccccaagg cttcggaggg actattcgta tgaaagagtg 3120

ggtcctacct cttgccgggg tcggggccga ggcgagtatt ttgccagagg gaggggtttt 3180

cgggggacct atgggggacg agggcgggga gcccgaagcc gggaattccg cagttaccga 3240

gagtttcgag gagatgatgg gcgtggaggt gggacagggg gaccaaacca ccctcctgct 3300

ccccgaggcc gcactgccag cgagacacgg agcgagggtt cagagtatga ggaaatcccc 3360

aagcggcgcc ggcagcgggg ctcagaaaca ggcagcgaga cccatgagag tgatctggct 3420

ccttcagaca aggaggctcc cacacccaag gagggaacac tcacccaggt ccctctcgct 3480

cccccaccac caggagcccc accttcacca gccccagccc gcttcactgc ccggggtggg 3540

cgagtcttca ctcccagagg ggtgccatct cgccggggcc gaggaggagg gaggcccccc 3600

cctcaagttt gcccaggctg gagccctcca gccaagtctc tggctcccaa gaaacctccc 3660

acaggccctt tgccaccaag taaggagcct ttgaaagaga agttgatccc agggcctctg 3720

tcccctgtgg cgcgcggagg cagcaatgga ggtagcaatg tgggcatgga agatggggag 3780

cgaccccgaa ggaggcgaca tgggagggct cagcagcagg ataaaccgcc tcgtttccgg 3840

aggctgaagc aggaacggga gaatgccgca agggggtctg agggcaagcc ctccctaacc 3900

cttccagcct ccgctcctgc acctgaggag gccctcacaa cagtcacagt ggccccagca 3960

cctcgccggg cagctgccaa gtctcctgat ctgtcaaacc agaactcaga ccaagccaat 4020

gaggaatggg agactgcatc agagagcagt gacttcacca gtgagcgccg aggggacaaa 4080

gaggcacccc caccagtact gctgacaccc aaggctgtgg gaactcctgg gggaggtgga 4140

ggtggagccg taccaggtat ttcagccatg tcccgcggag atctgagcca gagagccaag 4200

gatttgagta aacggagctt ctcaagtcag cggccaggca tggaacggca gaatcggcgc 4260

cctggcccag ggggcaaggc tggcagcagt ggcagcagca gtggaggagg cggtgggggt 4320

cctggaggaa ggaccgggcc aggacgaggc gacaagagga gctggccctc tcccaagaac 4380

cgaagtcgtc ctccagagga gcgtcccccg gggcttcccc tgcctccccc acctcccagc 4440

agttctgctg tcttccgcct ggaccaagtt atccacagca accctgctgg catccaacag 4500

gctctggccc agcttagtag ccgtcaaggg agtgtaactg caccaggggg tcatccaagg 4560

cacaagcctg ggcctcccca agcccctcag ggcccctctc ctaggccccc aacccgatac 4620

gagccccaga gggtcaacag cggcctcagt tctgaccccc actttgagga gccggggcca 4680

atggtgagag gggtgggtgg gactcctcgg gactctgccg gggttagtcc ctttcccccc 4740

aaacgtcggg agcggcctcc cagaaaacca gagctgctac aggaggaatc tttgccacct 4800

cctcatagct ctggattctt gggctctaag cctgagggcc caggccctca ggcagagtcc 4860

agagatacag gcacagaggc cctgacccct cacatctgga accgtttaca tactgccact 4920

agccgaaaga gttaccggcc cagctccatg gagccttgga tggagcccct gagtcctttt 4980

gaggatgtgg ctggcacaga aatgagtcag tctgacagtg gggtggacct gagtggggat 5040

tctcaggtgt catcaggtcc ctgcagccag cgaagttccc ctgatggagg actcaagggg 5100

gcagcagagg gacccccccaa gaggcctgga ggctcctcac ccctgaatgc tgttccttgt 5160

gagggtccac ctggctctga acctcctagg agaccaccac ctgcccccca cgatggggac 5220

agaaaggagc tgccccggga gcagcctctg ccccctggcc ccattggcac agaacgatca 5280

cagcatacag accgaggcac agagcctggc cccattcggc catcccatcg acctggtccc 5340

ccagtccagt ttggcactag tgacaaggac tcagacttac gcctagtggt aggagacagc 5400

ttgaaagcag agaaggagct aacagcatca gtcactgagg ccattcctgt atcacgagac 5460

tgggagctgc ttcccagtgc tgctgcctct gctgagccac aatccaagaa cctggattct 5520

gggcactgtg tcccggagcc cagctcctca ggccagcgcc tgtatcctga ggttttctat 5580

ggcagtgctg ggccttccag ttctcagatc tctgggggag ccatggactc tcaattacat 5640

ccaaacagtg gaggcttccg ccctgggaca ccctcactgc acccttacag atcacagccc 5700

ctatacctac cccccggccc agcccctccc tcagcactgc tctctggggt agctctcaag 5760

ggccagtttc tggatttctc cacaatgcaa gctacagagc tggggaagtt gccggctgga 5820

ggagttctct accctccacc ttccttcctc tactctccgg ctttctgccc cagtcctttg 5880

cctgacacat cgttgcttca ggtacgccag gatctgccat ccccttcgga tttttattct 5940

actcctctgc agcctggtgg ccaaagtggc tttctccctt caggggctcc tgcccagcag 6000

atgcttctac ccatggtaga ctcacagctg cctgtggtga actttggctc cctgccgcca 6060

gcaccacctc ctgccccacc tcccctttct ctgttacctg tgggccctgc tctgcagccc 6120

cccagcctgg ctgtgcggcc cccacctgct cctgctactc gggtgctgcc ttcacctgcc 6180

aggcccttcc ccgctagctt ggggcgagca gagctgcatc cagtggaact aaagccgttc 6240

caggattatc aaaaactgag cagcaacctt gggggacctg gatcatcacg gactccccca 6300

actggaaggt ccttctctgg cctcaattcc cgtctcaagg ccacgccttc cacctacagt 6360

ggagtcttcc gcacccagcg cgtcgacctt taccagcagg cctccccacc agatgccctg 6420

cgctggatac ctaagccttg ggagcggaca gggctgccac ctcgagaagg gccctcccga 6480

cgggcagagg agcctgggtc ccgaggggac aaggagcctg ggttgccccc accccgctga 6540

gggagttcct cttgcccccc acccccgggg cttgtatata gattataaat atataagggg 6600

gaaaggggtg ggcggggagg ggttgtgggg ctggggcctc acttcccctc ctcccccttc 6660

ccctggtccc ctgtccctgg ggctgtttgt taaaaaagag taataaaagg attt 6714

<210> 10

<211> 2197

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 10
gccgcgaggg cggggcccgc agttcggttg cgctgcggag cgcagctgtg agggagtcgc 60

tgtgatccgg ggccccggaa cccgagctgg agctgaagcg caggctgcgg ggcgcggagt 120

cgggaggcct gagtgttcct tccagcatgt cggaggggga gtcccagaca gtacttagca 180

gtggctcaga cccaaaggta gaatcctcat cttcagctcc tggcctgaca tcagtgtcac 240

ctcctgtgac ctccacaacc tcagctgctt ccccagagga agaagaagaa agtgaagatg 300

agtctgagat tttggaagag tcgccctgtg ggcgctggca gaagaggcga gaagaggtga 360

atcaacggaa tgtaccaggt attgacagtg catacctggc catggataca gaggaaggtg 420

tagaggttgt gtggaatgag gtacagttct ctgaacgcaa gaactacaag ctgcaggagg 480

aaaaggttcg tgctgtgttt gataatctga ttcaattgga gcatcttaac attgttaagt 540

ttcacaaata ttgggctgac attaaagaga acaaggccag ggtcattttt atcacagaat 600

acatgtcatc tgggagtctg aagcaatttc tgaagaagac caaaaagaac cacaagacga 660

tgaatgaaaa ggcatggaag cgttggtgca cacaaatcct ctctgcccta agctacctgc 720

actcctgtga ccccccccatc atccatggga acctgacctg tgacaccatc ttcatccagc 780

acaacggact catcaagatt ggctctgtgg ctcctgacac tatcaacaat catgtgaaga 840

cttgtcgaga agagcagaag aatctacact tctttgcacc agagtatgga gaagtcacta 900

atgtgacaac agcagtggac atctactcct ttggcatgtg tgcactggag atggcagtgc 960

tggagattca gggcaatgga gagtcctcat atgtgccaca ggaagccatc agcagtgcca 1020

tccagcttct agaagaccca ttacagaggg agttcattca aaagtgcctg cagtctgagc 1080

ctgctcgcag accaacagcc agagaacttc tgttccaccc agcattgttt gaagtgccct 1140

cgctcaaact ccttgcggcc cactgcattg tgggacacca acacatgatc ccagagaacg 1200

ctctagagga gatcaccaaa aacatggata ctagtgccgt actggctgaa atccctgcag 1260

gaccaggaag agaaccagtt cagactttgt actctcagtc accagctctg gaattagata 1320

aattccttga agatgtcagg aatgggatct atcctctgac agcctttggg ctgcctcggc 1380

cccagcagcc acagcaggag gaggtgacat cacctgtcgt gccccctct gtcaagactc 1440

cgacacctga accagctgag gtggagactc gcaaggtggt gctgatgcag tgcaacattg 1500

agtcggtgga ggagggagtc aaacaccacc tgacacttct gctgaagttg gaggacaaac 1560

tgaaccggca cctgagctgt gacctgatgc caaatgagaa tatccccgag ttggcggctg 1620

agctggtgca gctgggcttc attagtgagg ctgaccagag ccggttgact tctctgctag 1680

aagagacctt gaacaagttc aattttgcca ggaacagtac cctcaactca gccgctgtca 1740

ccgtctcctc ttagagctca ctcgggccag gccctgatct gcgctgtggc tgtccctgga 1800

cgtgctgcag ccctcctgtc ccttcccccc agtcagtatt accctgtgaa gccccttccc 1860

tcctttatta ttcaggaggg ctgggggggc tccctggttc tgagcatcat cctttccct 1920

cccctctctt cctcccctct gcactttgtt tacttgtttt gcacagacgt gggcctgggc 1980

cttctcagca gccgccttct agttgggggc tagtcgctga tctgccggct cccgcccagc 2040

ctgtgtggaa aggaggccca cgggcactag gggagccgaa ttctacaatc ccgctggggc 2100

ggccggggcg ggagagaaag gtggtgctgc agtggtggcc ctgggggggcc attcgattcg 2160

cctcagttgc tgctgtaata aaagtctact ttttgct 2197

<210> 11

<211> 6113

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 11
taatacttaa ttaccttcta ataattggag cagaagatga acccaactaa tcctttcagt 60

gggcagcagc ctagtgcttt ttcggcgtct tctagtaatg taggaacact tccatctaag 120

ccgccatttc gatttggtca accttctctt tttggacaaa acagtacctt atctgggaag 180

agctcgggat tttcacaggt atccagcttt ccagcgtctt ctggagtaag tcattcctct 240

tcagtgcaaa cattagggtt cacccaaacc tcaagtgttg gacccttttc tggacttgag 300

cacacttcca cctttgtggc tacctctggg ccttcaagtt catctgtgct gggaaacaca 360

ggatttagtt ttaaatcacc caccagtgtt ggggctttcc caagcacttc tgcttttgga 420

caagaagctg gagaaatagt gaactctggt tttgggaaaa cagaattcag ctttaaacct 480

ctggaaaatg cagtgttcaa accaatactg ggggctgaat ctgagccaga gaaaacccag 540

agccaaattg cttctgggtt ttttacattt tcccacccaa ttagtagtgc acctggaggc 600

ctggcccctt tctcttttcc tcaagtaaca agtagttcag ctaccacttc aaattttacc 660

ttttcaaaac ctgttagtag taataattca ttatctgcct ttacccctgc tttgtcaaac 720

caaaatgtag aggaagagaa gagaggacct aagtcaatat ttggaagttc taataatagc 780

ttcagtagct tccctgtatc atctgcggtt ttgggcgaac ctttccaggc tagcaaagca 840

ggtgtcaggc aggggtgtga agaagctgtt tcccaggtgg aaccacttcc cagcctaatg 900

aaaggactga aaaggaagga ggaccaggat cgctccccaa ggagacatgg ccacgagcca 960

gcagaagatt cggatcctct gtcccggggc gatcatcctc cagacaaacg acctgtccgc 1020

ctgaatcgac cccggggagg tactttattt ggtcggacga tacaggatgt tttcaaaagc 1080

aataaggaag taggtcgtct gggcaacaag gaggccaaaa aggaaactgg ctttgttgag 1140

tctgcagaaa gtgaccacat ggctatccca ggagggaatc agtctgtcct ggcaccttcc 1200

cggattccag gtgtgaataa agaggaagaa actgaaagta gagagaagaa agaagattct 1260

ctaagaggaa ctccggcgcg tcagagtaac agaagcgaga gcacagacag tcttgggggc 1320

ttgtctccct ctgaagtcac agccatccag tgcaagaaca tccctgacta cctcaacgac 1380

aggaccattc tggagaacca ttttggcaaa attgctaaag tgcagcgcat ctttaccagg 1440

cgcagcaaaa agcttgcagt ggtacatttc tttgatcatg catctgcagc cctggctaga 1500

aagaagggga aaagtttgca taaagacatg gctatctttt ggcacaggaa gaaaataagc 1560

cccaataaga aacccttttc cctgaaggag aagaaaccag gtgacggtga agtcagcccg 1620

agcacagagg atgcaccctt tcagcactct cctcttggca aggccgcagg gaggactggt 1680

gctagcagcc tcctgaataa aagctctcca gtgaagaagc caagtcttct aaaggcccac 1740

caattcgagg gagactcttt tgactcagcc tccgagggct ccgagggcct cgggccatgt 1800

gtgctctccc tcagtaccct gataggcact gtggctgaga catccaagga gaagtaccgc 1860

ctgcttgacc agagagacag gatcatgcgg caagctcggg tgaagagaac cgatctggac 1920

aaagcgagga cttttgttgg cacctgcctg gatatgtgtc ctgagaagga gaggtacatg 1980

cgggagaccc gtagccagct gagcgtgttc gaagtggtcc cagggactga ccaggtggac 2040

cacgcagcag ctgtgaaaga gtacagtcgg tcctcggcgg atcaggagga gcccctgccc 2100

cacgagctgc ggcccttgcc agtgctcagc aggaccatgg actacctggt gacccagatc 2160

atggaccaga aggagggcag cctgcgggat tggtatgact tcgtgtggaa ccgcacgcgt 2220

ggcatacgga aggatatcac gcagcagcac ctctgtgacc ccctgacggt gtccctgatt 2280

gagaagtgca cccggtttca catccactgt gcccacttca tgtgtgagga gcccatgtcc 2340

tcctttgatg ccaagatcaa taatgagaac atgaccaagt gcctgcagag cctgaaggag 2400

atgtaccagg acctgagaaa caagggtgtc ttctgtgcca gcgaagcgga gttccagggc 2460

tacaatgttc tgctcagtct caacaaggga gacatcctaa gagaagtaca acagttccat 2520

cctgctgtta gaaactcatc tgaggtgaaa tttgctgttc aggcttttgc tgcattgaac 2580

agtaataatt ttgtgagatt tttcaaactg gtccagtcag cttcttacct gaacgcttgt 2640

cttttacact gttacttcag tcagatccgc aaggatgctc tccgggcgct caactttgcg 2700

tacacggtga gcacacagcg atctaccatc tttcccctgg atggtgtggt gcgcatgctg 2760

ctgttcagag actgtgaaga ggccaccgac ttcctcacct gccacggcct caccgtttcc 2820

gacggctgtg tggagctgaa ccggtctgca ttcctggaac cagagggatt atccaagacc 2880

aggaagtcgg tgtttattac taggaagctg acggtgtcag tcggggaaat tgtgaacgga 2940

gggccattgc cccccgtccc tcgtcatacc cctgtgtgca gcttcaactc ccagaacaag 3000

tacatcgggg agagcctggc cgcggagctg cccgtcagca cccagagacc cggctccgac 3060

acagtgggcg gagggagagg agaggagtgt ggtgtagagc cggatgcacc cctgtccagt 3120

ctcccacagt ctctaccagc ccctgcgccc tcaccagtgc ctctgcctcc tgtcctggca 3180

ctgaccccgt ctgtggcgcc cagcctcttc cagctgtctg tgcagcctga accaccgcct 3240

ccagagcccg tgcccatgta ctctgacgag gacctggcgc aggtggtgga cgagctcatc 3300

caggaggccc tgcagaggga ctgtgaggaa gttggctctg cgggtgctgc ctacgcagct 3360

gccgccctgg gtgtttctaa tgctgctatg gaggatttgt taacagctgc aaccacgggc 3420

attttgaggc acattgcagc tgaagaagtg tctaaggaaa gagagcgaag ggagcaggag 3480

aggcagcggg ctgaagagga aaggttgaaa caagagagag agctggtgtt aagtgagctg 3540

agccagggcc tggccgtgga gctgatggaa cgcgtgatga tggagtttgt gagggaaacc 3600

tgctcccagg agttgaagaa tgcagtagag acagaccaga gggtccgtgt ggcccgttgc 3660

tgtgaggatg tctgtgccca cttagtggac ttgtttctcg tggaggaaat cttccagact 3720

gcaaaggaga ccctccagga gcttcagtgc ttctgcaagt atctacagcg gtggagggaa 3780

gctgtcacag cccgcaagaa actgaggcgc caaatgcggg ctttccctgc tgcgccctgc 3840

tgcgtggacg tgagcgaccg gctgagggcg ctggcgccca gcgcagagtg ccccattgct 3900

gaagagaacc tggccagggg cctcctggac ctgggccatg cagggagatt gggcatctcc 3960

tgcaccaggt taaggcggct cagaaacaag acagctcacc agatgaaggt tcagcacttc 4020

taccagcagc tgctgagtga tgtggcatgg gcgtctctgg acctgccatc cctcgtggct 4080

gagcacctcc ctgggaggca ggagcatgtg ttttggaagc tggtgctggt gttgccggat 4140

gtagaggagc agtccccaga gagttgtggc agaattctag caaattggtt aaaagtcaag 4200

ttcatgggag atgaaggctc agtggatgac acatccagcg atgctggtgg gattcagacg 4260

ctttcgcttt tcaactcact tagcagcaaa ggggatcaga tgatttctgt taacgtgtgt 4320

ataaaggtgg cccatggcgc cctcagtgat ggtgccattg atgctgtgga gacacagaag 4380

gacctcctgg gagccagtgg gctcatgctg ctgcttcccc ccaaaatgaa gagtgaggac 4440

atggcagagg aggacgtgta ctggctgtcg gccttgctgc agctcaagca gctcctgcag 4500

gctaagccct tccagcctgc gcttcctctg gtggttcttg tgcctagccc aggaggggac 4560

gccgttgaga aggaagtaga agatggtctg atgctacagg acttggtttc agctaagctg 4620

atttcagatt acactgttac cgagatccct gataccatta atgatctaca aggttcaact 4680

aaggttttgc aagcagtgca gtggctggtt tcccactgcc cccattccct tgacctctgc 4740

tgccagactc tcattcagta cgtcgaagac gggattggcc atgagtttag tggccgcttt 4800

ttccatgaca gaagagagag gcgtctgggc ggtcttgctt ctcaggagcc tggcgccatc 4860

attgagctgt ttaacagtgt gctgcagttc ctggcttctg tggtgtcctc tgaacagctg 4920

tgtgacctgt cctggcctgt cactgagttt gctgaggcag ggggcagccg gctgcttcct 4980

cacctgcact ggaatgcccc agagcacctg gcctggctga agcaggctgt gctcgggttc 5040

cagcttccgc agatggacct tccacccctg ggggccccct ggctccccgt gtgctccatg 5100

gttgtccagt acgcctccca gatccccagc tcacgccaga cacagcctgt cctccagtcc 5160

caggtggaga acctgctcca cagaacctac tgtaggtgga agagcaagag tccctcccca 5220

gtccatgggg caggcccctc ggtcatggag atcccatggg atgatcttat cgccttgtgt 5280

atcaaccaca agctgagaga ctggacgccc ccccggcttc ctgttacatc agaggcgctg 5340

agtgaagatg gtcagatatg tgtgtatttt tttaaaaacg atttgaaaaa atatgatgtt 5400

cctttgtcgt gggaacaagc caggttgcag acgcagaagg agctacagct gagagaggga 5460

cgtttggcaa taaagccttt tcatccttct gcaaacaatt ttcccatacc attgcttcac 5520

atgcaccgta actggaagag gagcacagag tgtgctcaag aggggaggat tcccagcaca 5580

gaggatctga tgcgaggagc ttctgctgag gagctcttgg cgcagtgttt gtcgagcagt 5640

ctgctgctgg agaaagaaga gaacaagagg tttgaagatc agcttcagca atggttgtct 5700

gaagactcag gagcatttac ggatttaact tcccttcccc tctatcttcc tcagactcta 5760

gtgtctcttt ctcacactat tgaacctgtg atgaaaacat ctgtaactac tagcccacag 5820

agtgacatga tgagggagca actgcagctg tcagaggcga caggaacgtg tctaggcgaa 5880

cgactaaagc acctggaaag gctgatccgg agttcaaggg aagaggaagt tgcctctgag 5940

ctccatctct ctgcgctgct agacatggtg gacatttgag cagcctgacc tgtggggagg 6000

gggtctctcc cgaagagttt ctgtttttac tcaaaataat gttattctca gatgcttgat 6060

gcactgttgg aaatgtgatt aatttaatca tgcagataaa ccatttaaat gtc 6113

<210> 12

<211> 6493

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 12
gaagtccggc cttccgagag ctagctgtcc gccgcggccc ccgcacgccg ggcagccgtc 60

cctcgccgcc tcgggcgcgc caccatgggg ccccggctca gcgtctggct gctgctgctg 120

cccgccgccc ttctgctcca cgaggagcac agccgggccg ctgcgaaggg tggctgtgct 180

ggctctggct gtggcaaatg tgactgccat ggagtgaagg gacaaaaggg tgaaagaggc 240

ctcccggggt tacaaggtgt cattgggttt cctggaatgc aaggacctga ggggccacag 300

ggaccaccag gacaaaaggg tgatactgga gaaccaggac tacctggaac aaaagggaca 360

agaggacctc cgggagcatc tggctaccct ggaaacccag gacttcccgg aattcctggc 420

caagacggcc cgccaggccc cccaggtatt ccaggatgca atggcacaaa gggggagaga 480

gggccgctcg ggcctcctgg cttgcctggt ttcgctggaa atcccggacc accaggctta 540

ccagggatga agggtgatcc aggtgagata cttggccatg tgcccgggat gctgttgaaa 600

ggtgaaagag gatttcccgg aatcccaggg actccaggcc caccaggact gccagggctt 660

caaggtcctg ttgggcctcc aggatttacc ggaccaccag gtcccccagg ccctcccggc 720

cctccaggtg aaaagggaca aatgggctta agttttcaag gaccaaaagg tgacaagggt 780

gaccaagggg tcagtgggcc tccaggagta ccaggacaag ctcaagttca agaaaaagga 840

gacttcgcca ccaagggaga aaagggccaa aaaggtgaac ctggatttca ggggatgcca 900

ggggtcggag agaaaggtga acccggaaaa ccaggaccca gaggcaaacc cggaaaagat 960

ggtgacaaag gggaaaaagg gagtcccggt tttcctggtg aacccgggta cccaggactc 1020

ataggccgcc agggcccgca gggagaaaag ggtgaagcag gtcctcctgg cccacctgga 1080

attgttatag gcacaggacc tttgggagaa aaaggagaga ggggctaccc tggaactccg 1140

gggccaagag gagagccagg cccaaaaggt ttcccaggac taccaggcca acccggacct 1200

ccaggcctcc ctgtacctgg gcaggctggt gcccctggct tccctggtga aagaggagaa 1260

aaaggtgacc gaggatttcc tggtacatct ctgccaggac caagtggaag agatgggctc 1320

ccgggtcctc ctggttcccc tgggcccccc gggcagcctg gctacacaaa tggaattgtg 1380

gaatgtcagc ccggacctcc aggtgaccag ggtcctcctg gaattccagg gcagccagga 1440

tttataggcg aaattggaga gaaaggtcaa aaaggagaga gttgcctcat ctgtgatata 1500

gacggatatc gggggcctcc cgggccacag ggacccccgg gagaaatagg tttcccaggg 1560

cagccagggg ccaagggcga cagaggtttg cctggcagag atggtgttgc aggagtgcca 1620

ggccctcaag gtacaccagg gctgataggc cagccaggag ccaaggggga gcctggtgag 1680

ttttatttcg acttgcggct caaaggtgac aaaggagacc caggctttcc aggacagccc 1740

ggcatgccag ggagagcggg ttctcctgga agagatggcc atccgggtct tcctggcccc 1800

aagggctcgc cgggttctgt aggattgaaa ggagagcgtg gccccccctgg aggagttgga 1860

ttcccaggca gtcgtggtga caccggcccc cctgggcctc caggatatgg tcctgctggt 1920

cccattggtg acaaaggaca agcaggcttt cctggaggcc ctggatcccc aggcctgcca 1980

ggtccaaagg gtgaaccagg aaaaattgtt cctttaccag gcccccctgg agcagaagga 2040

ctgccggggt ccccaggctt cccaggtccc caaggagacc gaggctttcc cggaacccca 2100

ggaaggccag gcctgccagg agagaagggc gctgtgggcc agccaggcat tggatttcca 2160

gggcccccccg gccccaaagg tgttgacggc ttacctggag acatggggcc accggggact 2220

ccaggtcgcc cgggatttaa tggcttacct gggaacccag gtgtgcaggg ccagaaggga 2280

gagcctggag ttggtctacc gggactcaaa ggtttgccag gtcttcccgg cattcctggc 2340

acacccgggg agaaggggag cattggggta ccaggcgttc ctggagaaca tggagcgatc 2400

ggacccccctg ggcttcaggg gatcagaggt gaaccgggac ctcctggatt gccaggctcc 2460

gtggggtctc caggagttcc aggaataggc ccccctggag ctaggggtcc ccctggagga 2520

cagggaccac cggggttgtc aggccctcct ggaataaaag gagagaaggg tttccccgga 2580

ttccctggac tggacatgcc gggccctaaa ggagataaag gggctcaagg actccctggc 2640

ataacgggac agtcggggct ccctggcctt cctggacagc agggggctcc tgggattcct 2700

gggtttccag gttccaaggg agaaatgggc gtcatgggga cccccgggca gccgggctca 2760

ccaggaccag tgggtgctcc tggattaccg ggtgaaaaag gggaccatgg ctttccgggc 2820

tcctcaggac ccaggggaga ccctggcttg aaaggtgata agggggatgt cggtctccct 2880

ggcaagcctg gctccatgga taaggtggac atgggcagca tgaagggcca gaaaggagac 2940

caaggagaga aaggacaaat tggaccaatt ggtgagaagg gatcccgagg agaccctggg 3000

accccaggag tgcctggaaa ggacgggcag gcaggacagc ctgggcagcc aggacctaaa 3060

ggtgatccag gtataagtgg aaccccaggt gctccaggac ttccgggacc aaaaggatct 3120

gttggtggaa tgggcttgcc aggaacacct ggagagaaag gtgtgcctgg catccctggc 3180

ccacaaggtt cacctggctt acctggagac aaaggtgcaa aaggagagaa agggcaggca 3240

ggcccacctg gcataggcat cccagggctg cgaggtgaaa agggagatca agggatagcg 3300

ggtttcccag gaagccctgg agagaaggga gaaaaaggaa gcattgggat cccaggaatg 3360

ccagggtccc caggccttaa agggtctccc gggagtgttg gctatccagg aagtcctggg 3420

ctacctggag aaaaaggtga caaaggcctc ccaggattgg atggcatccc tggtgtcaaa 3480

ggagaagcag gtcttcctgg gactcctggc cccacaggcc cagctggcca gaaaggggag 3540

ccaggcagtg atggaatccc ggggtcagca ggagagaagg gtgaaccagg tctaccagga 3600

agaggattcc cagggtttcc aggggccaaa ggagacaaag gttcaaaggg tgaggtgggt 3660

ttcccaggat tagccgggag cccaggaatt cctggatcca aaggagagca aggattcatg 3720

ggtcctccgg ggccccaggg acagccgggg ttaccgggat ccccaggcca tgccacggag 3780

gggcccaaag gagaccgcgg acctcagggc cagcctggcc tgccaggact tccgggaccc 3840

atggggcctc cagggcttcc tgggattgat ggagttaaag gtgacaaagg aaatccaggc 3900

tggccaggag cacccggtgt cccagggccc aagggagacc ctggattcca gggcatgcct 3960

ggtattggtg gctctccagg aatcacaggc tctaagggtg atatggggcc tccaggagtt 4020

ccaggatttc aaggtccaaa aggtcttcct ggcctccagg gaattaaagg tgatcaaggc 4080

gatcaaggcg tcccgggagc taaaggtctc ccgggtcctc ctggcccccc aggtccttac 4140

gacatcatca aaggggagcc cgggctccct ggtcctgagg gccccccagg gctgaaaggg 4200

cttcagggac tgccaggccc gaaaggccag caaggtgtta caggattggt gggtatacct 4260

ggacctccag gtattcctgg gtttgacggt gcccctggcc agaaaggaga gatgggacct 4320

gccgggccta ctggtccaag aggatttcca ggtccaccag gccccgatgg gttgccagga 4380

tccatggggc ccccaggcac cccatctgtt gatcacggct tccttgtgac caggcatagt 4440

caaacaatag atgacccaca gtgtccttct gggaccaaaa ttctttacca cgggtactct 4500

ttgctctacg tgcaaggcaa tgaacgggcc catggccagg acttgggcac ggccggcagc 4560

tgcctgcgca agttcagcac aatgcccttc ctgttctgca atattaacaa cgtgtgcaac 4620

tttgcatcac gaaatgacta ctcgtactgg ctgtccaccc ctgagcccat gcccatgtca 4680

atggcaccca tcacggggga aaacataaga ccatttatta gtaggtgtgc tgtgtgtgag 4740

gcgcctgcca tggtgatggc cgtgcacagc cagaccattc agatcccacc gtgccccagc 4800

gggtggtcct cgctgtggat cggctactct tttgtgatgc acaccagcgc tggtgcagaa 4860

ggctctggcc aagccctggc gtcccccggc tcctgcctgg aggagtttag aagtgcgcca 4920

ttcatcgagt gtcacggccg tgggacctgc aattactacg caaacgctta cagcttttgg 4980

ctcgccacca tagagaggag cgagatgttc aagaagccta cgccgtccac cttgaaggca 5040

ggggagctgc gcacgcacgt cagccgctgc caagtctgta tgagaagaac ataatgaagc 5100

ctgactcagc taatgtcaca acatggtgct acttcttctt ctttttgtta acagcaacga 5160

accctagaaa tatatcctgt gtacctcact gtccaatatg aaaaccgtaa agtgccttat 5220

aggaatttgc gtaactaaca caccctgctt cattgacctc tacttgctga aggagaaaaa 5280

gacagcgata agctttcaat agtggcatac caaatggcac ttttgatgaa ataaaatatc 5340

aatattttct gcaatccaat gcactgatgt gtgaagtgag aactccatca gaaaaccaaa 5400

gggtgctagg aggtgtgggt gccttccata ctgtttgccc attttcattc ttgtattata 5460

attaattttc taccccccaga gataaatgtt tgtttatatc actgtctagc tgtttcaaaa 5520

tttaggtccc ttggtctgta caaataatag caatgtaaaa atggtttttt gaacctccaa 5580

atggaattac agactcagta gccatatctt ccaacccccc agtataaatt tctgtctttc 5640

tgctatgtgt ggtactttgc agctgctttt gcagaaatca caattttcct gtggaataaa 5700

gatggtccaa aaatagtcaa aaattaaata tatatatata ttagtaattt atatagatgt 5760

cagcaattag gcagatcaag gtttagttta acttccactg ttaaaataaa gcttacatag 5820

ttttcttcct ttgaaagact gtgctgtcct ttaacatagg tttttaaaga ctaggatatt 5880

gaatgtgaaa catccgtttt cattgttcac ttctaaacca aaaattatgt gttgccaaaa 5940

ccaaacccag gttcatgaat atggtgtcta ttatagtgaa acatgtactt tgagcttatt 6000

gtttttattc tgtattaaat attttcaggg ttttaaacac taatcacaaa ctgaatgact 6060

tgacttcaaa agcaacaacc ttaaaggccg tcatttcatt agtattcctc attctgcatc 6120

ctggcttgaa aaacagctct gttgaatcac agtatcagta ttttcacacg taagcacatt 6180

cgggccattt ccgtggtttc tcatgagctg tgttcacaga cctcagcagg gcatcgcatg 6240

gaccgcagga gggcagattc ggaccactag gcctgaaatg acatttcact aaaagtctcc 6300

aaaacatttc taagactact aaggcctttt atgtaatttc tttaaatgtg tatttcttaa 6360

gaattcaaat ttgtaataaa actatttgta taaaaattaa gcttttatta atttgttgct 6420

agtattgcca cagacgcatt aaaagaaact tactgcacaa gctgctaata aatttgtaag 6480

ctttgcatac ctt 6493

<210> 13

<211> 2718

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 13
gcgaccgctc cccggcggga gccagcgaag gtttccatgt cagaggccga tggagaactg 60

aagattgcca cctacgcaca aaggccattg agacacttcg tgtagctgga agacaccaac 120

ttcctgacag gagctttatt tcatttggga tttcaagttt acagatggta tcttctcaaa 180

agttggaaaa acctatagag atgggcagta gcgaacccct tcccatcgca gatggtgaca 240

ggaggaggaa gaagaagcgg aggggccggg ccactgactc cttgccagga aagtttgaag 300

atatgtacaa gctgacctct gaattgcttg gagagggagc ctatgccaaa gttcaaggtg 360

ccgtgagcct acagaatggc aaagagtatg ccgtcaaaat catcgagaaa caagcagggc 420

acagtcggag tagggtgttt cgagaggtgg agacgctgta tcagtgtcag ggaaacaaga 480

acattttgga gctgattgag ttctttgaag atgacacaag gttttacttg gtctttgaga 540

aattgcaagg aggttccatc ttagcccaca tccagaagca aaagcacttc aatgagcgag 600

aagccagccg agtggtgcgg gacgttgctg ctgcccttga cttcctgcat accaaagaca 660

aagtctctct ctgtcaccta ggctggagtg ctatggcgcc atcagggctc actgcagccc 720

caacctccct gggctccagt gatcctccca cctcagcctc ccaagtagct gggactacag 780

gcattgctca tcgtgatctg aaaccagaaa atatattgtg tgaatctcca gaaaaggtgt 840

ctccagtgaa aatctgtgac tttgacttgg gcagtgggat gaaactgaac aactcctgta 900

cccccataac cacaccagag ctgaccaccc catgtggctc tgcagaatac atggcccctg 960

aggtagtgga ggtcttcacg gaccaggcca cattctacga caagcgctgt gacctgtgga 1020

gcctgggcgt ggtcctctac atcatgctga gtggctaccc acccttcgtg ggtcactgcg 1080

gggccgactg tggctgggac cggggcgagg tctgcagggt gtgccagaac aagctgtttg 1140

aaagcatcca ggaaggcaag tatgagtttc ctgacaagga ctgggcacac atctccagtg 1200

aagccaaaga cctcatctcc aagctcctgg tgcgagatgc aaagcagaga cttagcgccg 1260

cccaagttct gcagcaccca tgggtgcagg ggcaagctcc agaaaaggga ctccccacgc 1320

cgcaagtcct ccagaggaac agcagcacaa tggacctgac gctcttcgca gctgaggcca 1380

tcgcccttaa ccgccagcta tctcagcacg aagagaacga actagcagag gagccagagg 1440

cactagctga tggcctctgc tccatgaagc tttcccctcc ctgcaagtca cgcctggccc 1500

ggagacgggc cctggcccag gcaggccgtg gtgaagacag gagcccgccc acagcactct 1560

gaaatgctcc agtcacacct tataggccct aggcctggcc aggcattgtc ccctggaaac 1620

ctgtgtggct aaagtctgct gagcaggcag cagcctctgc tctgtggctc cattcaggct 1680

ttttcatcta cgaaggccct gaggttccca tcaaccccca tttccctagg gtcctggagg 1740

aaaaagcttt ttccaaaggg gttgtctttg aaaaggaaag caatcacttc tcactttgca 1800

taattgcctg cagcaggaac atctcttcac tgggctccac ctgctcaccc gcctgcagat 1860

ctgggatcca gcctgctctc accgctgtag ctgtggcggc tggggctgca gcctgcaggg 1920

agaagcaaga agcatcagtt gacagaggct gccgacacgt gcctcttccc tctcttctct 1980

gtcaccctcc tctggcggtc cttccacctt cctctgtcct ccggatgtcc tctttgcccg 2040

tcttctccct tggctgagca aagccatccc ctcaattcag ggaagggcaa ggagccttcc 2100

tcattcagga aatcaaatca gtcttccggt ctgcagcacg gaaaagcaca taatctttct 2160

ttgctgtgac tgaaatgtat ccctcgttta tcatcccctt tgtttgtgat tgctgctaaa 2220

gtcagtagta tcgttttttt aaaaaaaaag tttggtgttt ttaaccatgc tgttccagca 2280

aagatgatac cttaaactcc cactgcaagc ccatgaactt cccagagagt ggaacggctt 2340

gctcttcttt ctagaatgtc catgcacttg ggttttaatc agcagttccc tattattctg 2400

attttaagct gttcctgtga tgaacttaga gacagcatcg gtgtctgctg ctgtgtcccc 2460

aggtcttgtg tgggtggcac agatctgggc agttagatag tgctctgtgc ctaaggtgaa 2520

gccacactag ggtgaagcct cacttccctg tttgagcaat gcagtgcctg ctgcccgtgt 2580

gcatgaaggt acagccattc agataagtgg aactattgag ttacataaag aaaatagatt 2640

tgcatttgtc aggcagacgt ttatacaaca ccacggtgct tttatacatt gtgcttattt 2700

taataaaact gaaattct 2718

<210> 14

<211> 1840

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 14
gcggcgcgag ccacatgcga gcgggcgcct ggcggcggcg gcggcggcac cagcgatccc 60

agcagcggcc acgacgcgga cgcgcctgcg gcccggggag cagcagcagc cacagccaca 120

gcagccgcca ctgcagttag agcggcagca gcagcgacag ccacagcagc agccgccgcg 180

gagagcggcg ctcggcgggc gcgccctcct gaaggaagcc gcccgccccc caccgccgcc 240

ccctccggcg tgttcatgcc cccggggccc cagggagcgc catggcccgc gcacgccagg 300

agggcagctc cccggagccc gtagagggcc tggcccgcga cggcccgcgc cccttcccgc 360

tcggccgcct ggtgccctcg gcagtgtcct gcggcctctg cgagcccggc ctggctgccg 420

cccccgccgc ccccaccctg ctgcccgctg cctacctctg cgcccccacc gccccacccg 480

ccgtcaccgc cgccctgggg ggttcccgct ggcctggggg tccccgcagc cggccccgag 540

gcccgcgccc ggacggtcct cagccctcgc tctcgctggc ggagcagcac ctggagtcgc 600

ccgtgcccag cgccccgggg gctctggcgg gcggtcccac ccaggcggcc ccgggagtcc 660

gcggggagga ggaacagtgg gcccgggaga tcggggccca gctgcggcgg atggcggacg 720

acctcaacgc acagtacgag cggcggagac aagaggagca gcagcggcac cgcccctcac 780

cctggagggt cctgtacaat ctcatcatgg gactcctgcc cttacccagg ggccacagag 840

cccccgagat ggagcccaat taggtgcctg cacccgcccg gtggacgtca gggactcggg 900

gggcaggccc ctcccacctc ctgacaccct ggccagcgcg ggggactttc tctgcaccat 960

gtagcatact ggactcccag ccctgcctgt cccgggggcg ggccggggca gccactccag 1020

ccccagccca gcctggggtg cactgacgga gatgcggact cctgggtccc tggccaagaa 1080

gccaggagag ggacggctga tggactcagc atcggaaggt ggcggtgacc gagggggtgg 1140

ggactgagcc gcccgcctct gccgcccacc accatctcag gaaaggctgt tgtgctggtg 1200

cccgttccag ctgcaggggt gacactgggg gggggggggc tctcctctcg gtgctccttc 1260

actctgggcc tggcctcagg cccctggtgc ttccccccct cctcctggga gggggcccgt 1320

gaagagcaaa tgagccaaac gtgaccacta gcctcctgga gccagagagt ggggctcgtt 1380

tgccggttgc tccagcccgg cgcccagcca tcttccctga gccagccggc gggtggtggg 1440

catgcctgcc tcaccttcat caggggggtgg ccaggagggg cccagactgt gaatcctgtg 1500

ctctgcccgt gaccgccccc cgccccatca atcccattgc ataggtttag agagagcgac 1560

gtgtgaccac tggcattcat ttgggggggtg ggagattttg gctgaagccg ccccagcctt 1620

agtccccagg gccaagcgct ggggggaaga cggggagtca gggaggggggg gaaatctcgg 1680

aagagggagg agtctgggag tggggaggga tggcccagcc tgtaagatac tgtatatgcg 1740

ctgctgtaga taccggaatg aattttctgt acatgtttgg ttaatttttt ttgtacatga 1800

ttttgtatg tttccttttc aataaaatca gattggaaca 1840

<210> 15

<211> 3093

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 15
tagaatctgt tcaggaagtt ggaggttctt actggcaaag agtaactctc atcctggaat 60

tactgcagca caaaaagaag ctcagaagtc ctcagatatt ggtgccaact ctttttaact 120

tgctatcaag atgtttagaa cccttgccac aagagcaggg aaatatggaa tacaccaaac 180

aattaattct tagttgtctg ctcaacatct gccaaaaact atctccagat ggtggcaaaa 240

tacccaaaga tattttagat gaggagaagt tcaacgtgga gttgatagtt cagtgcatcc 300

gcctttcgga gatgccgcag acccatcacc atgccctttt acttttgggc actgttgctg 360

gaatatttcc ggataaagtt ttacacaata tcatgtctat ttttacattt atgggagcca 420

atgtcatgcg cctagatgat acttacagtt ttcaagttat taacaagaca gtgaaaatgg 480

ttattcccgc acttattcag tctgatagtg gagattctat agaagtttca agaaacgttg 540

aagagattgt ggtaaaaatc attagtgtat ttgtggatgc gctgccacac gtcccggagc 600

acaggcgcct gcccatcctt gttcaacttg ttgatacact gggtgcagag aaattcctct 660

ggattctcct catcttgctt tttgaacagt atgtcacaaa aacagtgctg gcggctgcct 720

atggcgaaaa ggatgctatt ttagaagcag acactgaatt ttggttttca gtctgttgtg 780

agtttagtgt ccagcatcag atacaaagct tgatgaatat cctccagtac ttactaaagc 840

tgccagagga aaaagaagaa accattccca aagcagtgtc atttaataag agtgaatcac 900

aagaagaaat gctacaggtt tttaatgtag agactcacac tagcaagcaa ctgcggcatt 960

ttaaattttt gtcagtgtcc ttcatgtctc agctcctgtc ttccaatgat tttctgaaaa 1020

aggtagttga gagtggtggt cctgagattt taaaaggcct tgaagagagg ttgctggaga 1080

ccgttctcgg ctatatcagt gcagttgcac agtccatgga aaggaacgca gacaaactca 1140

ccgtgaagtt ctggcgcgcg ctccttagta aagcttacga cctgttagat aaggtcaatg 1200

ccttgctgcc cacagagaca ttcattcctg tgatcagagg gctggtgggc aatcccctgc 1260

catctgttcg ccgcaaagcg ctggaccttt tgaataacaa gctgcagcaa aatatatcct 1320

ggaagaagac aatagttacc cgtttcctaa aactggttcc agacctttg gccattgtgc 1380

agcgtaagaa aaaggaaggg gaagaagaac aagcaatcaa cagacagaca gcgttgtata 1440

ccttaaagct tttatgcaag aattttggtg cagaaaatcc agatcctttt gtcccagtgc 1500

tgagcactgc tgtgaaactg attgctccag agagaaagga ggagaagaat gtcttgggaa 1560

gcgcgctgct gtgcatagca gaggtgacct ccaccctgga ggcgctggcc atcccccagc 1620

ttcccagcct gatgccatcg ttgctgacaa caatgaagaa caccagcgag ctggtctcca 1680

gcgaggtcta cctgctcagt gccttggctg ctctgcagaa ggttgtggag actctcccgc 1740

acttcatcag cccctatctg gaaggcattc tctcccaggt gattcatctg gagaaaatca 1800

ctagtgaaat gggttctgcg tcacgggcta atatccgtct cacatctctt aaaaagacac 1860

tggctaccac acttgcaccc cgagtcctgt tgcccgccat caaaaaaact tacaagcaga 1920

ttgagaagaa ctggaagaat cacatgggtc cgtttatgag catcttgcaa gagcatattg 1980

gggcgatgaa gaaggaagag ctcacctccc atcagtctca gctaaccgcc tttttcctgg 2040

aggccctgga cttccgagcc cagcactctg agaacgatct ggaggaagtt ggaaaaacgg 2100

aaaattgtat cattgactgt ctagtagcca tggttgtcaa actttccgag gtcacattca 2160

ggcccctgtt cttcaagctg tttgattggg ctaaaacaga agatgcccca aaggacaggt 2220

tgttgacatt ttacaacttg gcagattgca ttgctgaaaa gctgaaaggg ctttttactc 2280

tgtttgccgg ccacttagtg aagccttttg ctgacacctt ggaccaggtg aacatctcca 2340

aaacagatga agcatttttt gactctgaaa atgaccctga aaagtgctgc ttgctgttgc 2400

agtttatttt gaactgttta tacaaaatct tccttttga tacccagcat tttataagta 2460

aagagagagc aggagccttg atgatgcctc tggtggatca gctggtaaac aggcttgggg 2520

gagaagagaa attccaggaa cgggtgacaa agcacctgat accatgcatc gcacagtttt 2580

cagtggccat ggcggatgac tctctttgga aaccactgaa ctaccagatt ctgctaaaga 2640

cgagagactc ctcgcctaag gttcgatttg ctgctttgat tactgtgtta gcactggctg 2700

aaaaactaaa ggagaattat attgtcttgc taccagaatc cattcctttc ttagcagagt 2760

tgatggaaga tgaatgtgaa gaagtagaac atcagtgcca aaagactatt cagcaactgg 2820

aaactgtcct gggagagcca ctccagagct atttctaaga ctttctgtgg tgtttcatac 2880

tctactcaga gttcacactc atatttcata tttttatttt tgggtgttgg gtgccatgtt 2940

acttttggtg ccttaataca cctacttgga ttacttacaa atgttttatc acttcgttac 3000

aaaatcccca cctggcttgt gctgccacat aagcctctcc tgcctatcgt atagagctgc 3060

agaaagagta aatgatacac ggtattttta tac 3093

<210> 16

<211> 1702

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 16
caaaatccca ggcagcatgg acctcagtct tctctgggta cttctgcccc tagtcaccat 60

ggcctggggc cagtatggcg attatggata cccataccag cagtatcatg actacagcga 120

tgatgggtgg gtgaatttga accggcaagg cttcagctac cagtgtcccc aggggcaggt 180

gatagtggcc gtgaggagca tcttcagcaa gaaggaaggt tctgacagac aatggaacta 240

cgcctgcatg cccacgccac agagcctcgg ggaacccacg gagtgctggt gggaggagat 300

caacagggct ggcatggaat ggtaccagac gtgctccaac aatgggctgg tggcaggatt 360

ccagagccgc tacttcgagt cagtgctgga tcgggagtgg cagttttact gttgtcgcta 420

cagcaagagg tgcccatatt cctgctggct aacaacagaa tatccaggtc actatggtga 480

ggaaatggac atgatttcct acaattatga ttactatatc cgaggagcaa caaccacttt 540

ctctgcagtg gaaagggatc gccagtggaa gttcataatg tgccggatga ctgaatacga 600

ctgtgaattt gcaaatgttt agatttgcca cataccaaat ctgggtgaaa ggaaaggggc 660

cggggacagg agggtgtcca catatgttaa catcagttgg atctcctata gaagtttctg 720

ctgctctctt tccttctccc tgagctggta actgcaatgc caacttcctg ggcctttctg 780

actagtatca cacttctaat aaaatccaca attaaaccat gtttctcact tttcacatgt 840

ttcatagcaa ctgctttata tgactgatga tggcttcctt gcacaccaca tatacagtgc 900

gcatgcttac agccgggctt ctggagcacc agctgcagcc tggctactgc tttttactgc 960

agaatgaact gcaagttcag catagtggag gggagaggca gaactggagg agaggtgcag 1020

tgaaggttct ctacagctaa gcctgtttga atgatacgta ggttccccac caaaagcagg 1080

ctttctgccc tgagggacat cttcccactc ccctgctcca catgagccat gcatgcttag 1140

caatccaagt gcagagctct ttgctccagg agtgaggaga ctgggaggtg aaatggggaa 1200

atggaagggt ttggaggcag agctgaaaac agggttggaa ggatttcctg aattagaaga 1260

caaacgttag catacccagt aaggaaaatg agtgcagggg ccaggggaac ccgtgaggat 1320

cactctcaaa tgagattaaa aacaaggaag cagagaatgg tcagagaatg ggattcagat 1380

tgggaacttg tggggatgag agtgaccagg ttgaactggg aagtggaaaa aggagtttga 1440

gtcactggca cctagaagcc tgcccacgat tcctaggaag gctggcagac accctggaac 1500

cctggggagc tactggcaaa ctctcctgga ttgggcctga ttttttggt gggaaaggct 1560

gccctgggga tcaactttcc ttctgtgtgt ggctcaggag ttcttctgca gagatggcgc 1620

tatctttcct cctcctgtga tgtcctgctc ccaaccattt gtactcttca ttacaaaaga 1680

ataaaaaata ttaacgttca ct 1702

<210> 17

<211> 2730

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 17
agaatgccta tgagacacag gaagaaggca gcagacaaga atcttccctg ccgtccttta 60

gtatgtgcag tactggacct gatggtagag tttattgtaa cacacatgat gaaggagttt 120

cctatggatc tctatatacg ctgcatccag gtagtacaca aactgctctg ctaccagaag 180

aagtgtcggg tacgcctgca ttacacctgg cgggagctct ggtcagcctt gataaatttg 240

ctgaagttcc ttatgtcaaa tgagactgta cttttggcca aacacaacat ttttacatta 300

gcccttatga ttgtgaacct atttaatatg tttatcacat atggcgacac atttctgcca 360

acccccagca gctatgatga actttactat gagattatcc gcatgcacca gagctttgac 420

aacctctact ccatggtcct gaggctttct accaatgcag gccagtggaa ggaagcagct 480

agcaaggtga cccatgcatt ggttaatatc agagccatca tcaaccactt taaccccaaa 540

attgagtcct acgctgctgt gaatcacata tcccaactgt cagaggagca ggtgctggag 600

gtggtgagag ccaactatga cacgctcacg ctgaagctgc aggatggcct ggaccagtat 660

gagcgctact cagagcagca caaggaagct gccttcttca aagagctggt tcgatccatt 720

agcaccaacg tccggagaaa cctggtcttc cacacactca gccaagaagt cctgctcaag 780

gagttctcca ctatctcctg aggccacgcc tacctgagca gcctctgact gcccttaccc 840

atgaggatca tgggctggag ggggagcgag gggagagggg gctgcccccg aggttggaga 900

gaaacacaga taccaagttc tcttggtgaa gaccgcactt caatggagct tgggcagcag 960

gggcaggagg gtcaagccag ggataatctt atttggggag gaatgggtgg gcacagtggg 1020

gagaggcctc caggaatgtg gggacttcca gagtgggctc cctaaacagc ccctcacatt 1080

tccaatcttg aggttacaag ctgtagctac tgactaattt tcgggagctg gtgaggcaag 1140

cctcagggta atgccagcac cctgaaagtc agtggctctg ctcggcttct gaaaacagat 1200

caactctcag atatagctgg agctacatcc tgcttccttt gggcctgggg ctgtgcttgg 1260

cttgaaatct gtgtcccctg cctgcactgg cactttgtcc agtcatcggg acctttggct 1320

cagatttagg gtaagatagg aatagggtac ctttttcctt ttttttctga gacggagtct 1380

cactctgtcg cccaggctgg aatgcagtgg cgtgatctcg gctttactgc agcctccgct 1440

tcctgggttc aagcgattct cctgcctcag cctcccgagt agctgggact acaggagcgt 1500

gtgccacgcc cggctaattt tttgtatttt tagtagagat ggagtttcac catgttaccc 1560

aggatggtct caatatcctg agttcatgat ccacccacct tggcctccca aagtgctggg 1620

attacaggcg tgagccacca cacccagcca gttttcctat tttctgaatt cagaattgac 1680

ttctctggga aaactggaga tgagaatctg cccagtgctc tgctgtccag tcaccgcctt 1740

ttgaatttta gttttggcac caggagtacc gttagctttc cccttcttct ggcccatttg 1800

actcatcagc acaatagggt caccacctta acttttaatt tctaatctgc tttactgtct 1860

ttagggtgtg tatgaaataa acattgacag gctttctgga gccctcaagg tgcctacttt 1920

gctggttccc tttccagcag ctcccccacc tcccttagcc ccccctcctc tggcagcctc 1980

tcctgcctct gctgagctcc cctccacgtg ttccaccccc ttaccctgct gttgtttaca 2040

tccaacctgc ctgagaattt cctctgggga ggaatctatt cctgtcatgg tctagtgcct 2100

gggagggaga gaacttcctg ggggtagggt gccctccatc tgaaacaggc caggtgagca 2160

tcatgcataa ggcctccatt ctgtccgctc agattctggg tggggccaca ggcaaatctc 2220

ctgacttatg gggagttggc ttgtggttcc tcccttggat agcctccatg gaaccactat 2280

aggctttccc aacagctgcc tctgaaatag ctgctgcttc gagatcctcc ctttttaaag 2340

cactttctaa agccctcagg atggcgggag caaacagcac tggtatattc taggagtaag 2400

tgcaggaatt cagcagtgag agcatgtctg ggaccacctg gactgccatc catttaacct 2460

caaatctctt tgggatactc gccctccctg ggaaccagag ttctggctct aacattgagc 2520

agctatgcac tagttccaga gaagccacta acaggctgcc atgtgtagat gtaggttctt 2580

aagagatcac aggctgggtc atctgatcac tggatggata gctcagcctg gggcatttag 2640

tgttttccct ggtgataaat ccccaaggca gctggatttg gagctggtgg caagttgaaa 2700

ttattaaaaa ttgatttgtg tgggactgtc 2730

<210> 18

<211> 1972

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 18
aggggttggc cctggagtct gccagccaca ctgggaaaac attggagctt ggtctgccat 60

cctgaactgt ggttcccctg cctcccagcc cggctgtgag tgctcagcga ccctgacagg 120

ctgacagttg ggccatatgg tgctcttccc agtctggttc ctgtacagtc tgctcatgaa 180

gctgttccag cgctccacgc cagccatcac cctcgagagc ccggacatca agtacccgct 240

gcggctcatc gaccgggaga tcatcagcca tgacacccgg cgcttccgct ttgccctgcc 300

gtcaccccag cacatcctgg gcctccctgt cggccagcac atctacctct cggctcgaat 360

tgatggaaac ctggtcgtcc ggccctatac acccatctcc agcgatgatg acaagggctt 420

cgtggacctg gtcatcaagg tttacttcaa ggacacccat cccaagtttc ccgctggagg 480

gaagatgtct cagtacctgg agagcatgca gattggagac accattgagt tccggggccc 540

cagtgggctg ctggtctacc agggcaaagg gaagttcgcc atccgacctg acaaaaagtc 600

caaccctatc atcaggacag tgaagtctgt gggcatgatc gcgggaggga caggcatcac 660

cccgatgctg caggtgatcc gcgccatcat gaaggaccct gatgaccaca ctgtgtgcca 720

cctgctcttt gccaaccaga ccgagaagga catcctgctg cgacctgagc tggaggaact 780

caggaacaaa cattctgcac gcttcaagct ctggtacacg ctggacagag cccctgaagc 840

ctgggactac ggccagggct tcgtgaatga ggagatgatc cgggaccacc ttccaccccc 900

agaggaggag ccgctggtgc tgatgtgtgg ccccccaccc atgatccagt acgcctgcct 960

tcccaacctg gaccacgtgg gccaccccac ggagcgctgc ttcgtcttct gagggccggg 1020

cacggtcaca cggccacccg ccccgcgcac cccacgccct gttcacgctc acccagtcac 1080

ctccccacat cgcacactgg ggccccgggt tcagcctggc ctgcccgtgc cctggtgaat 1140

cacctggctg agcagttccc ctggagcccc ttcgggagca gggctgtgtc ccagatgggc 1200

cacggctgag ccttcagagt acgtcctgcc tggcacttac tggtccttac cagagacgcc 1260

cagccccatc cctgtcctca tgacccctcg tccacccccc acacacacta taaggctgag 1320

ggctgccagc agccccgtct gcccaccatt cccggccgtg gaccatagtc gggatgtcag 1380

cagacacaca tgggcagccc aaagctgcag gtgccagggc ccaccccagc ctcgcctgtc 1440

acccccactc ccgcctcagg gccaggccca ggcctcacca cctgacgctg catgagacat 1500

tgacaccaga aagccctctt gggggcactg ctccctaccc cagggccctg gccagccggg 1560

agcttggctc tcctctggct agagtgggaa gagggggctg gccatggggc cctcccagaa 1620

cctcagcatt tccttccagc ccatccaaac actgaggcag ccttggggaa ccccgagctg 1680

gggggttggc agcccactgc accgcctcag ggttttgggg tcctgggctg gggccaccat 1740

ccctgatggc agaactccca caaccacatg tatttattcc tctgtcctaa accgtcccct 1800

ccttccctca cccccagcac agggggattc tgagcagtgc ctcttgtctg agggacatat 1860

cagtgacctc gacgttgcct ttagactaca gttgtgttag cctcttgcgt attggctttt 1920

tcagagtcat ttatgagcag aaaaaaaaaa agtaaaactt tgctaatatt aa 1972

<210> 19

<211> 1852

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 19
agcgcgcgac tttttgaaag ccaggagggt tcgaattgca acggcagctg ccgggcgtat 60

gtgttggtgc tagaggcagc tgcagggtct cgctgggggc cgctcgggac caattttgaa 120

gaggtacttg gccacgactt attttcacct ccgacctttc cttccaggcg gtgagactct 180

ggactgagag tggctttcac aatggaaggg atcagtaatt tcaagacacc aagcaaatta 240

tcagaaaaaa agaaatctgt attatgttca actccaacta taaatatccc ggcctctccg 300

tttatgcaga agcttggctt tggtactggg gtaaatgtgt acctaatgaa aagatctcca 360

agaggtttgt ctcattctcc ttgggctgta aaaaagatta atcctatatg taatgatcat 420

tatcgaagtg tgtatcaaaa gagactaatg gatgaagcta agattttgaa aagccttcat 480

catccaaaca ttgttggtta tcgtgctttt actgaagcca atgatggcag tctgtgtctt 540

gctatggaat atggaggtga aaagtctcta aatgacttaa tagaagaacg atataaagcc 600

agccaagatc cttttccagc agccataatt ttaaaagttg ctttgaatat ggcaagaggg 660

ttaaagtatc tgcaccaaga aaagaaactg cttcatggag acataaagtc ttcaaatgtt 720

gtaattaaag gcgattttga aacaattaaa atctgtgatg taggagtctc tctaccactg 780

gatgaaaata tgactgtgac tgaccctgag gcttgttaca ttggcacaga gccatggaaa 840

cccaaagaag ctgtggagga gaatggtgtt attactgaca aggcagacat atttgccttt 900

ggccttactt tgtgggaaat gatgacttta tcgattccac acattaatct ttcaaatgat 960

gatgatgatg aagataaaac ttttgatgaa agtgattttg atgatgaagc atactatgca 1020

gcgttgggaa ctaggccacc tattaatatg gaagaactgg atgaatcata ccagaaagta 1080

attgaactct tctctgtatg cactaatgaa gaccctaaag atcgtccttc tgctgcacac 1140

attgttgaag ctctggaaac agatgtctag tgatcatctc agctgaagtg tggcttgcgt 1200

aaataactgt ttattccaaa atatttacat agttactatc agtagttatt agactctaaa 1260

attggcatat ttgaggacca tagtttcttg ttaacatatg gataactatt tctaatatga 1320

aatatgctta tattggctat aagcacttgg aattgtactg ggttttctgt aaagttttag 1380

aaactagcta cataagtact ttgatactgc tcatgctgac ttaaaacact agcagtaaaa 1440

cgctgtaaac tgtaacatta aattgaatga ccattacttt tattaatgat ctttcttaaa 1500

tattctatat tttaatggat ctactgacat tagcactttg tacagtacaa aataaagtct 1560

acatttgttt aaaacactga acctttttgct gatgtgttta tcaaatgata actggaagct 1620

gaggagaata tgcctcaaaa agagtagctc cttggatact tcagactctg gttacagatt 1680

gtcttgatct cttggatctc ctcagatctt tggtttttgc tttaatttat taaatgtatt 1740

ttccatactg agtttaaaat ttattaattt gtaccttaag catttcccag ctgtgtaaaa 1800

acaataaaac tcaaatagga tgataaagaa taaaggacac tttgggtacc ag 1852

<210> 20

<211> 2883

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 20
ccgggtgggc tccaggcggc cggtccccgg cctccccca tggccaccgc cccctcttat 60

cccgccgggc tccctggctc tcccgggccg gggtctcctc cgcccccgg cggcctagag 120

ctgcagtcgc cgccaccgct actgccccag atcccggccc cgggttccgg ggtctccttt 180

cacatccaga tcgggctgac ccgcgagttc gtgctgttgc ccgccgcctc cgagctggct 240

catgtgaagc agctggcctg ttccatcgtg gaccagaagt tccctgagtg tggcttctac 300

ggcctttacg acaagatcct gcttttcaaa catgacccca cgtcggccaa cctcctgcag 360

ctggtgcgct cgtccggaga catccaggag ggcgacctgg tggaggtggt gctgtcggcc 420

tcggccacct tcgaggactt ccagatccgc ccgcacgccc tcacggtgca ctcctatcgg 480

gcgcctgcct tctgtgatca ctgcggggag atgctcttcg gcctagtgcg ccagggcctc 540

aagtgcgatg gctgcgggct gaactaccac aagcgctgtg ccttcagcat ccccaacaac 600

tgtagtgggg cccgcaaacg gcgcctgtca tccacgtctc tggccagtgg ccactcggtg 660

cgcctcggca cctccgagtc cctgccctgc acggctgaag agctgagccg tagcaccacc 720

gaactcctgc ctcgccgtcc cccgtcatcc tcttcctcct cttctgcctc atcgtatacg 780

ggccgcccca ttgagctgga caagatgctg ctctccaagg tcaaggtgcc gcacaccttc 840

ctcatccaca gctatacacg gcccaccgtt tgccaggctt gcaagaaact cctcaagggc 900

ctcttccggc agggcctgca atgcaaagac tgcaagttta actgtcacaa acgctgcgcc 960

acccgcgtcc ctaatgactg cctgggggag gcccttatca atggagatgt gccgatggag 1020

gaggccaccg atttcagcga ggctgacaag agcgccctca tggatgagtc agaggactcc 1080

ggtgtcatcc ctggctccca ctcagagaat gcgctccacg ccagtgagga ggaggaaggc 1140

gagggaggca aggcccagag ctccctgggg tacatccccc taatgagggt ggtgcaatcg 1200

gtgcgacaca cgacgcggaa atccagcacc acgctgcggg agggttgggt ggttcattac 1260

agcaacaagg acacgctgag aaagcggcac tattggcgcc tggactgcaa gtgtatcacg 1320

ctcttccaga acaacacgac caacagatac tataaggaaa ttccgctgtc agaaatcctc 1380

acggtggagt ccgcccagaa cttcagcctt gtgccgccgg gcaccaaccc acactgcttt 1440

gagatcgtca ctgccaatgc cacctacttc gtgggcgaga tgcctggcgg gactccgggt 1500

gggccaagtg ggcaggggggc tgaggccgcc cggggctggg agacagccat ccgccaggcc 1560

ctgatgcccg tcatccttca ggacgcaccc agcgccccag gccacgcgcc ccacagacaa 1620

gcttctctga gcatctctgt gtccaacagt cagatccaag agaatgtgga cattgccact 1680

gtctaccaga tcttccctga cgaagtgctg ggctcagggc agtttggagt ggtctatgga 1740

ggaaaacacc ggaagacagg ccgggacgtg gcagttaagg tcattgacaa actgcgcttc 1800

cctaccaagc aggagagcca gctccggaat gaagtggcca ttctgcagag cctgcggcat 1860

cccgggatcg tgaacctgga gtgcatgttc gagacgcctg agaaagtgtt tgtggtgatg 1920

gagaagctgc atggggacat gttggagatg atcctgtcca gtgagaaggg ccggctgcct 1980

gagcgcctca ccaagttcct catcacccag atcctggtgg ctttgagaca ccttcacttc 2040

aagaacattg tccactgtga cttgaaacca gaaaacgtgt tgctggcatc agcagaccca 2100

tttcctcagg tgaagctgtg tgactttggc tttgctcgca tcatcggcga gaagtcgttc 2160

cgccgctcag tggtgggcac gccggcctac ctggcacccg aggtgctgct caaccagggc 2220

tacaaccgct cgctggacat gtggtcagtg ggcgtgatca tgtacgtcag cctcagcggc 2280

accttccctt tcaacgagga tgaggacatc aatgaccaga tccagaacgc cgccttcatg 2340

tacccggcca gcccctggag ccacatctca gctggagcca ttgacctcat caacaacctg 2400

ctgcaggtga agatgcgcaa acgctacagc gtggacaaat ctctcagcca cccctggtta 2460

caggagtacc agacgtggct ggacctccga gagctggagg ggaagatggg agagcgatac 2520

atcacgcatg agagtgacga cgcgcgctgg gagcagtttg cagcagagca tccgctgcct 2580

gggtctgggc tgcccacgga cagggatctc ggtggggcct gtccaccaca ggaccacgac 2640

atgcaggggc tggcggagcg catcagtgtt ctctgaggtc ctgtgccctc gtccagctgc 2700

tgccctccac agcggttctt cacaggatcc cagcaatgaa ctgttctagg gaaagtggct 2760

tcctgcccaa actggatggg acacgtgggg agtggggtgg ggggagctat ttccaaggcc 2820

cctccctgtt tccccagcaa ttaaaacgga ctcatctctg gccccatggc cttgatctca 2880

gca 2883

<210> 21

<211> 1463

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 21
cgcccctgac accattcctc ccttcccccc tccaccggcc gcgggcataa aaggcgccag 60

gtgagggcct cgccgctcct cccgcgaatc gcagcttctg agaccagggt tgctccgtcc 120

gtgctccgcc tcgccatgac ttcctacagc tatcgccagt cgtcggccac gtcgtccttc 180

ggaggcctgg gcggcggctc cgtgcgtttt gggccggggg tcgcctttcg cgcgcccagc 240

attcacgggg gctccggcgg ccgcggcgta tccgtgtcct ccgcccgctt tgtgtcctcg 300

tcctcctcgg gggcctacgg cggcggctac ggcggcgtcc tgaccgcgtc cgacgggctg 360

ctggcgggca acgagaagct aaccatgcag aacctcaacg accgcctggc ctcctacctg 420

gacaaggtgc gcgccctgga ggcggccaac ggcgagctag aggtgaagat ccgcgactgg 480

taccagaagc aggggcctgg gccctcccgc gactacagcc actactacac gaccatccag 540

gacctgcggg acaagattct tggtgccacc attgagaact ccaggattgt cctgcagatc 600

gacaatgccc gtctggctgc agatgacttc cgaaccaagt ttgagacgga acaggctctg 660

cgcatgagcg tggaggccga catcaacggc ctgcgcaggg tgctggatga gctgaccctg 720

gccaggaccg acctggagat gcagatcgaa ggcctgaagg aagagctggc ctacctgaag 780

aagaaccatg aggaggaaat cagtacgctg aggggccaag tgggaggcca ggtcagtgtg 840

gaggtggatt ccgctccggg caccgatctc gccaagatcc tgagtgacat gcgaagccaa 900

tatgaggtca tggccgagca gaaccggaag gatgctgaag cctggttcac cagccggact 960

gaagaattga accgggaggt cgctggccac acggagcagc tccagatgag caggtccgag 1020

gttactgacc tgcggcgcac ccttcagggt cttgagattg agctgcagtc acagctgagc 1080

atgaaagctg ccttggaaga cacactggca gaaacggagg cgcgctttgg agcccagctg 1140

gcgcatatcc aggcgctgat cagcggtatt gaagcccagc tgggcgatgt gcgagctgat 1200

agtgagcggc agaatcagga gtaccagcgg ctcatggaca tcaagtcgcg gctggagcag 1260

gagattgcca cctaccgcag cctgctcgag ggacaggaag atcactacaa caatttgtct 1320

gcctccaagg tcctctgagg cagcaggctc tggggcttct gctgtccttt ggagggtgtc 1380

ttctgggtag agggatggga aggaagggac ccttaccccc ggctcttctc ctgacctgcc 1440

aataaaaatt tatggtccaa ggg 1463

<210> 22

<211> 2309

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 22
cgcgctggag aggcgcgggg tcaagacgtc cggcctcggg ggcccgggct gggccgccga 60

gtcccctggg cggcgctgag cgggcgggag gcgggggccc gcggctcggg gcaaccgagg 120

ccgggtcgcg ggatcggccg ccatcgccgc cgccgctgca ctgggagccc gcggggatgg 180

agcgggaggc gttgccgtgg ggcctcgagc cccaggatgt gcagagttct gacgaaatga 240

ggagccccga agggtacctc agaggcaaca tgagtgagaa tgaggaagag gaaatttctc 300

agcaagaagg cagtggggac tatgaagtcg aagagatacc atttgggctt gaaccccaga 360

gccctgggtt tgagccacaa agcccagagt ttgaacccca aagccccaga tttgagcctg 420

aaagcccggg gtttgagtcc cgaagccctg ggcttgtgcc cccaagccct gagtttgcac 480

ccagaagccc tgaatcagat tctcagagcc ctgagtttga atcccagagc cctaggtatg 540

aaccccaaag ccctggctat gaacctcgga gccccgggta tgaaccccgg agccctggct 600

atgaatctga gagctctaga tatgaatccc agaacactga gctcaaaacc caaagcccag 660

aatttgaagc tcaaagttcc aaattccagg aaggtgcgga gatgcttctg aaccccgacg 720

aaaagagtcc tttgaatatc tccgtaggag ttcacccccc ggactccttc actcaggggt 780

ttggggagca gcccacaggg gacctgccca tagggccacc ttttgagatg cccacagggg 840

ccctgctgtc tacaccgcag tttgagatgc ttcagaatcc cctgggtctc acaggagccc 900

ttcgaggtcc aggtcggcgg ggtggccggg ccaggggtgg gcagggccct cggcctaaca 960

tctgcggcat ctgcgggaag agcttcgggc ggggctccac cctgatccag caccagcgca 1020

tccacaccgg tgagaagccc tacaaatgtg aggtctgcag caaggccttc tcccagagct 1080

ctgacctcat caaacaccag cgcacccaca ctggcgagcg gccctacaaa tgtccccgtt 1140

gcggcaaggc cttcgccgac agctcttacc tgcttcgcca ccagcgcact cactctggcc 1200

agaagcccta caagtgccca cattgtggca aggccttcgg cgacagctcc tacctcctgc 1260

gacaccagcg cacccacagc cacgagcggc cctacagctg caccgagtgc ggcaagtgct 1320

atagccagaa ctcgtccctg cgcagccatc agagggtgca caccggtcag aggcccttca 1380

gctgtggcat ctgcggcaag agcttctccc agcggtcggc ccttatcccc catgcccgca 1440

gccacgcccg ggagaagccc ttcaagtgcc ctgagtgcgg caagcgcttt ggccagagct 1500

cggtgctggc catccacgcc cgcacccacc tgccaggccg cacctacagc tgccccgact 1560

gcggcaagac cttcaatcgc tcctccactc tcatccagca ccagcgctcc cacacgggcg 1620

agcggcccta caggtgcgcc gtgtgcggca agggcttctg ccgctcctcc acgcttctgc 1680

agcatcaccg ggtccacagt ggcgagcggc cttacaagtg cgatgactgc ggaaaggcct 1740

tctcccagag ctccgacctc atccgccacc agcggaccca cgcggcgggc cggcgctgac 1800

ctggggcccc agcaggggtg ggaggtgtgg gcagaagata aggggccagg gagctagagg 1860

aacctttagg gaggatagtg gagaagccgc aggagaatgg aggagctgag gatgctggaa 1920

gaagagaacc agggtggagg aagtgacatg ccctggagac ttgtgggaag tgggttggag 1980

ggaggccagg ccggcagcgg gaggccctgg gagaaatgga gagaggtcag cggagggctg 2040

gcctcagccg cggctccttg gtgggtgcct ggcttggcaa ctgctagagc agggaggggg 2100

gagggcaggg gattacctaa ttagagtggg ttagcttaga ttggtagctg ctgaaactct 2160

cgttgagtca ggagcgggta aaaggtaggt ggggtgggga gtggggcccc ggggtggggc 2220

ctgggcctct gcgtgcaaac cccagcctcc ctcttcttcc tcaggctttg gagcccctga 2280

gtttgagttc aataaaaact ttatgtggt 2309

<210> 23

<211> 1853

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 23
cacagggact gcgctccctt gcccctagcg ctcccgcgct gctgctccag ccgcccggca 60

gctctgagga tggagaggag ggcgcggagc tcctccaggg agtcccgcgg gcgaggcggc 120

aggactccgc acaaggagaa caagagggca aaggccgaga ggagcggcgg gggccgcggg 180

cgccaggagg ctgggcccga gccgtcgggc tccggacggg cggggacccc gggggagccc 240

cgagcgcccg ccgccacggt ggtggacgtg gatgaggtcc gaggctccgg cgaggagggc 300

accgaggtgg tggcgctgtt ggagagcgag cggcccgagg aaggtaccaa atcctccggc 360

ttaggggcct gtgagtggct tcttgtcctc atttccctgc tcttcatcat catgaccttc 420

ccttttcca tctggttctg cgtaaaggtt gtacaagagt atgaaagagt aattatattc 480

cgactgggac atctgcttcc tggaagagcc aaaggccctg gtcttttctt ttttttgccc 540

tgcctggata cctaccacaa ggttgacctt cgtctccaaa ctctggagat acctttttcat 600

gagatcgtga ccaaagacat gtttataatg gagatagatg ccatttgcta ctaccgaatg 660

gaaaatgcct ctcttctcct aagcagtctt gctcatgtat ctaaagctgt gcaattcctt 720

gtgcaaacca ctatgaagcg tctcctagca catcgatccc tcactgaaat tcttctagag 780

aggaagagca tcgcccaaga tgcaaaggtt gccttggatt cagtgacctg tatttgggga 840

atcaaagtgg agagaataga aattaaagat gtgaggttgc cagctgggct tcagcactca 900

ctggctgtgg aggctgaagc gcaaagacaa gccaaagtgc ggatgattgc tgcagaagcg 960

gaaaaggctg cttctgagtc cctgaggatg gcagctgaga ttctgtcagg cacccctgct 1020

gctgttcagc ttcgatacct ccacaccctt cagtctctgt ccacagagaa gccttccact 1080

gtggttttac ctttgccatt tgacctactg aattgcctgt cttctcccag caacagaact 1140

cagggaagcc tccccttccc aagtccttcc aaacctgttg agccactaaa tcctaaaaag 1200

aaagactctc ccatgttata ggaaggatgg ggcataatgt gactgtaaag gggcctgcca 1260

tagaaaagtc acatccctga gggagacact ctgtcctcat tccctgccct tcctttggtt 1320

gccatatgga atggccatgg aatgcacgaa gtcacaatgc accatccatg agaagacagt 1380

gaaatgatgt aatgacagag aaggcagaca acatgtttcc gtgactcatc tagtcagagc 1440

aattatggga aacagctttg gtcaacattc tactttggaa agaattttga gtctagatgt 1500

ggttaaattt tgacttctgg gaacttggtt cagatgtccc tttcactgta tgtcctctga 1560

ccccttttggc aaggttgcca cagctcccac agcccttcct acaagcacct atcattgggc 1620

ttgtcacact ctattgctct tctgtcccga agatgcagtc ttctctccaa tgatactacc 1680

aagtcttagt tttcctcaac cacactcaat ctttttgctc caccctgaat tcctcacacc 1740

taaccctgat agttacctaa agtgacactt aaatgtttca gagtgaatgc aaaaaagaga 1800

gatgtacttg gagtcggata tacaatttat ccctaattaa agcatttaaa agg 1853

<210> 24

<211> 765

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 24
ggcaagcact ttaacctttt aagcccaacc agatgagttg cctgcagttt tggaggcctt 60

cagagcattt cactagacct ctgtctgtgt cggtccagtg tctttagcca agctttgatt 120

aaagatgact tccttgtttg ctcaagaaat tcgcctttct aaaagacatg aagaaatagt 180

atcacaaaga ttaatgttac ttcaacaaat ggagaataaa ttgggtgatc aacacacaga 240

aaaggcatct caactccaaa ctgttgagac tgcttttaaa aggaacctta gtcttttaaa 300

ggatatagaa gcagcagaaa agtcactaca gaccaggatt cacccacttc cacggcctga 360

ggtggtttct cttgagactc gttactgggc atcagtagaa gaatatattc ccaaatggga 420

acagtttctt ttaggaagag caccatatcc ttttgctgtt gaaaatcaaa atgaagcaga 480

aaataccatt caaaatgagg cacagcgata acttcttcac atgctatttc aaaaagcctg 540

tttaataaag ctgaatgtta aggtgtatgt aggttattgc aggaacttta ggaattaaat 600

atgttcatat tcttcgatta tctcctaagt gacagtgaag atatgagaat ttactggcaa 660

gtcacatgtt atcacctact actatttcaa ggtcatgaat ttgctttcta ccaaacccat 720

agatgtgtta aacacgaata ttaaaaggtg gactctttat taatt 765

<210> 25

<211> 2448

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 25

acgtcccagc gtctgagaga acgagtaagc acagaattca aagcattctg cagcctgaat 60

tttgaaggag tgtgtttagg cactaagcaa gctgatttat gataactgct ttaaacttca 120

acaaccaaag gcataagaac taggagctgc tgacatttca atatgaaggg caactccacc 180

cttgccacta ctagcaaaaa cattaccagc ggtcttcact tcgggcttgt gaacatctct 240

ggcaacaatg agtctacctt gaactgttca cagaaaccat cagataagca tttagatgca 300

attcctattc tttactacat tatatttgta attggatttc tggtcaatat tgtcgtggtt 360

acactgtttt gttgtcaaaa gggtcctaaa aaggtttcta gcatatacat cttcaacctc 420

gctgtggctg atttactcct tttggctact cttcctctat gggcaaccta ttattcttat 480

agatatgact ggctctttgg acctgtgatg tgcaaagttt ttggttcttt tcttaccctg 540

aacatgtttg caagcatttt ttttatcacc tgcatgagtg ttgataggta ccaatctgtc 600

atctacccct ttctgtctca aagaagaaat ccctggcaag catcttatat agttcccctt 660

gtttggtgta tggcctgttt gtcctcattg ccaacatttt attttcgaga cgtcagaacc 720

attgaatact taggagtgaa tgcttgcatt atggctttcc cacctgagaa atatgcccaa 780

tggtcagctg ggattgcctt aatgaaaaat atccttggtt ttattatccc tttaatattc 840

atagcaacat gctattttgg aattagaaaa cacttactga agacgaatag ctatgggaag 900

aacaggataa cccgtgacca agtcctgaag atggcagctg ctgttgttct ggccttcatc 960

atttgctggc ttcccttcca tgttctgacc ttcctggatg ctctggcctg gatgggtgtc 1020

attaatagct gcgaagttat agcagtcatt gacctggcac ttccttttgc catcctcttg 1080

ggattcacca acagctgcgt taatccgttt ctgtattgtt ttgttggaaa ccggttccaa 1140

cagaagctcc gcagtgtgtt tagggttcca attacttggc tccaagggaa aagagagagt 1200

atgtcttgcc ggaaaagcag ttctcttaga gaaatggaga cctttgtgtc ttaaacgtga 1260

gagcaaaatg catgtaatca acatggctac ttgctttgag gctcaccaga attatttta 1320

agtggtttta ataaaataat aaaatttccc ctaatctttt ctgaatcttc tgaaaccaaa 1380

tgtaactatg ttttatcgtc cagtgacttt caggaattgc ccattgtttt tctgatatgt 1440

ttgtacaaga tttcattggt gagacatatt tacaacctag aagtaactgg tgatatatct 1500

caaattgtaa ttaataatag attgtgaata atgatttggg gattcagatt tctctttgaa 1560

acatgcttgt gtttcttagt ggggttttat atccattttt atcaggattt cctcttgaac 1620

cagaaccagt ctttcaactc attgcatcat ttacaagaca acattgtaag agagatgagc 1680

acttctaagt tgagtatatt ataatagatt agtactggat tattcaggct ttaggcatat 1740

gcttctttaa aaacgctata aattatattc ctcttgcatt tcacttgagt ggaggtttat 1800

agttaatcta taactacata ttgaataggg ctaggaatat agattaaatc atactcctat 1860

gctttagctt atttttacag ttatagaaag caagatgtac tataacatag aattgcaatc 1920

tataatattt gtgtgttcac taaactctga ataagcactt tttaaaaaac tttctactca 1980

ttttaatgat tgtttaaagg tttctatttt ctctgatact tttttgaaat cagtaaacac 2040

tgtgtattgt tgtaaaatgt aaaggtcact tttcacatcc ttgacttttt agatgtgctg 2100

ctttgatata taggacattg atttgatttt tattattaat gctttggttc tgggttgttt 2160

cctaaaatat ctgggtggct taaaaaaaac tctttaactt gtaataaacc cttaactggc 2220

ataggaaatg gtatccagaa tggaattttg ctacatgggg tctgggtggg ggcaaagaga 2280

cccagtcaat tacatgtttg gtaccaagaa aggaacctgt cagggcagta caatgtgact 2340

ttgaaaatat ataccgtggg ggtagtttta ccctatatct ataaacactg tttgttccag 2400

aatctgtatg attctatgga gctattttaa accaattgca ggtctaga 2448

<210> 26

<211> 1101

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 26
atggatttct taaattcatc tgatcaaaac ttgacctcag aggaactgtt aaacagaatg 60

ccatccaaaa ttctggtgtc cctcactctg tctgggctgg cactgatgac aacaactatc 120

aactcccttg tgatcgctgc aattattgtg acccggaagc tgcaccatcc agccaattat 180

ttaatttgtt cccttgcagt cacagatttt cttgtggctg tcctggtgat gcccttcagc 240

attgtgtata ttgtgagaga gagctggatt atggggcaag tggtctgtga catttggctg 300

agtgttgaca ttacctgctg cacgtgctcc atcttgcatc tctcagctat agctttggat 360

cggtatcgag caatcacaga tgctgttgag tatgccagga aaaggactcc aaagcatgct 420

ggcattatga ttacaatagt ttggattata tctgttttta tctctatgcc tcctctattc 480

tggaggcacc aaggaactag cagagatgat gaatgcatca tcaagcacga ccacattgtt 540

tccaccattt actcaacatt tggagctttc tacatcccac tggcattgat tttgatcctt 600

tactacaaaa tatatagagc agcaaagaca ttataccaca agagacaagc aagtaggatt 660

gcaaaggagg aggtgaatgg ccaagtcctt ttggagagtg gtgagaaaag cactaaatca 720

gtttccacat cctatgtact agaaaagtct ttatctgacc catcaacaga ctttgataaa 780

attcatagca cagtgagaag tctcaggtct gaattcaagc atgagaaatc ttggagaagg 840

caaaagatct caggtacaag agaacggaaa gcagccacta ccctgggatt aatcttgggt 900

gcatttgtaa tatgttggct tccttttttt gtaaaagaat tagttgttaa tgtctgtgac 960

aaatgtaaaa tttctgaaga aatgtccaat tttttggcat ggcttgggta tctcaattcc 1020

cttataaatc cactgattta cacaatcttt aatgaagact tcaagaaagc attccaaaag 1080

cttgtgcgat gtcgatgtta g 1101

<210> 27

<211> 6103

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 27
atccggggca gcggggaatg gctgagccag gggttcgccg cccccgccgc cgccgccgcc 60

gccgccgccg ccgccgccgc ccgctttcgg ctcgggcctc aggaccgtag catcctgaga 120

cattttgaat tgacacttct caagatttga ctggatcaga gttcatcatg tcaaagttga 180

aaagctcaga gtcagtcagg gtggtggttc gctgtcggcc catgaatggc aaggaaaagg 240

ctgcttcgta tgacaaagtg gtggatgtgg atgttaagct ggggcaggtg tctgtgaaga 300

accccaaagg gacggcccat gaaatgccca agaccttcac ctttgatgcc gtctatgact 360

ggaatgccaa gcagtttgaa ctgtacgatg agacgttccg accacttgtt gactctgtcc 420

tgcaaggttt caatggaacc atttttgcct atggacaaac tgggacagga aaaacctaca 480

ccatggaagg aatccgtggt gaccctgaaa aaagaggagt cattcctaac tcatttgacc 540

atatcttcac ccacatctct cgatcccaga atcaacaata cctggtcagg gcttcttact 600

tagagatcta ccaggaggag atccgagatt tgctctcaaa ggatcagacc aaaaggcttg 660

agctcaaaga gaggcctgac acaggagtgt atgtgaaaga cctgtcttcc tttgtcacca 720

agagtgtgaa ggagatagag catgtgatga atgtggggaa ccagaaccgt tctgtcggtg 780

ctaccaacat gaacgagcac agctcgcgtt ctcatgcaat tttcgttatc actattgagt 840

gcagcgaggt gggcctcgat ggtgaaaacc acatccgtgt aggaaaattg aaccttgtag 900

atcttgctgg cagcgaacgg caagccaaga ccggcgcaca aggggagaga ttaaaagaag 960

ctaccaagat caacctctcc ctttccgctt tgggtaatgt catctctgct ctagtggacg 1020

gcaaaagcac tcacattcca tatcgggact caaagcttac caggctcctc caagattccc 1080

ttggtggcaa tgccaagact gtgatggtgg ccaacgtggg gcctgcctct tacaacgtag 1140

aagagactct gaccactctg cgatatgcca accgtgccaa aaacattaag aacaaaccaa 1200

gggtcaatga ggaccccaag gatgccctcc ttcgagaatt ccaggaagag attgctcggc 1260

tcaaggccca gctggaaaaa cggtccattg gtaggaggaa gaggcgagag aagcggaggg 1320

aaggtggtgg cagtggtggg ggtggggaag aggaggagga ggagggagaa gagggtgagg 1380

aggaagggga tgataaggat gattactggc gggaacagca agaaaaactg gagattgaga 1440

agcgggccat tgtagaggat cacagcttgg ttgcagagga gaagatgagg ctgctgaagg 1500

agaaagagaa aaagatggag gacctgcggc gggagaagga tgctgccgag atgctgggcg 1560

ccaagatcaa ggccatggag agtaagttgc ttgttggagg aaaaaatata gtagatcata 1620

cgaatgaaca gcagaaaatc ctggagcaga aacgacagga aattgcagag cagaaacgtc 1680

gagaaagaga aatccagcaa cagatggaaa gtcgagatga ggagaccttg gaacttaaag 1740

agacatacag ctcattgcag caagaggtgg acatcaagac caaaaaactc aaaaagctct 1800

tctccaagct tcaggcagtg aaggctgaga tccatgacct ccaagaagaa cacatcaagg 1860

agcgccaaga gctagagcag actcagaatg agctcaccag ggagctgaaa ctcaagcatc 1920

ttattataga aaactttatc cctctggaag aaaaaagtaa aattatgaat agagccttct 1980

ttgatgaaga ggaagatcat tggaaactac atcctataac cagactggag aaccagcaga 2040

tgatgaagcg gccagtctca gccgtgggat ataagagacc attgagccag cacgcaagaa 2100

tgtccatgat gattcgtcca gaggcccgat atagggcaga aaacattgtg ctgttagagc 2160

tggacatgcc cagccggacc accagagact atgagggtcc agccattgcc cccaaggtcc 2220

aggctgcatt ggatgcggct ctgcaggatg aagatgagat acaggtggat gcatcatcat 2280

ttgaaagcac tgcaaataag aaatccaagg ccaggcctaa aagtggaagg aagtcgggat 2340

cctcctcctc ttcctcagga acccctgcat ctcagcttta tccacagtct cgggggctgg 2400

ttccaaagta aagccagctt ctcctctccc agggcggaaa cagcatttgc cttctgagag 2460

aagagactag caaaaagctg cagagaggat tcggcccaaa ctcagaactg ttcccctgag 2520

gagaagcggt ggcctctttg cagatcaacc aacttaatct ggttgaacgt gctgttccta 2580

atctggcact cagcccctct gggaaacatc ttttaattag catctcagaa atgcatgggt 2640

aaggtaaagt gcgatagttc aagtggaaag caagagaatg accagtgacc ttgcttcctt 2700

ccccccttgcc ttcttctccc ccttcccctg tgctcccttt ctctcctctc tccttttcta 2760

gcctgttctt tacatggggc tcccttcttg ttgaacaata gggcagaatc aggagtcacc 2820

ttagcaggac cacatctttg gagcctcggg ataaaatgac agtgaggttg aaaagtgaaa 2880

accctagaac ttgaataggt gcctgttctt gtagggagaa atgagaaatc gcatttggat 2940

ccaggcccca ggtgggcacc atcagcagtc ttgcttccat gcacctcagt aagaagtgga 3000

tctgcctttg ggacctgctc agtgaggaaa tctcttccaa tttctgcttc tgaatgattc 3060

aatgttggga gcaatagaaa taacattccc tttgccttct ctgagtgttt agggaaatag 3120

cttctttaaa acctcaaaac catgaccatc ctgtcaaaga cctaagtctg taagctggtg 3180

ccatgtccat acaccatgtc actttactct tcatttgtca ccatcttttc ccatgcacgc 3240

atactctgaa catccttgtg tgggcccatc ctctgcatcc agagcatgct ctgcagtggg 3300

cctgttttgt ggaagaaagg aggctgtctc tgccttctct gatgggactg gagttgaggg 3360

aaggagctgt attgtggcac ttctgaattc cccgttttgt tccatattgg tatagagagc 3420

agaagagtag ctaggcagat gcagagatgg agacatgaga ctcagtgcag tgggcaggga 3480

agacataaca gatggaagca aaggaatcct gcctgccttc agcagagaat tcaccgaatc 3540

ctagaactgt ggctccctcc aggcagagcc taagatgctg gtgaagaata gctgtgtgat 3600

tgaataggct caaaggagag ttcagaattc ccatttacat attactagtt tggtttgtaa 3660

gttttagttc cttgtattat tgagattcag agcttcattt tatgttggtc attaggtgaa 3720

tattactcat tttccctcaa gagaagctca taagtgtgtg tgggtgtgag agcacgatgg 3780

tgcctgtgtt ctgtgaatgt gtccatatgt gtctgtaaga gagacagaga ccaagaactt 3840

gcccaatttt agaaatacac taatgtgcag ttgttgcctt ttgtctgtat tgaaggccca 3900

ttgaatgact aatccaggct ggaagcattc ccatgtgggt gtctgagtcc atgagccaag 3960

cctgagggga cagtgagtct ccaggtctgc cacactggtg caccttgctg gcacggtgcc 4020

tcaggaaggt ggcgactcag gtgggccttg agttatattt taactcagct gctcagttcc 4080

cagggcacat ttctggatca gaacccatgg gaaacaggag gtactaagtg caatgtctta 4140

gcattctgca aaatggagat ctgttgtcca gcggcttatc tccttttag taacccttct 4200

ttctgaaccc agggcccttt tcagccttcc ctcatatttt cttgagatca aactttactt 4260

ctttcttatt tactaagaat ttgcctgttt gaataagaac aaaacgctaa ggtgggtagc 4320

ctaagctgat tttctgctgg ttacacgtgt ctctcacacc acatttcctc aaagctaatc 4380

tgaattctgt aggctaaaaa tattcatgta gcaaatctga gaattgaaaa ctgcagataa 4440

ccggccgggt atggtgactc atgcctgtaa tcctagcact ttgggaggcc gaggtgggtg 4500

gaccacctga ggttaggact tcaagaccag cctggccaac atggtgaaac cccatctgta 4560

ctaaaaatac aaaaatttgc ctggtgtggt ggtgcatgcc tctagtccta gctactcggg 4620

aggctgaggc acgagaatca cttgaacctg ggaggcggag gttgcagtga gtcgagataa 4680

cactactgca ttccagcctg ggtgacagag tgagactcca cctcaaaaaa aaaaaaaaaa 4740

aaaaaaaaaa cagaaagaaa gaaaaagaaa actgcagata accctataca ttaatactgg 4800

tatctcgagg tgactcttct gaccaagggt ggttaagtga cacatagaac ttttctaaga 4860

gaagacagac aagttgacag gcatgccttg tactcagctg tgttcatgtg gtggtctgtg 4920

gaaagaaaag aagactcatt tggaaatgaa gctgtccctt tccaagcagt ctctggtgct 4980

tttcttctct caaaatggat ccgataaata tttgaataga gcagattgta gaatgtcgtg 5040

ctgtcaccag aaagctgctg ttttgggttc tgcattgagc caaatatgta gaggacctac 5100

caagcccact gagggactag gttttcatgt ctctagtcat acctagaatg ttctgagccg 5160

tctgagggcc ttcatgccgg cagcagctag caaagccaga aagcaagtct aacaggatct 5220

aagatgacca tcaggagaag gagtttgaga ctgtgtatgc aacccccaat agacccccct 5280

ttactctgat ctggagaatg tatctggctt catattttca agtcacatgt ctctcagacc 5340

cctggattca gaacccaagg ccacaaatca taggcatgaa gcactttctt aagactgacc 5400

taacgctgga ttatttcccg tccaatgcct gcatgctgct tgaattgctc cacccacacc 5460

tccatgacca agggcgccag agtgctgcaa ctggggcgtg ggccgctctc tgcttttcct 5520

gtctgactct gacaagtcct ccctcactga atgtagaatc gttgccaagt ttctgagaag 5580

tgtcgattcc ctgttaacat ggatatcagt tctgcctcac atttcccact tgaggttgag 5640

gcgtactgga gacaacacct cagaccatct gaaccccatc agtggacgaa aatggggctg 5700

ttaatatact ctaaaagcca tactaaaaat gctctgaggg aactggctaa gaatagtggg 5760

cctggtgatt gtctatcacg caaggctttg ttttgtactg ttcagaaatc tgtcaccttt 5820

ctgcctgccc ttgtttcctg aatgaaatgc ttctggggtt atttatgaaa ggagtgatcc 5880

tggggcaggc aggaggcagt gggcttcatg gctccttgaa gttattactg atcttgacct 5940

tctctttggc tacctttaga caaagaatac gccaatcaat acttggggct ctaagtttta 6000

caattgatat ttatttgtat catctctttg tctaggaatg taaaagtgat tctaaactaa 6060

gatgtgtaat aaaaatcaat cagatttatt gtacctacaa aaa 6103

<210> 28

<211> 1318

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 28
atgaaggcca ctatcatcct ccttctgctt gcacaagttt cctgggctgg accgtttcaa 60

cagagaggct tatttgactt tatgctagaa gatgaggctt ctgggatagg cccagaagtt 120

cctgatgacc gcgacttcga gccctcccta ggcccagtgt gccccttccg ctgtcaatgc 180

catcttcgag tggtccagtg ttctgatttg ggtctggaca aagtgccaaa ggatcttccc 240

cctgacacaa ctctgctaga cctgcaaaac aacaaaataa ccgaaatcaa agatggagac 300

tttaagaacc tgaagaacct tcacgttgtc taccttcata acaacaatat ctctgtagtt 360

ggatcaagtg acttctgccc acctggacac aacaccaaaa aggcttctta ttcgggtgtg 420

agtcttttca gcaacccggt ccagtactgg gagatacagc catccacctt cagatgtgtc 480

tacgtgcgct ctgccattca actcggaaac tataagtaat tctcaagaaa gccctcattt 540

ttataacctg gcaaaatctt gttaatgtca ttgctaaaaa ataaataaaa gctagatact 600

ggaaacctaa ctgcaatgtg gatgttttac ccacatgact tattatgcat aaagccaaat 660

ttccagttta agtaattgcc tacaataaaa agaaattttg cctgccattt tcagaatcat 720

cttttgaagc tttctgttga tgttaactga gctactagag atattcttat ttcactaaat 780

gtaaaatttg gagtaaatat atatgtcaat atttagtaaa gcttttcttt tttaatttcc 840

aggaaaaaat aaaaagagta tgagtcttct gtaattcatt gagcagttag ctcatttgag 900

ataaagtcaa atgccaaaca ctagctctgt attaatcccc atcattactg gtaaagcctc 960

atttgaatgt gtgaattcaa tacaggctat gtaaaatttt tactaatgtc attattttga 1020

aaaaataaat ttaaaaatac attcaaaatt actattgtat acaagcttaa ttgttaatat 1080

tccctaaaca caattttatg aagggagaag acattggttt gttgacaata acagtacatc 1140

ttttcaagtt ctcagctatt tcttctacct ctccctatct tacatttgag tatggtaact 1200

tatgtcatct atgttgaatg taagcttata aagcacaaag catacatttc ctgactggtc 1260

tagagaactg atgtttcaat ttacccctct gctaaataaa tattaaaact atcatgtg 1318

<210> 29

<211> 1313

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 29
gggggggcgca gcaggccagg gcaacccgcc gcgaggcggc gtccacgccg aggagccgcg 60

cattcccggt ccacacagac gcggcggagc gccctcccag gcgggactac aactcaatgc 120

ctggcacggg ggcgggctcg gcggtgactt aatccgggct gagtttggtg gtggtagtga 180

gggcaggtag gggcactgcc cattttggcc aagggtcaca cagcatctac atcacaattg 240

caccggagtt taaaaatgtc tggccctgtc cctccccacc acccgccgct gtgtccagac 300

agagaatgtt ctaacgctgg gggcggctgc ggatgaagtc cttggggaga aaaggagcag 360

gccaagggcg atggtggagt agagctgcct ctcagaggca gcatgagctg agagggtgat 420

aggaaggcgg cgctagacag catggaggac tttctgctct ccaatgggta ccagctgggc 480

aagaccattg gggaagggac ctactcaaaa gtcaaagaag cattttccaa aaaacaccaa 540

agaaaagtgg caattaaagt tatagacaag atgggagggc cagaagagtt tatccagaga 600

ttcctccctc gggagctcca aatcgtccgt accctggacc acaagaacat catccaggtg 660

tatgagatgc tggagtctgc cgacgggaaa atctgcctgg tgatggagct cgctgaggga 720

ggggatgtct ttgactgcgt gctgaatggg gggccactgc ctgaaagccg ggccaaggcc 780

ctcttccgtc agatggttga ggccatccgc tactgccatg gctgtggtgt ggcccaccgg 840

gacctcaaat gtgagaacgc cttgttgcag ggcttcaacc tgaagctgac tgactttggc 900

tttgccaagg tgttgcccaa gtcacaccgg gagctgagcc agaccttctg cggcagtaca 960

gcctatgctg cccccgaggt gctgcagggc attccccacg atagcaaaaa aggtgatgtc 1020

tggagcatgg gtgtggtcct gtatgtcatg ctctgtgcca gcctaccttt tgacgacaca 1080

gacatcccca agatgctgtg gcagcagcag aaggggggtgt ccttccccac tcatctgagc 1140

atctcggccg attgccagga cctgctcaag aggctcctgg aacccgatat gatcctccgg 1200

ccttcaattg aagaagttag ttggcatcca tggctagcaa gcacttgata aaagcaatgg 1260

caagtgctct ccaataaagt agggggagaa agcaaaccca aaaacccgct tct 1313

<210> 30

<211> 3401

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 30
atgaggaggt cgctgagagc tgggaagagg cggcagacag cggggaaatc caaatctcct 60

cccaaagtgc ccattgtgat tcaggacgat agccttcccg cggggccccc tccacagatc 120

cgcatcctca agaggcccac cagcaacggt gtggtcagca gccccaactc caccagcagg 180

cccacccttc cagtcaagtc cctagcacag cgagaggccg agtacgccga ggcccggaag 240

cggatcctgg gcagcgccag ccccgaggag gagcaggaga aacccatcct cgacaggcca 300

accaggatct cccaacccga agacagcagg cagcccaata atgtgatcag acagcctttg 360

ggtcctgatg ggtctcaagg cttcaaacag cgcagataaa tgcaggcaag aaaagatgcc 420

gccgttgctg ccgtcaccgc ctcctgggtc gtccgccacg ggttgcactg ccgtggcaga 480

cagctggact tgagcagagg gaacgacctg acttacttgc actgtgatcc cccttgctcc 540

gcccactgtg accttgaacc ccatgcactg tgacctcccc ccttctcccc cttcccactg 600

tgattggcac atcgacaagg gctgtcccaa gtcaatggaa agggaaaggg tgggggttag 660

gggaaggttg gggggaccca gcaaggactc agagagtcag acagtgccac ttggccactt 720

ggggtaaagc cagtgccagc aataacagtt tatcatgctc attaatttgg gatttcaaaa 780

cacaaatgaa aactcacacc cacccacccc caagtgcatg tctccatcac ttaaaaagta 840

agttccattt gaaaatatcc tttctttttt ttttcttcct atttttgttt gtttatacaa 900

atatctgatt tgcaagaaaa agtgcatggg aggggtttta gtggtttaat gaatttttaa 960

ttaagaaagg gtagtttggt agtctactta aaaatgtttc tgggaaattc actagaaaca 1020

ttaaccaata ggattttggt gagcttagct tctgtattcc tactgccgcc cagaaaaggg 1080

gcagggctct gcagccgcca ggacagacga gcaccccatg cctatacctc cctccccgag 1140

ctaagtccca gggcatctgg gccttgcctg gagactgggc tagctctgta ggctcggaga 1200

gcctggggag ggtgccaacc ccacctctag tattttggga gatagggaaa gtgaaccgac 1260

ttccccttcc catacccctc agggtggttc cctaccagcc aggcttacta cttctagaag 1320

aaagcagagt gccagggagt gagattgcat ccctgggctt agaagtgacg gagagaagac 1380

ttgtttagta ttttgccatc agcacaagga aaaccaggag agagtctgcc tccaggactc 1440

tgagccttct gcctcatatg ttcagaaggt ggataggtct tcccactcca gcatggcttg 1500

aactcttagg ggtctgcagt gctccatctc cattggtggc cccagctcag taactatacc 1560

tggtacattt cctgtgtgca atcagtacct tgaaggcaga acattctgaa taaagttgga 1620

aaaagaacag ctttgctttg caaagattga tgacagactg gttcctcaga ggcctaggct 1680

acccgtcacc ccttttttcca gagcgagggc ctggaatgaa ggcagtttat cctctgtccc 1740

tggagcctgg ggtttgcttt ggctccttga ggtggaagag actaagaggg cagctgccca 1800

gagcagctgt gtgtacctgg ctcctctcag gcttcctgat cccttccgtt gcactgcgcc 1860

ttatccctca gccagccaga cagcctccct gctcctgacc agcagatacg tttcggagtg 1920

gttggtgtgg tttttgtgat gagggcagca cgtggtggcc aaggtggcaa gctgagtctc 1980

acaggctcac tccctcgttg gttccctgtg ggaatggtag gccaggccca gtaagccatg 2040

ccccaacacg tcctctcctc cggaggaagg gccagctgcc agctgagtca gcagctagtc 2100

catagcacag ccttataact gtaaagccag gcattgccca tgagcagagc tggaaccaga 2160

gcttcagtca gtaagaggga ggattacctt caggagaagg caaggaagaa aactggctgc 2220

tatctttata gttccactgc cctaaccaag tgtccacatt ctaaatgtgt agtgtccatc 2280

ccttatgtaa tagtggtttc ccgcccaaag tgagactttc cttttaattg gagaagggta 2340

tagaggtagt ccaggtggga acgccagaag tgctgattgc ccagccattg ggaccacctg 2400

ttcttgcccc actaccctct agtgggaggc caaagtaaag gctggctggt gggtgtctgt 2460

ggattgagga tgtggcaggg actggtcctc ccacctccct ctggccaaag atgggctttg 2520

cccgctgtgt gcctgtcacc acccaccagc agtcatgccc tgggcttccc aaatggagag 2580

gtagcaggca acgtttttaa aaagaaagaa aacaggaaac tgtattgtgt cgggggaggc 2640

gggagggaga tgaggaaacg gtttggattt tgtgtgtggg agggtatttt ttgggggtag 2700

ttgtctgtaa ctttcctaag tgctttttt ccttttcttt tttaaagtaa gttgcaggct 2760

ttggcttgga aaaccccagg gggatggggg gcagaaacct gaggctgctg ccccttatc 2820

tgccttcacg gtactgtccc cttcccccag ctcctccctg accccatggg ccaggcctca 2880

gaccttccag ctaaccgctt cccatgagcc actactctga tgtcagccta taaccaaagg 2940

agctgggggg tccaggcctg gtgaccaacc tttctcagcc cactcaatca gggtgctccc 3000

cacctgcagg caggaggcaa caccctatct gctaccatca gccccttcca gagcccatct 3060

gccccgccca gccctgccct gcccagccat accctgctct gccccatctg ggggtgccct 3120

gctcagggat gggctggcag ggctgtaccc agcctccctg gtaagcagag actcaagaaa 3180

cctctggggt cctgttttct ggtcgtgtga tcccaggggt gcacatgggc cccttgggtg 3240

tctgaacaga agggcatggg agggagggct gcacccctgc agtcttactc tgctggtgta 3300

gcgggcagct gcccactccc accccaccct gcaccgcggg ctcctgagtc ggcagattaa 3360

gcattttata aattgtattt taaatacatg ttttaaactt g 3401

<210> 31

<211> 5470

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 31
gattgccccc tgtgggtcac tttctcagtc attttgagct cagcctaatc aaagactgag 60

gttatgaagt cgatcctaga tggccttgca gataccacct tccgcaccat caccactgac 120

ctcctgtacg tgggctcaaa tgacattcag tacgaagaca tcaaaggtga catggcatcc 180

aaattagggt acttcccaca gaaattccct ttaacttcct ttaggggaag tcccttccaa 240

gagaagatga ctgcgggaga caacccccag ctagtcccag cagaccaggt gaacattaca 300

gaattttaca acaagtctct ctcgtccttc aaggagaatg aggagaacat ccagtgtggg 360

gagaacttca tggacataga gtgtttcatg gtcctgaacc ccagccagca gctggccatt 420

gcagtcctgt ccctcacgct gggcaccttc acggtcctgg agaacctcct ggtgctgtgc 480

gtcatcctcc actcccgcag cctccgctgc aggccttcct accacttcat cggcagcctg 540

gcggtggcag acctcctggg gagtgtcatt tttgtctaca gcttcattga cttccacgtg 600

ttccaccgca aagatagccg caacgtgttt ctgttcaaac tgggtggggt cacggcctcc 660

ttcactgcct ccgtgggcag cctgttcctc acagccatcg acaggtacat atccattcac 720

aggcccctgg cctataagag gattgtcacc aggcccaagg ccgtggtggc gttttgcctg 780

atgtggacca tagccattgt gatcgccgtg ctgcctctcc tgggctggaa ctgcgagaaa 840

ctgcaatctg tttgctcaga cattttccca cacattgatg aaacctacct gatgttctgg 900

atcggggtca ccagcgtact gcttctgttc atcgtgtatg cgtacatgta tattctctgg 960

aaggctcaca gccacgccgt ccgcatgatt cagcgtggca cccagaagag catcatcatc 1020

cacacgtctg aggatgggaa ggtacaggtg acccggccag accaagcccg catggacatt 1080

aggttagcca agaccctggt cctgatcctg gtggtgttga tcatctgctg gggccctctg 1140

cttgcaatca tggtgtatga tgtctttggg aagatgaaca agctcattaa gacggtgttt 1200

gcattctgca gtatgctctg cctgctgaac tccaccgtga accccatcat ctatgctctg 1260

aggagtaagg acctgcgaca cgctttccgg agcatgtttc cctcttgtga aggcactgcg 1320

cagcctctgg ataacagcat gggggactcg gactgcctgc acaaacacgc aaacaatgca 1380

gccagtgttc acagggccgc agaaagctgc atcaagagca cggtcaagat tgccaaggta 1440

accatgtctg tgtccacaga cacgtctgcc gaggctctgt gagcctgatg cctccctggc 1500

agcacaggaa aagaattttt ttttttaagc tcaaaatcta gaagagtcta ttgtctcctt 1560

ggttatattt ttttaacttt accatgctca atgaaaaggt gattgtcacc atgatcactt 1620

atcagtttgc taatgtttcc atagtttagg tactcaaact ccattctcca ggggtttaca 1680

gtgaagaaag cctgttgttt aagtgactga acgatccttc aaagtctcaa tgaaatagga 1740

gggaaacctt tggctacaca attggaagtc taagaaccca tggaaaaatg ccatcaaatg 1800

aataatgcct ttgtaaccac aactttcact ataatgtgaa atgtaactgt ccgtagtatc 1860

agagatgtcc atttttacaa gttatagtac tagagatatt ttgtaaaatg tattatgtcc 1920

tgtgagatgt gtatcagtgt ttatgtgcta ttaatatttg tttagttcag caaaactgaa 1980

aggtagactt ttatgagaac aatggacaag cagtggatac gtgtcaatgt gtgcactttt 2040

tttctatatt attgcccatg atataacttt agaaataaac cttaatattt cttcaaatat 2100

ctctatttaa ttttgacact gaaataaccg taaaggttta tttttctgtt acctcaacaa 2160

gaagaatttg aagacttcaa aatattgagc agaattcatt catacttaaa aatttattag 2220

ccctgcattt tcataggaag acacattatc ttctggacta tagctgttct aatggattat 2280

aatcagaatg gaagagagaa agcatattga ctttttttga gcgacatctc tgactttctt 2340

tagtctttag ctattactgg atctcttaag acagcatgtg ttaatcttaa tgtatatcgt 2400

tatcactgtg cagttgctgt ttacttgaat agtattgtgt tcctatattc caggtttaag 2460

tagatttcat gcctgggtgg ccaaacaaca gtcttcattt tttttaattg aaaagaagta 2520

gtgtctggat cagtaaaatt atactgtgtg tgagtgtgaa tataaatgtg tgtatgtgtg 2580

tttctgtcct gtaactgtta cagtaatgtc ataaagtgag aaaactgtga ccaagtataa 2640

acttttacca cttgctgcac tcttgcacat ggattcagtt tctaaaattg agttcttcct 2700

gtaatcttgt tgataaaaat actgactcca accattcaaa aatttcaccc catccctcct 2760

taagagattg gatcaagtat tactaaattg acctttaggt attacacaag accagtgctt 2820

agcaaaaaat aatgacaggc atccaaggaa gggatgtatt tgtagtgtta ttgccaggaa 2880

aggagagtac tttggtttct gagcaccgaa tattgagcaa tatgtcagtc actaaaagga 2940

agacagttct acagaaaaac aatggtaaca tttttcaata gcgtgtgtag atagtatgca 3000

ctatatacat cacgttaaag taggactatc acacccagcc catgtggcta aaaaagctga 3060

atcagacagt ggatgagaca cacaacggca gtgaagaacc gatacacttg gcattgacgt 3120

ctagctatgc tgtatctgtg ctttgcccac atgcccttgg tgacagctga gcacccagct 3180

ctgtcttggt aggtttgggc taaggaacaa atctctcctt tgctcgtggt tagcaagata 3240

cactcaagca tgaagataaa cacagctgct ttcttcttac accccggtct catgctcctt 3300

aatggcgcca tgggtgcttg ttgggccttt ttccagtaag gaatgatatt gctgaagaat 3360

ctacttaacc ctgacaaatt ttaattataa tctcttctta tacagataaa acatgactcc 3420

tacaaggccc caaggtttac atagtctgaa gtgaagtaca gagctggcat ctatctggtg 3480

atttctagct ctcgagatac ccaagcagcc tgatggggca gttccccttc ttacggttca 3540

cgctctaagg caggatgtgg cttatgagat actttgcatt gtctgtctgc acaccttgaa 3600

tctgcctgct ggctccctta ctttacctct ctgtcatgtg cagatgaagg ctcagggtgc 3660

tagaggatta gtaagatctc tttctaaaga caggagagat tatttacaag aagaactcac 3720

cagggtttag tttgcattta agaattgcca gtcttttgtc ctgcatcatc ttgaacatta 3780

atccacatgt ttcagagctc accaggcagt accaatgctc ttttcacagc tatgaagagc 3840

tagagaaatt cttgttatgg tagaaaaatt tcacgattca tttttgaaac tgcatttgtg 3900

cgtatgcagt gtagatttta tagtgtgttg tgctttcaag atctaaatca tatataataa 3960

attaagggac aatggggctg acagcactaa acttggtgct tattgatatt ctaagaaata 4020

tctgtgaaat atcatcacgt atgttataca accttcattt aaaaaggttt aaaactagtt 4080

agattcactt tgacactttt catatcattt cttaacccaa gtgacgaaaa cattgtcccc 4140

aatgaatata ctcattagaa ttaccatttg ttaatatcac tcattaatta accccataat 4200

tagatccatt aatttaaatg atttaaattt aagtaagttt tataaggtct gacatcagag 4260

gtatcttact ttcctctgag gatgatgtac ttgccctgac catgcatttt accatcacac 4320

atgttcagaa agggccaaat tcccaacctg ctcatttttt ttttatcaga gtcatgatga 4380

atcagtccta gaatgtttca tttgcacaag tagggctgcc tccaagagga acctctgatt 4440

tattttgtat gaaatatatg tgaaaggata tgaatctgag agatgctgta gacatctgtc 4500

ctacacttga gatgatttcc aagcctctct ggcactttga gttaagtcta tctggtatta 4560

aatgccaagg acctttttgct gcctaaatcc actctgcagg aaataggccc aaccaccaga 4620

tgagaattag gccctggatg agtagcgcta tagttactgt cctgttgatt aatttctgcc 4680

atttcatgtc cataaaagag accacccata tcatgcacac aattagattt ctcacactct 4740

aactgtatat ttgtatgata ttttaaaatc tcctaaatgc tgggcaatgg ctattaacaa 4800

ttaattgtct tgcactggcc ttctgatgaa atgttaacaa tgcctattgt aatatagaaa 4860

aaaacattct atctactgat ttgggctgaa tgtatgtaaa taggtttcta aaaagtcaga 4920

tgtttgagca gtggcctaca aatcagtaat tttcggatgg gagagtttct ttacattgcc 4980

gtggcatctt aaaagctatc ttcatgtaaa ttgactgtac taggcctact ggggatcaga 5040

gttcccaaga aaggaaacct tttcttgtat ctggattcaa atttatttcc aatgtttcaa 5100

gcgggaaaca tgactcttta ttgtctgtaa atctaacatt attacttttc ctcttagaag 5160

aatattgtat tgttagatgt ttgttgagct ggtaacatcg ttgcaaccac tgcaatatct 5220

tcgttagtaa tctgtataat actttgtata caagtactgg taagattgtt attaaatgta 5280

gcttcagtca ttaaattact atagcaaagt agtacttctt ctgtaatatt tacaatgtat 5340

taagcccaca gtatatttta tttcaatgta attaaactgt taacttattc aaagagaaaa 5400

catctcatca tgtctattgt ccaaagttac ctggaatcaa ataaaaattc tagattacca 5460

tgaagaacat 5470

<210> 32

<211> 1517

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 32
gcggcgcgga gggcgcgggc ccgggagcca gggagcgagc ggggcgcccg gcagcgcgga 60

gtcagcgccg cgggggccgc acccgactcg cgcctggaca ctcgcggggc gccgacctgg 120

caggggggcca aaccagtgct cctgccacct ctctggctgc cccctagagc ctgcccatcc 180

cagcctgacc aatgtccaca gccagggagc agccaatctt cagcacacgg gcgcacgtgt 240

tccaaattga cccagccacc aagcgaaact ggatcccagc gggcaagcac gcactcactg 300

tctcctattt ctacgatgcc acccgcaatg tgtaccgcat catcagcatc ggaggcgcca 360

aggccatcat caacagcact gtcactccca acatgacctt caccaaaact tcccagaagt 420

tcgggcagtg ggccgacagt cgcgccaaca cagtctacgg cttgggcttt gcctctgaac 480

agcatctgac acagtttgcc gagaagttcc aggaagtgaa ggaagcagcc aggctggcca 540

gggagaaatc tcaggatggc ggggagctca ccagtccagc cctggggctc gcctcccacc 600

aggtgccccc gagccctctc gtcagtgcca acggccccgg cgaggaaaaa ctgttccgca 660

gccagagcgc tgatgccccc ggccccacag agcgcgagcg gctaaagaag atgttgtctg 720

agggctccgt gggcgaggta cagtgggagg ccgagttttt cgcactgcag gacagcaaca 780

acaagctggc aggcgccctg cgagaggcca acgccgccgc agcccagtgg aggcagcagc 840

tggaggctca gcgtgcagag gccgagcggc tgcggcagcg ggtggctgag ctggaggctc 900

aggcagcttc agaggtgacc cccaccggtg agaaggaggg gctgggccag ggccagtcgc 960

tggaacagct ggaagctctg gtgcaaacca aggaccagga gattcagacc ctgaagagtc 1020

agactggggg gccccgcgag gccctggagg ctgccgagcg tgaggagact cagcagaagg 1080

tgcaggacct ggagacccgc aatgcggagt tggagcacca gctgcgggcg atggagcgca 1140

gcctggagga ggcacgggca gagcgggagc gggcgcgggc tgaggtgggc cgggcagcgc 1200

agctgctgga cgtcaggctg tttgagctga gtgagctgcg tgagggcctg gcccgcctgg 1260

ctgaggctgc gccctgagcc ggggctggtt ttctatgaac gattccggcc tgggatgcgg 1320

gccaggctgc aggcggcata gttgggccca ttcgtcctgg aaagggactg gggggtccca 1380

acttagccct gggtgggccg ggccgggctg ggctggggtg ggccccagtc ggctctggtt 1440

gttggcagct ttggggctgt ttttgagctt ctcattgtgt agaatttcta gatcccccga 1500

ttacatttct aagcgtg 1517

<210> 33

<211> 1228

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 33

agagatgggg acggaggcca cagagcaggt ttcctggggc cattactctg gggatgaaga 60

ggacgcatac tcggctgagc cactgccgga gctttgctac aaggccgatg tccaggcctt 120

cagccgggcc ttccaaccca gtgtctccct gaccgtggct gcgctgggtc tggccggcaa 180

tggcctggtc ctggccaccc acctggcagc ccgacgcgca gcgcgctcgc ccacctctgc 240

ccacctgctc cagctggccc tggccgacct cttgctggcc ctgactctgc ccttcgcggc 300

agcaggggct cttcagggct ggagtctggg aagtgccacc tgccgcacca tctctggcct 360

ctactcggcc tccttccacg ccggcttcct cttcctggcc tgtatcagcg ccgaccgcta 420

cgtggccatc gcgcgagcgc tcccagccgg gccgcggccc tccactcccg gccgcgcaca 480

cttggtctcc gtcatcgtgt ggctgctgtc actgctcctg gcgctgcctg cgctgctctt 540

cagccaggat gggcagcggg aaggccaacg acgctgtcgc ctcatcttcc ccgagggcct 600

cacgcagacg gtgaaggggg cgagcgccgt ggcgcaggtg gccctgggct tcgcgctgcc 660

gctgggcgtc atggtagcct gctacgcgct tctgggccgc acgctgctgg ccgccagggg 720

gcccgagcgc cggcgtgcgc tgcgcgtcgt ggtggctctg gtggcggcct tcgtggtgct 780

gcagctgccc tacagcctcg ccctgctgct ggatactgcc gatctactgg ctgcgcgcga 840

gcggagctgc cctgccagca aacgcaagga tgtcgcactg ctggtgacca gcggcttggc 900

cctcgcccgc tgtggcctca atcccgttct ctacgccttc ctgggcctgc gcttccgcca 960

ggacctgcgg aggctgctac ggggtgggag ctcgccctca gggcctcaac cccgccgcgg 1020

ctgccccccgc cggccccgcc tttcttcctg ctcagctccc acggagaccc acagtctctc 1080

ctgggacaac tagggctgcg aatctagagg agggggcagg ctgagggtcg tgggaaaggg 1140

gagtaggtgg gggaacactg agaaagaggc agggacctaa agggactacc tctgtgcctt 1200

gccacattaa attgataaca tggaaatg 1228

<210> 34

<211> 2057

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 34
aaaaaaaaaa acacaggctt gatgctcgct cccgtttcta caggaggttt tgacggctgg 60

atgctgcagg gcatcccctc gcctggagga ggttcacttg tggccaggtt cccagcacac 120

ccacttgctc actggggccc tggggacacc gccacactcg agcccatcct acggcctcaa 180

tccttaccag tccccaggcc atggactgcc acactgtagg tcttcaatca aggtttagtg 240

gagtttcgaa tgtacacaca ccctgaaaga cagcgaggcc acctcagaaa acaacgcgcg 300

cccagctggc tcccctccga cagggcccac ggctactggg tcggcctcct ccggaccctg 360

agcacagcct ggtatgcgtg cgggctcgga atacggatct gagcagaaga aatgcgagtg 420

gagagcggtt ctgcgcagga aagaggaatt ttgttggaaa gcctgtcgac gttgctagaa 480

aagaccacag catctcacga ggggcgtgcg ccgggaaacc gggagttgac ggacctcctg 540

ccccccgagg tctgcagtct cctgaaccca gcagccatct acgccaacaa cgagatcagc 600

ctgcgtgacg ttgaggtcta cggctttgac tacgactaca ccctggccca gtatgcagac 660

gcactgcacc ccgagatctt cagtaccgcc cgtgacatcc tgatcgagca ctacaagtac 720

ccagaaggga ttcggaagta tgactacaac cccagctttg ccatccgtgg cctccactat 780

gacattcaga agagccttct gatgaagatt gacgccttcc actacgtgca gctggggaca 840

gcctacaggg gcctccagcc tgtgccagac gaggaggtga ttgagctgta tgggggtacc 900

cagcacatcc cactatacca gatgagtggc ttctatggca agggtccctc cattaagcag 960

ttcatggaca tcttctcgct accggagatg gctctgctgt cctgtgtggt ggactacttt 1020

ctgggccaca gcctggagtt tgaccaagca catctctaca aggacgtgac ggacgccatc 1080

cgagacgtgc atgtgaaggg cctcatgtac cagtggatcg agcaggacat ggagaagtac 1140

atcctgagag gggatgagac gtttgctgtc ctgagccgcc tggtggccca tgggaaacag 1200

ctgttcctca tcaccaacag tcctttcagc ttcgtagaca aggggatgcg gcacatggtg 1260

ggtcccgatt ggcgccagct cttcgatgtg gtcattgtcc aggcagacaa gcccagcttc 1320

ttcactgacc ggcgcaagcc tttcagaaaa ctcgatgaga agggctcact tcagtgggac 1380

cggatcaccc gcttggaaaa gggcaagatc tatcggcagg gaaacctgtt tgacttctta 1440

cgcttgacgg aatggcgtgg cccccgcgtg ctctacttcg gggaccacct ctatagtgat 1500

ctggcggatc tcatgctgcg gcacggctgg cgcacaggcg ccatcatccc cgagctggag 1560

cgtgagatcc gcatcatcaa cacggagcag tacatgcact cgctgacgtg gcagcaggcg 1620

ctcacggggc tgctggagcg catgcagacc tatcaggacg cggagtcgag gcaggtgctg 1680

gctgcctgga tgaaagagcg gcaggagctg aggtgcatca ccaaggccct gttcaatgcg 1740

cagttcggca gcatcttccg caccttccac aaccccacct acttctcaag gcgcctcgtg 1800

cgcttctctg acctctacat ggcctccctc agctgcctgc tcaactaccg cgtggacttc 1860

accttctacc cacgccgtac gccgctgcag cacgaggcac ccctctggat ggaccagctc 1920

tgcaccggct gcatgaagac ccccttcctt ggtgacatgg cccacatccg ctgagggcac 1980

ctttattgtc tgggacaggc cctcagcccc tcctgcccca tccacccaga caagcaataa 2040

aagtggtctc ctccctg 2057

<210> 35

<211> 2413

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 35
attcatttcc cccagtgacc ttgacaagtc agaagcttga aagcagggaa atccggatgt 60

ctcggttatg aagtggagca gtgagtgtga gcctcaacat agttccagaa ctctccatcc 120

ggactagtta ttgagcatct gcctctcata tcaccagtgg ccatctgagg tgtttccctg 180

gctctgaagg ggtaggcacg atggccaggt gcttcagcct ggtgttgctt ctcacttcca 240

tctggaccac gaggctcctg gtccaaggct ctttgcgtgc agaagagctt tccatccagg 300

tgtcatgcag aattatgggg atcacccttg tgagcaaaaa ggcgaaccag cagctgaatt 360

tcacagaagc taaggaggcc tgtaggctgc tgggactaag tttggccggc aaggaccaag 420

ttgaaacagc cttgaaagct agctttgaaa cttgcagcta tggctgggtt ggagatggat 480

tcgtggtcat ctctaggatt agcccaaacc ccaagtgtgg gaaaaatggg gtgggtgtcc 540

tgatttggaa ggttccagtg agccgacagt ttgcagccta ttgttacaac tcatctgata 600

cttggactaa ctcgtgcatt ccagaaatta tcaccaccaa agatcccata ttcaacactc 660

aaactgcaac acaaacaaca gaatttattg tcagtgacag tacctactcg gtggcatccc 720

cttactctac aatacctgcc cctactacta ctcctcctgc tccagcttcc acttctattc 780

cacggagaaa aaaattgatt tgtgtcacag aagtttttat ggaaactagc accatgtcta 840

cagaaactga accatttgtt gaaaataaag cagcattcaa gaatgaagct gctgggtttg 900

gaggtgtccc cacggctctg ctagtgcttg ctctcctctt ctttggtgct gcagctggtc 960

ttggattttg ctatgtcaaa aggtatgtga aggccttccc ttttacaaac aagaatcagc 1020

agaaggaaat gatcgaaacc aaagtagtaa aggaggagaa ggccaatgat agcaacccta 1080

atgaggaatc aaagaaaact gataaaaacc cagaagagtc caagagtcca agcaaaacta 1140

ccgtgcgatg cctggaagct gaagtttaga tgagacagaa atgaggagac acacctgagg 1200

ctggtttctt tcatgctcct taccctgccc cagctgggga aatcaaaagg gccaaagaac 1260

caaagaagaa agtccaccct tggttcctaa ctggaatcag ctcaggactg ccattggact 1320

atggagtgca ccaaagagaa tgcccttctc cttattgtaa ccctgtctgg atcctatcct 1380

cctacctcca aagcttccca cggcctttct agcctggcta tgtcctaata atatcccact 1440

gggagaaagg agttttgcaa agtgcaagga cctaaaacat ctcatcagta tccagtggta 1500

aaaaggcctc ctggctgtct gaggctaggt gggttgaaag ccaaggagtc actgagacca 1560

aggctttctc tactgattcc gcagctcaga ccctttcttc agctctgaaa gagaaacacg 1620

tatcccacct gacatgtcct tctgagcccg gtaagagcaa aagaatggca gaaaagttta 1680

gcccctgaaa gccatggaga ttctcataac ttgagaccta atctctgtaa agctaaaata 1740

aagaaataga acaaggctga ggatacgaca gtacactgtc agcagggact gtaaacacag 1800

acagggtcaa agtgttttct ctgaacacat tgagttggaa tcactgttta gaacacacac 1860

acttactttt tctggtctct accactgctg atattttctc taggaaatat acttttacaa 1920

gtaacaaaaa taaaaactct tataaatttc tatttttatc tgagttacag aaatgattac 1980

taaggaagat tactcagtaa tttgtttaaa aagtaataaa attcaacaaa catttgctga 2040

atagctacta tatgtcaagt gctgtgcaag gtattacact ctgtaattga atattattcc 2100

tcaaaaaatt gcacatagta gaacgctatc tgggaagcta ttttttcag ttttgatatt 2160

tctagcttat ctacttccaa actaattttt atttttgctg agactaatct tattcatttt 2220

ctctaatatg gcaaccatta taaccttaat ttattattaa catacctaag aagtacattg 2280

ttacctctat ataccaaagc acattttaaa agtgccatta acaaatgtat cactagccct 2340

ccttttcca acaagaaggg actgagagat gcagaaatat ttgtgacaaa aaattaaagc 2400

atttagaaaa ctt 2413

<210> 36

<211> 4977

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 36
gggaggggcg ggatttcctg cgggaggcgc cgagccggcc ttggaaaagg agaaggagaa 60

agggggggcag gggggagtgg gagccaccgt cctgagtgcc agggaccgag cagggccagc 120

cggaccccgg cgggcggccg ggagagagcc ctgagaccag tgcaccgctg ctgcctgagg 180

cccaagggaa tgctggctgc tctctgggtg ggcactggtg ttccacagcc aagccgggaa 240

gattggtgtg cccagtccca gcccatcctg gagctgtcgg aagccacaag ctgatatcca 300

tccagatttc catgtagcct tcacccccctc aaagattagc tttccttcgt gtggtggcag 360

ttcacggagc acctttggga gtatccctca gtacctgacg aggagcccac tgcctgggac 420

accagacttg ctcccccgga accgggagcc ctccaagggg ctgtggcatg gcgccctgac 480

gccccagctt ggacccgttg cctgcctttg ccctggactc ctgagtgtag agctcagccc 540

aggagccagt atgggtcgtg aacaggacct gatcctcgcc gtcaagaatg gagatgtgac 600

cggtgtgcag aaactggtgg cgaaggtcaa ggccacaaag acaaagctcc tgggctccac 660

aaagaggctc aacgtgaact accaggatgc tgatggattc tctgccctcc accacgctgc 720

tttgggggggc agcctggagc tcatagcctt gctgctagag gctcaggcca ctgttgacat 780

caaggacagc aatggcatgc gcccgctgca ctacgcagcc tggcagggcc ggctggagcc 840

tgtgaggctg ctgctgcgcg cctctgcggc tgtcaatgcc gcctcgctgg acggacagat 900

ccccctgcac ctggctgcac agtatggaca ttatgaggtg tcagaaatgc tcctccagca 960

tcagtccaac ccatgcctgg tcaacaaggc caagaagacg cccctggacc tggcctgtga 1020

atttggccga ctcaaggtgg cccagctgct tctgaacagc cacttatgtg tggcactgct 1080

ggagggtgag gccaaagacc cgtgtgaccc caactacacc acgcccctgc acttggctgc 1140

caagaatggc cacagagaag tcatcaggca gctcctgaga gctgggatcg agatcaaccg 1200

ccagaccaag acgggtacgg cgctccacga ggccgcactg tatggcaaga ccgaggtggt 1260

gcggctgctt ctggagggag gtgtggacgt gaacatccgg aatacgtata accagacggc 1320

gctggacata gtgaatcagt tcaccacctc ccaggccagc cgggaaatca agcagctact 1380

gcgggaggcc tcagggatcc tgaaggtccg agcgctcaag gatttctgga acctccacga 1440

tcccactgct ctcaatgtcc gggcagggga tgtcatcacg gtgctagaac agcatcccga 1500

cggccgctgg aagggccaca tccacgagag ccagaggggc acagaccgca taggctactt 1560

ccccccgggc attgtcgagg tggtcagcaa gcgggtgggc atccctgcag cccgcctccc 1620

ctccgcaccc acccccctgc gcccaggctt ctcccggaca ccgcagcctc ctgccgaaga 1680

acccccgcac cctcttacct acagccagct tcctcgggtg ggcctcagcc cagacagccc 1740

agcaggtgac aggaatagtg tgggcagtga gggcagcgtg ggcagcatcc gcagtgccgg 1800

cagcgggcag agctctgagg gcactaatgg ccatggccct ggcctcctga ttgagaacgc 1860

ccagccactg ccctctgctg gagaggacca ggtgctgcca ggactccacc cgccgtccct 1920

ggcagacaac ctgagccacc gccctctggc caactgccgc tctggggagc agatcttcac 1980

ccaggacgtg cggccagaac agctgctgga ggggaaggac gcgcaggcca ttcataactg 2040

gctaagcgag ttccagctgg agggctacac tgcccacttt ctgcaggccg gctatgatgt 2100

gcctaccatc agccgcatga cacctgagga cctgacggcc atcggggtga ccaagcctgg 2160

gcacaggaag aagatcgcct cagagatcgc tcagctcagc atcgccgagt ggctgcccag 2220

ctacatccca acggacctgc tggagtggct gtgtgcactg gggctgccac agtaccacaa 2280

gcagctggtg agcagcggct acgactccat ggggctggtg gccgacctca cctgggagga 2340

gctgcaggag attggggtca acaagctcgg gcatcagaag aagctcatgc tgggggtgaa 2400

gcggctggcg gagcttcggc ggggcctgct gcagggggag gccctcagcg aaggcgggcg 2460

ccggctggcc aagggtccgg agctgatggc catcgaggga ctggagaacg gagaaggccc 2520

agctacagct ggcccacggc tcctcacctt ccagggcagc gaactaagcc cagagctaca 2580

ggcggccatg gcagggggtg gccctgaacc actcccccctc ccacctgccc gctctcccag 2640

ccaggagagc atcggggcac gctcacgggg gtctggccac tcacaggaac agcctgcccc 2700

acagcccagc ggtggagatc ccagcccccc ccaggagagg aacctcccag agggcacaga 2760

gcggccccct aagctttgtt cttcacttcc tggccaagga cccccaccct atgtttttat 2820

gtacccccag ggctcaccct ctagcccggc cccagggcca cctcctggcg caccctgggc 2880

cttctcctac ttggccgggc cccctgccac tcccccagac ccgcctcgac ctaagcgccg 2940

gtcccacagc ctaagccgcc ctggccccac agaggggggat gctgaggggg aggccgaagg 3000

gccagtgggc agcaccctag gcagttatgc tacccttacc cggcggccag gacgcagtgc 3060

ccttgtccgg accagtccta gcgtgacccc aaccccagct cgggggactc ctcgcagcca 3120

gtcctttgcc ctgcgggccc ggcgcaaagg ccccccgccc ccgccccccа agcgcctcag 3180

ctccgtctct ggccccagcc cggagccacc tccactagat gggagcccag ggcccaagga 3240

aggggccaca gggccccgaa ggcgaacact gagtgaacct gctggcccct cagagccccc 3300

tggcccacct gccccggctg ggcccgcgtc agacacggag gaggaggagc caggccctga 3360

ggggacgccc ccatctcggg gcagctctgg ggaagggctg ccgtttgcag aggaagggaa 3420

cctgaccatc aaacagcgcc cgaagcccgc tggccccccg ccccgagaga cacccgtgcc 3480

ccccggcctc gatttcaacc tcacggaatc agacactgtt aagcggaggc ccaagtgccg 3540

ggagagagag ccactgcaga ccgcactgct ggccttcgga gtggccagtg ccacgcctgg 3600

ccccgctgcc ccactgcctt ccccaactcc tggcgagtct cctccagctt ctagccttcc 3660

ccagcccgag cccagcagcc ttccagccca aggagttcca acccccccttg ctcccagccc 3720

cgccatgcag cctccagtgc cgccctgccc agggccaggt ctggaaagct cagcagctag 3780

tcggtggaat ggggagacag aacccccggc cgcccctgct gccctcctca aggtgcccgg 3840

agcaggaaca gcccccaagc ctgtgtcggt ggcctgcacc cagctggcat tttctggccc 3900

taagctagcg ccccggctcg gcccccgccc agtgcctcct ccacggcctg agagcactgg 3960

gactgtgggc ccaggccagg cccagcagag actggagcag accagctcgt ccctggcagc 4020

tgcactgaga gccgcagaga agagcattgg caccaaggag caagagggca cccccagcgc 4080

ctccaccaag cacattctgg atgacatcag caccatgttc gacgccctgg ctgaccagct 4140

ggacgccatg ctggactgag ccctccagca gtgcccactg tgacctgccg aagtccactg 4200

cctttgcccc agcacagaag aggcccctgc caccctaggg acgggccaag ggctggtcag 4260

gctgaagtgc ccctcctagc agggcccctt cccactcagc ccgcggctgt gggcaccaca 4320

gctcttgtgg ggcagcccac cttagaacct gactagcgag ggacctccgc tgcatctcag 4380

caaagcccct cccagggttt gatcgattga gcaggacagc cctgctcctg gacagggacc 4440

ctggtaagag ctctctcctc agggaggaag taggggtggg gctttggggg tgctttctct 4500

gtacccccca gcccatgtcc caagttgtgc caagggaatg cctcttgcca cccaccatcc 4560

tgcccaggcc ctgagaggct ggaggaggcg tgtgtctggc cgggcccccc ctccgtaggt 4620

gtacagagga catgtaaata cacagcggtg gtgcccaggc agctcctgcc cccgccttcc 4680

ctcactgagg cagggctagc aggggtggga ggcagtgggg ttaacagatc ccacaagtcc 4740

taacttttca attgtaaatg ttattttcta agcagagaga aatgcatata ttttaaatgg 4800

aatttattct atcaactgcc tgagaggaca caatgggggа ggggcttcgg accacagcag 4860

gagccccgac tgcccacctg agggcaggga gagcctgacc ccattggccc aggccctggc 4920

tctgtaacca ttaacctctt cccccaacta acaccaatga aaacaccatt ccacgtg 4977

<210> 37

<211> 6202

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 37
cgcagactgt gctggagctg gtgctgaaaa agggggtttg cagaggctgc cctggggctg 60

gtgctgaaag aagagcccac agctgacttc atggtgctac aataacctca gaatctactt 120

ttcactctca ggagaaccca cagtctaata tttagacatg atggcaaact gggcggaagc 180

aagacctctc ctcattctta ttgttttatt agggcaattt gtctcaataa aagcccagga 240

agaagacgag gatgaaggat atggtgaaga aatagcctgc actcagaatg gccagatgta 300

cttaaacagg gacatttgga aacctgcccc ttgtcagatc tgtgtctgtg acaatggagc 360

cattctctgt gacaagatag aatgccagga tgtgctggac tgtgccgacc ctgtaacgcc 420

ccctggggaa tgctgtcctg tctgttcaca aacacctgga ggtggcaata caaattttgg 480

tagaggaaga aagggacaaa agggagaacc aggattagtg cctgttgtaa caggcatacg 540

tggtcgtcca ggaccggcag gacctccagg atcacaggga ccaagaggag agcgagggcc 600

aaaaggaaga cctggccctc gtggacctca gggaattgat ggagaaccag gtgttcctgg 660

tcaacctggt gctccaggac ctcctggaca tccgtcccac ccaggacccg atggcttgag 720

caggccgttt tcagctcaaa tggctgggtt ggatgaaaaa tctggacttg ggagtcaagt 780

aggactaatg cctggctctg tgggtcctgt tggcccaagg ggaccacagg gtttacaagg 840

acagcaaggt ggtgcaggac ctacaggacc tcctggtgaa cctggtgatc ctggaccaat 900

gggtccgatt ggttcacgtg gaccagaggg ccctcctggt aaacctgggg aagatggtga 960

acctggcaga aatggaaatc ctggtgaagt gggatttgca ggatctccgg gagctcgtgg 1020

atttcctggg gctcctggtc ttccaggtct gaagggtcac cgaggacaca aaggtcttga 1080

aggccctaaa ggtgaagttg gagcacctgg ttccaagggt gaagctggcc ccactggtcc 1140

aatgggtgcc atgggtcctc tgggtccgag gggaatgcca ggagagagag ggagacttgg 1200

gccacagggt gctcctggac aacgaggtgc acatggtatg cctggaaaac ctggaccaat 1260

gggtcctctt gggataccag gctcttctgg ttttccagga aatcctggaa tgaagggaga 1320

agcaggtcct acaggggcgc gaggccctga aggtcctcag gggcagagag gtgaaactgg 1380

gcccccaggt ccagttggct ctccaggtct tcctggtgca ataggaactg atggtactcc 1440

tggtcccaaa ggcccaacgg gctctccggg tacctctggt cctcctggct cagcagggcc 1500

tcctggatct ccaggacctc agggtagcac tggtcctcag gggaattcgg gccttccggg 1560

tgatccaggt ttcaaaggag aagctggccc aaaaggggaa ccagggccac atggtattca 1620

gggtccgata ggcccacccg gtgaagaagg caaaagaggt cccagaggtg acccaggaac 1680

acttggtcct ccagggccag tgggagaaag gggtgctcct ggcaatcgtg gttttccagg 1740

ctctgatggt ttacctgggc caaagggtgc tcaaggagaa cggggtcctg taggttcttc 1800

aggacccaaa ggaagccagg gggatccagg acgtccaggg gaacctgggc ttccaggtgc 1860

tcggggtttg acaggaaatc ctggtgttca aggtcctgaa ggaaaacttg gacctttggg 1920

tgcgccaggg gaagatggcc gtccaggtcc tccaggctcc ataggaatca aagggcagcc 1980

cgggaccatg ggccttccag gccccaaagg tagcaatggt gaccctggga aacctggaga 2040

agcaggaaat cctggagttc ctgggcaaag gggagctcct ggaaaagatg gtaaagttgg 2100

tccttatggt cctcctgggc cgccgggtct acgtggtgaa agaggagaac aaggacctcc 2160

agggcccaca ggttttcagg ggcatcctgg tcctccaggt cctcctggag aaggtggaaa 2220

accaggtgat caaggtgttc ctggaggtcc cggagcagtt ggcccgttag gacctagagg 2280

agaacgagga aatcctgggg aaagaggaga acctgggata actggactcc ctggtgagaa 2340

gggaatggct ggaggacatg gtcctgatgg cccaaaaggc agtccaggtc catctgggac 2400

ccctggagat acaggcccac caggtcttca aggtatgccg ggagaaagag gaattgcagg 2460

aactcctggc cccaagggtg acagaggtgg cataggagaa aaaggtgctg aaggcacagc 2520

tggaaatgat ggtgcaggag gtcttccagg tcctttgggc cctccaggtc cggcaggcct 2580

actgggagaa aagggtgaac ctggtcctcg aggtttagtt ggtcctcctg gctcccgggg 2640

caatcctggt tctcgaggtg aaaatgggcc aactggagct gttggttttg ccggacccca 2700

ggggtctgac ggacagcctg gagtaaaagg tgaacctgga gagccaggac agaagggaga 2760

tgctggttct cctggaccac aaggtttagc aggatcccct ggccctcatg gtcctaatgg 2820

tgttcctgga ctaaaaggtg gtcgaggaac ccaaggtccg cctggtgcta caggatttcc 2880

tggttctgcg ggcagagttg gacctccagg ccctgctgga gctccaggac ctgcgggacc 2940

cctaggggaa cccgggaagg agggacctcc aggtcctcgt ggggaccctg gctctcatgg 3000

gcgtgtggga gtccgaggac cagctggccc ccctggtggc ccaggagaca aaggggaccc 3060

aggagaagat gggcaacctg gtccagatgg ccccccctggt ccagctggaa cgaccgggca 3120

gagaggaatt gttggcatgc ctgggcaacg tggagagaga ggcatgcccg gcctaccagg 3180

cccagcggga acaccaggaa aagtaggacc aactggtgca acaggagata aaggtccacc 3240

tggacctgtg gggcccccag gctccaatgg tcctgtaggg gaacctggac cagaaggtcc 3300

agctggcaat gatggtaccc caggacggga tggtgctgtt ggagaacgtg gtgatcgtgg 3360

agaccctggg cctgcaggtc tgccaggctc tcagggtgcc cctggaactc ctggccctgt 3420

gggtgctcca ggagatgcag gacaaagagg agatccgggt tctcggggtc ctataggaca 3480

cctgggtcga gctggaaaac gtggattacc tggaccccaa ggacctcgtg gtgacaaagg 3540

tgatcatgga gaccgaggcg acagaggtca gaagggccac agaggcttta ctggtcttca 3600

gggtcttcct ggccctcctg gtccaaatgg tgaacaagga agtgctggaa tccctggacc 3660

atttggccca agaggtcctc caggcccagt tggtccttca ggtaaagaag gaaaccctgg 3720

gccacttggg ccattgggac ctccaggtgt acgaggcagt gtaggagaag caggacctga 3780

gggccctcct ggtgagcctg gcccacctgg ccctccgggt ccccctggcc accttacagc 3840

tgctcttggg gatatcatgg ggcactatga tgaaagcatg ccagatccac ttcctgagtt 3900

tactgaagat caggcggctc ctgatgacaa aaacaaaacg gacccagggg ttcatgctac 3960

cctgaagtca ctcagtagtc agattgaaac catgcgcagc cccgatggct cgaaaaagca 4020

cccagcccgc acgtgtgatg acctaaagct ttgccattcc gcaaagcaga gtggtgaata 4080

ctggattgat cctaaccaag gatctgttga agatgccatc aaagtttact gcaacatgga 4140

aacaggagaa acatgtattt cagcaaaccc atccagtgta ccacgtaaaa cctggtgggc 4200

cagtaaatct cctgacaata aacctgtttg gtatggtctt gatatgaaca gagggtctca 4260

gttcgcttat ggagaccacc aatcacctaa tacagccatt actcagatga ctttttgcg 4320

ccttttatca aaagaagcct cccagaacat cacttacatc tgtaaaaaca gtgtaggata 4380

catggacgat caagctaaga acctcaaaaa agctgtggtt ctcaaagggg caaatgactt 4440

agatatcaaa gcagagggaa atattagatt ccggtatatc gttcttcaag acacttgctc 4500

taagcggaat ggaaatgtgg gcaagactgt ctttgaatat agaacacaga atgtggcacg 4560

cttgcccatc atagatcttg ctcctgtgga tgttggcggc acagaccagg aattcggcgt 4620

tgaaattggg ccagtttgtt ttgtgtaaag taagccaaga cacatcgaca atgagcacca 4680

ccatcaatga ccaccgccat tcacaagaac tttgactgtt tgaagttgat cctgagactc 4740

ttgaagtaat ggctgatcct gcatcagcat tgtatatatg gtcttaagtg cctggcctcc 4800

ttatccttca gaatatttat tttacttaca atcctcaagt tttaattgat tttaaatatt 4860

tttcaataca acagtttagg tttaagatga ccaatgacaa tgaccacctt tgcagaaagt 4920

aaactgattg aataaataaa tctccgtttt cttcaattta tttcagtgta atgaaaaagt 4980

tgcttagtat ttatgaggaa attcttcttc ctggcaggta gcttaaagag tggggtatat 5040

agagccacaa cacatgttta ttttgcttgg ctgcagttga aaaatagaaa ttagtgccct 5100

tttgtgacct ctcattccaa gattgtcaat taaaaatgag tttaaaatgt ttaacttgtg 5160

atcgagacct acatgcatgt cttgatattg tgtaactata atagagactc tttaaggaga 5220

atcttaaaaa aaaaaaacgt ttctcactgt cttaaataga atttttaaat agtatatatt 5280

cagtggcatt ttggagaaca aagtgaattt acttcgactt cttaaatttt tgtaaaagac 5340

tataagttta gacatctttc tcattcaaat ttaaagatat ctttctcctc ttgatcaatc 5400

tatcaatatt gatagaagtc acactagtat ataccattta atacatttac actttcttat 5460

ttaagaagat attgaatgca aaataattga catatagaac tttacaaaca tatgtccaag 5520

gactctaaat tgagactctt ccacatgtac aatctcatca tcctgaagcc tataatgaag 5580

aaaaagatct agaaactgag ttgtggagct gactctaatc aaatgtgatg attggaatta 5640

gaccatttgg cctttgaact ttcataggaa aaatgaccca acatttctta gcatgagcta 5700

cctcatctct agaagctggg atggacttac tattcttgtt tatattttag atactgaaag 5760

gtgctatgct tctgttatta ttccaagact ggagataggc agggctaaaa aggtattatt 5820

atttttcctt taatgatggt gctaaaattc ttcctataaa attccttaaa aataaagatg 5880

gtttaatcac taccattgtg aaaacataac tgttagactt cccgtttctg aaagaaagag 5940

catcgttcca atgcttgttc actgttcctc tgtcatactg tatctggaat gctttgtaat 6000

acttgcatgc ttcttagacc agaacatgta ggtccccttg tgtctcaata ctttttttt 6060

cttaattgca tttgttggct ctattttaat ttttttcttt taaaataaac agctgggacc 6120

atcccaaaag acaagccatg catacaactt tggtcatgta tctctgcaaa gcatcaaatt 6180

aaatgcacgc ttttgtcatg tc 6202

<210> 38

<211> 3085

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 38
gacggccgcc ggagccgcga ggccaactgt cgcctggttg ggcccggaaa tgggacgtcg 60

cgctttctca gggagcgtag aagcagccag ggcctctcca agccgctgct gtgacagaaa 120

gtgagtgagc tgccggagga tgtccaccgc cacgacagtc gcccccgcgg ggatcccggc 180

gaccccgggc cctgtgaacc cacccccccc ggaggtctcc aaccccagca agcccggccg 240

caagaccaac cagctgcagt acatgcagaa tgtggtggtg aagacgctct ggaaacacca 300

gttcgcctgg cccttctacc agcccgtgga cgcaatcaaa ttgaacctgc cggattatca 360

taaaataatt aaaaacccaa tggatatggg gactattaag aagagactag aaaataatta 420

ttattggagt gcaagcgaat gtatgcagga cttcaacacc atgtttacaa attgttacat 480

ttataacaag cccacagatg acatagtgct aatggcccaa gctttagaga aaatttttct 540

acaaaaagtg gcccagatgc cccaagagga agttgaatta ttacccccctg ctccaaaggg 600

caaaggtcgg aagccggctg cgggagccca gagcgcaggt acacagcaag tggcggccgt 660

gtcctctgtc tccccagcga ccccctttca gagcgtgccc cccaccgtct cccagacgcc 720

cgtcatcgct gccacccctg taccaaccat cactgcaaac gtcacgtcgg tcccagtccc 780

cccagctgcc gccccacctc ctcctgccac acccatcgtc cccgtggtcc ctcctacgcc 840

gcctgtcgtc aagaaaaagg gcgtgaagcg gaaagcagac acaaccactc ccacgacgtc 900

ggccatcact gccagccgga gtgagtcgcc cccgccgttg tcagacccca agcaggccaa 960

agtggtggcc cggcgggaga gtggtggccg ccccatcaag cctcccaaga aggacctgga 1020

ggacggcgag gtgccccagc acgcaggcaa gaagggcaag ctgtcggagc acctgcgcta 1080

ctgcgacagc atcctcaggg agatgctatc caagaagcac gcggcctacg cctggccctt 1140

ctacaagcca gtggatgccg aggccctgga gctgcacgac taccacgaca tcatcaagca 1200

cccgatggac ctcagcaccg tgaaaaggaa gatggatggc cgagagtacc cagacgcaca 1260

gggctttgct gctgatgtcc ggctgatgtt ctcgaattgc tacaaataca atcccccaga 1320

ccacgaggtt gtggccatgg cccggaagct ccaggacgtg tttgagatga ggtttgccaa 1380

gatgccagat gagcccgtgg aggcaccggc gctgcctgcc cccgcggccc ccatggtgag 1440

caagggcgct gagagcagcc gtagcagtga ggagagctct tcggactcag gcagctcgga 1500

ctcggaggag gagcgggcca ccaggctggc ggagctgcag gagcagctga aggccgtgca 1560

cgagcagctg gccgccctgt ctcaggcccc agtaaacaaa ccaaagaaga agaaggagaa 1620

gaaggagaag gagaagaaga agaaggacaa ggagaaggag aaggagaagc acaaagtgaa 1680

ggccgaggaa gagaagaagg ccaaggtggc tccgcctgcc aagcaggctc agcagaagaa 1740

ggctcctgcc aagaaggcca acagcacgac cacggccggc agacagctga agaaaggcgg 1800

caagcaggca tctgcctcct acgactcaga ggaagaggag gagggcctgc ccatgagcta 1860

cgatgaaaag cgccagctta gcctggacat caaccggctg cccggggaga agctgggccg 1920

ggtagtgcac atcatccaat ctcgggagcc ctcgctcagg gactccaacc ccgacgagat 1980

agaaattgac tttgagactc tgaaacccac cactttgcgg gaactggaga gatatgtcaa 2040

gtcttgttta cagaaaaagc aaaggaaacc gttctcagca agcgggaaga aacaggcagc 2100

caagtcgaaa gaggagctag ctcaggaaaa gaagaaggag ctggaaaagc gtctgcagga 2160

tgtcagcggg cagctgagca gcagcaagaa gcccgcccgg aaagagaagc ccggctcagc 2220

accctcaggg ggcccgtcca ggctcagcag cagcagctcc tccgagtctg ggagcagcag 2280

ctccagcggg tccagctctg acagcagtga ctcagaatga actggcttcg gacagaacag 2340

gacagatgga tgtcgcacac gccgagactc tgccgtaccc ctctgtggtt catattacta 2400

cttctgttcc atggtgtgca ggtctgcttc ttaattcagt gttatgatat cttccagttt 2460

ttgctttcat aggtcagaga tctatcttgt gtgtgcgtta gacttgatga gaaggtgtga 2520

actctgcaga aagtctcttc ttcatcactg aattcagtca cttggagatg acaacttcaa 2580

atgctaaccc gatgacccca gaaaaccgtg tgagattcgt accgaagaac cttgtggaat 2640

ccctttgctt aggcccaacc tggtcgatag ctcgagaaag aatttttcc aaggaaatgt 2700

ctcggatatg ggtactgtat ttgaaagctg ttagctttgt caacacgcat tgtccttgtc 2760

atttgggccc cgagctctga ccctcgtgtc tgacgcggcc acctctttct ggaggggctg 2820

aggacagatg tgcctgcttg tggagaccag gctgggccta agcgaagggt catcgcagcc 2880

ccagcccgga gcgtggagcc cttgggggggt ggtcgggtgg gatgtgcgtt ctccgctcgt 2940

ggtgatgtca ggagctcctc ggagggaaca gagcggctgt gtatgcagcc tgcaggtttc 3000

catacactga agcttttacc tcaactttaa aaaaaaaaaa gaagaaaaga ttaaaaaaaa 3060

aaaaaaaaaa ctcgaggcat ctatg 3085

<210> 39

<211> 3120

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 39
gagcaagccg agtggaggga ggcaaaggcc aggctgagga tcagggtggc ccgggtggca 60

gcggggaggc gctgcatgct ggaggctgtg ctgagtgccc ggtgcaggtg agccggtcct 120

gcggagttgt gccgagtgcc tgctgcagtc tcatttccag ttcctccatg acgtggcaag 180

tgaagacagg aatgaaagga atgtaaagca gcttttctct gaagagaaga agagagagag 240

acacagccaa gaccgaggct gggccaagat ggcgtctgtg tttcgaagcg aggagatgtg 300

tttgtcacaa ctgtttctcc aggtggaagc tgcatattgc tgtgtggctg agctcggaga 360

gctcggattg gttcagttca aagatttaaa tatgaatgtg aacagctttc aaaggaaatt 420

tgtgaatgaa gtcagaaggt gtgaatcact ggagagaatc ctccgttttc tggaagacga 480

gatgcaaaat gagattgtag ttcagttgct cgagaaaagc ccactgaccc cgctcccacg 540

ggaaatgatt accctggaga ctgttctaga aaaactggaa ggagagttac aggaagccaa 600

ccagaaccag caggccttga aacaaagctt cctagaactg acagaactga aatacctcct 660

gaagaaaacc caagacttct ttgagacgga aaccaattta gctgatgatt tctttactga 720

ggacacttct ggcctcctgg agttgaaagc agtgcctgca tatatgaccg gaaagttggg 780

gttcatagcc ggtgtgatca acagggagag gatggcttcc tttgagcggt tactgtggcg 840

aatctgccga ggaaacgtgt acttgaagtt cagtgagatg gacgcccctc tggaggatcc 900

tgtgacgaaa gaagaaattc agaagaacat attcatcata ttttaccaag gagagcagct 960

caggcagaaa atcaagaaga tctgtgatgg gtttcgagcc actgtctacc cttgcccaga 1020

gcctgcggtg gagcgcagag agatgttgga gagcgtcaat gtgaggctgg aagatttaat 1080

caccgtcata acacaaacag agtctcaccg ccagcgcctg ctgcaggaag ccgctgccaa 1140

ctggcactcc tggctcatca aggtgcagaa gatgaaagct gtctaccaca tcctgaacat 1200

gtgcaacatc gacgtcaccc agcagtgtgt catcgccgag atctggttcc cggtggcaga 1260

tgccacacgt atcaagaggg cactggagca aggcatggaa ctaagtggct cctccatggc 1320

ccccatcatg accacagtgc aatctaaaac agcccctccc acatttaaca ggaccaataa 1380

attcacagct ggcttccaga atattgttga tgcctatggt gtcggcagct accgggagat 1440

aaacccagcc ccctacacca tcatcacttt ccccttcctg ttcgctgtga tgtttggaga 1500

ctgtggtcat ggaaccgtga tgctcctggc tgcactttgg atgattctga atgagagacg 1560

cttgctctcc cagaagacag acaatgagat ttggaacacc ttcttccacg ggcgctatct 1620

gatcctactt atgggcatct tctccatcta cacgggtttg atctacaatg actgcttctc 1680

caagtccttg aacatctttg gctcttcttg gagtgtccaa cccatgttca gaaacggcac 1740

atggaatact catgtaatgg aggaaagtct atatctgcag ctggacccag ccataccagg 1800

agtgtatttt ggaaatccat acccgtttgg gattgatccg atttggaact tggcttcaaa 1860

caaactcaca tttctgaact cgtataaaat gaagatgtcg gtgatcctgg gaattgtcca 1920

gatggttttt ggtgtcatcc tcagcctttt caatcacata tacttcagaa gaactctcaa 1980

catcattctg caatttatcc ctgagatgat ttttatcctg tgtctgtttg gatacctggt 2040

tttcatgatc attttcaaat ggtgctgctt tgacgtccac gtatctcagc acgcccccag 2100

catcctcatc cacttcatca acatgtttct gtttaactac agtgactctt ccaacgcacc 2160

cctctacaaa catcagcaag aagtccaaag tttctttgtg gttatggctt tgatttctgt 2220

gccgtggatg cttctgatta agccgtttat tcttagagcc agtcatcgga aatcccagct 2280

gcaggcatcc aggatccaag aagatgccac tgagaacatt gaaggtgata gctccagccc 2340

ttctagccgt tctggccaga ggacttctgc agatacccac ggggctctgg acgaccatgg 2400

agaagagttc aactttggag acgtctttgt ccaccaagcc atccacacca tcgagtactg 2460

cctgggctgc atttcaaaca cagcctccta cctgcggctc tgggccctca gcctggctca 2520

tgcacaactg tctgaagtgc tctggactat ggtgatgaac agcggccttc agacgcgagg 2580

ctggggagga atcgtcgggg tttttattat ttttgccgta tttgctgtcc tgacagtagc 2640

catccttctg atcatggagg gcctctctgc tttcctgcac gccctgcgac tgcactgggt 2700

tgagttccag aacaagttct atgtcgggga tggttacaag ttttctccat tctcctttaa 2760

acacatcctg gatggcacag ccgaggagta ggctgagggc tgcacctccc acggtggtca 2820

ccatgccaat gaaggaagtt cagtcttgtc tttgatatca gcccctgcaa ggcgctcaat 2880

gggaaggttg ttcttggctc acctgaagca tgaaactgtg tattatttgg acgtcagcct 2940

gtggatttga tacgacttaa ccacgtcaga ggaaggactt tggcaagtga tattgtcttc 3000

atgtggggta ttaattctca aataataaag taattgacaa atgaggggag aatgctaaac 3060

agatgtcttc ttgcaatatt ttaaatattg tatttgagaa aataaacatc tgagtcattc 3120

<210> 40

<211> 2538

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 40
ccctcggggc tgcccctgct gcctgtgctg ttcgctcttg gggggcttct gctcctctcc 60

aatgcctcct gtgtcggggg ggtcctctgg cagcggagac tcaggcgtct tgctgaggca 120

ctcaacttcc ccccacacct tcatcctgga aggtcggaag aggaccgagt caggaacgaa 180

tatgaggaga gccagtggac aggagagcgg gacactcaga gctccacggt cagcacaaca 240

gaggcagagc cgtattaccg ctccctgagg gacttcagcc cccagctgcc cccgacgcag 300

gaggaggtgt cttattcccg aggtttcaca ggtgaagatg aggatatggc cttccctggg 360

cacttgtatg atgaggtaga aagaacgtac cccccgtctg gagcctgggg acccctctac 420

gatgaagtgc agatgggacc ctgggacctc cactggcctg aagacacata tcaggatcca 480

agaggaatct atgaccaggt ggccggagac ttggacactc tggaacccga ttctctgccc 540

ttcgagctga ggggacatct ggtatggggt ttcaaccatg ttagccaggc tggtctcaaa 600

ctcctggcct caagtgatcc acccgcctca gcctcccaaa gtgctgagat tacagagtct 660

cactctgtag tccaggttgg agtgcagtgg cgttatttcg gctcactgca tcctctgcct 720

cctggttcaa gagattctct tgcctcagcc tcccgcatag ctgggattac agcaccttgg 780

gaggcagagg tgagcagatc acctcagggc actcaggatt ccccagtgac caggtctggt 840

ccccctcca ggggctggca gtccctgagc tttgatggcg gggccttcca ccttaagggc 900

acaggagagc tgacacgggc cttgctggtt ctccggctgt gtgcctggcc cccactcgtc 960

actcacgggc tgttgctcca ggcctggtct cggcgactcc tgggctcccg gctctcaggc 1020

gcatttctcc gagcatccgt ctatgggcag tttgtggctg gtgagacagc agaggaggtg 1080

aagggctgcg tgcagcagct gcggaccctc agcctccgac cactgctggc agtgcccact 1140

gaggaggagc cggactctgc tgccaagagg atgaggcttc accatgttgg ccaggctggt 1200

cttgaactcc tgaccccagc ggcatctggc tctgttgccc aggctggagt gcagtggaga 1260

caatcctctg acaggggagg aggaaaccag gctgctgcct ccaggtcttc ccttctccag 1320

gaggcagcat tctccccacc atgcggaagg ttgcagcttc cagcccaacc tgcctccaga 1380

cacggtgcta ggggccgagg aagcatgaag gcaaaatccc tgacctcgag gcacttactt 1440

gcaagtcagg ggcaagagac aataattaaa accaaagtca gaatcccagc actttggaag 1500

gctgagcctg ggcaacacag caagaccccg tctcagcaaa acaaaagtca gtacgtaaca 1560

acactttggg aggccgatgt gggcagatca cttgagaacc tccaggtctc ctgcctcaat 1620

gctgagcaga accagcacct ccgggcctcc ctcagccgcc tgcatcgggt ggcacaggta 1680

acccctcctg ctggaaccag cacctccggg cctccctctg ccgcctgcat tgggtggcac 1740

agccgcctgc atcgggtggc acagtatgcc cgggcccagc acgtgcggct cctggtggat 1800

gcggagtaca cctcactgaa ccctgcgctc tcgctgctgg tggctgccct ggctgtgcgc 1860

tggaacagcc cgggtgaagg cgggccctgg gtgtggaaca cctaccaggc ctgtctaaag 1920

gacacattcg agcggctggg gagggatgca gaggctgcgc acagggccgg cctggccttc 1980

ggagtgaagc tggtacgagg tgcatatctg gacaaggaga gagcggtggc ccagctccat 2040

gggatggaag accccactca gcctgactat gaggccacca gtgagctgaa cagagcatct 2100

cccttcagtt acagccgctg cctggaactg atgctgacgc acgtggcccg ccatggcccc 2160

atgtgccacc tcatggtggc ttcccacaat gaggaatctg ttcgccaggc aaccaagcgc 2220

atgtgggagc tgggcattcc tctggatggg actgtctgtt tcggacaact tctgggcatg 2280

tgtgaccacg tctctctagc actggggcag gccggctatg tagtgtataa gtccattccc 2340

tatggctcct tggaggaggt aatcccctac ctgatccgga gggcccagga gaaccggagc 2400

gtgcttcagg gtgcccgcag ggaacaggag ctgctcagcc aagaactgtg gcggcggctg 2460

ctgccaggat gccgaaggat accccactag caccctgag ggggtcatgt ggtcaataaa 2520

agtccttagg tgctgcct 2538

<210> 41

<211> 4737

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 41
gccccgggaa gcgcagccat ggctctgcgg aggctggggg ccgcgctgct gctgctgccg 60

ctgctcgccg ccgtggaaga aacgctaatg gactccacta cagcgactgc tgagctgggc 120

tggatggtgc atcctccatc agggtgggaa gaggtgagtg gctacgatga gaacatgaac 180

acgatccgca cgtaccaggt gtgcaacgtg tttgagtcaa gccagaacaa ctggctacgg 240

accaagttta tccggcgccg tggcgcccac cgcatccacg tggagatgaa gttttcggtg 300

cgtgactgca gcagcatccc cagcgtgcct ggctcctgca aggagacctt caacctctat 360

tactatgagg ctgactttga ctcggccacc aagaccttcc ccaactggat ggagaatcca 420

tgggtgaagg tggataccat tgcagccgac gagagcttct cccaggtgga cctgggtggc 480

cgcgtcatga aaatcaacac cgaggtgcgg agcttcggac ctgtgtcccg cagcggcttc 540

tacctggcct tccaggacta tggcggctgc atgtccctca tcgccgtgcg tgtcttctac 600

cgcaagtgcc cccgcatcat ccagaatggc gccatcttcc aggaaaccct gtcgggggct 660

gagagcacat cgctggtggc tgcccggggc agctgcatcg ccaatgcgga agaggtggat 720

gtacccatca agctctactg taacggggac ggcgagtggc tggtgcccat cgggcgctgc 780

atgtgcaaag caggcttcga ggccgttgag aatggcaccg tctgccgagg ttgtccatct 840

gggactttca aggccaacca aggggatgag gcctgtaccc actgtcccat caacagccgg 900

accacttctg aaggggccac caactgtgtc tgccgcaatg gctactacag agcagacctg 960

gacccccctgg acatgccctg cacaaccatc ccctccgcgc cccaggctgt gatttccagt 1020

gtcaatgaga cctccctcat gctggagtgg acccctcccc gcgactccgg aggccgagag 1080

gacctcgtct acaacatcat ctgcaagagc tgtggctcgg gccggggtgc ctgcacccgc 1140

tgcggggaca atgtacagta cgcaccacgc cagctaggcc tgaccgagcc acgcatttac 1200

atcagtgacc tgctggccca cacccagtac accttcgaga tccaggctgt gaacggcgtt 1260

actgaccaga gccccttctc gcctcagttc gcctctgtga acatcaccac caaccaggca 1320

gctccatcgg cagtgtccat catgcatcag gtgagccgca ccgtggacag cattaccctg 1380

tcgtggtccc agccggacca gcccaatggc gtgatcctgg actatgagct gcagtactat 1440

gagaaggagc tcagtgagta caacgccaca gccataaaaa gccccaccaa cacggtcacc 1500

gtgcagggcc tcaaagccgg cgccatctat gtcttccagg tgcgggcacg caccgtggca 1560

ggctacgggc gctacagcgg caagatgtac ttccagacca tgacagaagc cgagtaccag 1620

acaagcatcc aggagaagtt gccactcatc atcggctcct cggccgctgg cctggtcttc 1680

ctcattgctg tggttgtcat cgccatcgtg tgtaacagaa gacgggggtt tgagcgtgct 1740

gactcggagt acacggacaa gctgcaacac tacaccagtg gccacatgac cccaggcatg 1800

aagatctaca tcgatccttt cacctacgag gaccccaacg aggcagtgcg ggagtttgcc 1860

aaggaaattg acatctcctg tgtcaaaatt gagcaggtga tcggagcagg ggagtttggc 1920

gaggtctgca gtggccacct gaagctgcca ggcaagagag agatctttgt ggccatcaag 1980

acgctcaagt cgggctacac ggagaagcag cgccgggact tcctgagcga agcctccatc 2040

atgggccagt tcgaccatcc caacgtcatc cacctggagg gtgtcgtgac caagagcaca 2100

cctgtgatga tcatcaccga gttcatggag aatggctccc tggactcctt tctccggcaa 2160

aacgatgggc agttcacagt catccagctg gtgggcatgc ttcggggcat cgcagctggc 2220

atgaagtacc tggcagacat gaactatgtt caccgtgacc tggctgcccg caacatcctc 2280

gtcaacagca acctggtctg caaggtgtcg gactttgggc tctcacgctt tctagaggac 2340

gatacctcag accccaccta caccagtgcc ctgggcggaa agatccccat ccgctggaca 2400

gccccggaag ccatccagta ccggaagttc acctcggcca gtgatgtgtg gagctacggc 2460

attgtcatgt gggaggtgat gtcctatggg gagcggccct actgggacat gaccaaccag 2520

gatgtaatca atgccattga gcaggactat cggctgccac cgcccatgga ctgcccgagc 2580

gccctgcacc aactcatgct ggactgttgg cagaaggacc gcaaccaccg gcccaagttc 2640

ggccaaattg tcaacacgct agacaagatg atccgcaatc ccaacagcct caaagccatg 2700

gcgccctct cctctggcat caacctgccg ctgctggacc gcacgatccc cgactacacc 2760

agctttaaca cggtggacga gtggctggag gccatcaaga tggggcagta caaggagagc 2820

ttcgccaatg ccggcttcac ctcctttgac gtcgtgtctc agatgatgat ggaggacatt 2880

ctccgggttg gggtcacttt ggctggccac cagaaaaaaa tcctgaacag tatccaggtg 2940

atgcgggcgc agatgaacca gattcagtct gtggaggttt gacattcacc tgcctcggct 3000

cacctcttcc tccaagcccc gccccctctg ccccacgtgc cggccctcct ggtgctctat 3060

ccactgcagg gccagccact cgccaggagg ccacgggcca cgggaagaac caagcggtgc 3120

cagccacgag acgtcaccaa gaaaacatgc aactcaaacg acggaaaaaa aaagggaatg 3180

ggaaaaaaga aaacagatcc tgggaggggg cgggaaatac aaggaatatt ttttaaagag 3240

gattctcata aggaaagcaa tgactgttct tgcgggggat aaaaaagggc ttgggagatt 3300

catgcgatgt gtccaatcgg agacaaaagc agtttctctc caactccctc tgggaaggtg 3360

acctggccag agccaagaaa cactttcaga aaaacaaatg tgaaggggag agacaggggc 3420

cgcccttggc tcctgtccct gctgctcctc taggcctcac tcaacaacca agcgcctgga 3480

ggacgggaca gatggacaga cagccaccct gagaacccct ctgggaaaat ctattcctgc 3540

caccactggg caaacagaag aatttttctg tctttggaga gtattttaga aactccaatg 3600

aaagacactg tttctcctgt tggctcacag ggctgaaagg ggcttttgtc ctcctgggtc 3660

agggagaacg cggggacccc agaaaggtca gccttcctga ggatgggcaa cccccaggtc 3720

tgcagctcca ggtacatatc acgcgcacag cctggcagcc tggccctcct ggtgcccact 3780

cccgccagcc cctgcctcga ggactgatac tgcagtgact gccgtcagct ccgactgccg 3840

ctgagaaggg ttgatcctgc atctgggttt gtttacagca attcctggac tcgggggtat 3900

tttggtcaca gggtggtttt ggtttagggg gtttgtttgt tgggttgttt tttgtttttt 3960

ggtttttttt aatgacaatg aagtgacact ttgacatttc ctacctttg aggacttgat 4020

ccttctccag gaagaaggtg ctttctgctt actgacttag gcaatacacc aagggcgaga 4080

ttttatatgc acatttctgg atttttttat acggttttca ttgacactct tccctcctcc 4140

cacctgccac caggcctcac caaagcccac tgccatgggg ccatctgggc cattcagaga 4200

ctggagtgag atttgggtgt ggaggggggag gcgccaaggt ggaggagctt cccactccag 4260

gactgttgat gaaagggaca gattgaggag gaagtgggct ctgaggctgc agggctggaa 4320

gtccttgccc acttcccact ctcctgcccc aatctatcta gtacttccca ggcaaatagg 4380

ccccttgag gctcctgagt gccctcagat ggtcaaaacc cagttttccc tctgggagcc 4440

taaaccaggc tgcatcggag gccaggaccc ggatcattca ctgtgatacc ctgccctcca 4500

gagggtgcgc tcagagacac gggcaagcat gcctcttccc ttccctggag agaaagtgtg 4560

tgatttctct cccacctcct tccccccacc agacctttgc tgggcctaaa ggtcttggcc 4620

atggggacgc cctcagtcta gggatctggc cacagactcc ctcctgtgaa ccaacacaga 4680

cacccaagca gagcaatcag ttagtgaatt gaatggaaat aaacgcttta gttataa 4737

<210> 42

<211> 1505

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 42
agctgcggcg ctgggctggc ggcggcgagt ccacgtgctc cccgcggccg gttgaaaccg 60

ttggcgggcg ctggctgaga ggcaatgttt gctgtcttcc attggagtga ctgaatttct 120

acatgacggc tttttgacaa gacttaaaac ctgtcttgga tagagaatat ttagccattt 180

acctaaaaat ggtatttttt acatgcaatg catgtggtga atcagtgaag aaaatacaag 240

tggaaaagca tgtgtctgtt tgcagaaact gtgaatgcct ttcttgcatt gactgcggta 300

aagatttctg gggcgatgac tataaaaacc acgtgaaatg cataagtgaa gatcagaagt 360

atggtggcaa aggctatgaa ggtaaaaccc acaaaggcga catcaaacag caggcgtgga 420

ttcagaaaat tagtgaatta ataaagagac ccaatgtcag ccccaaagtg agagaacttt 480

tagagcaaat tagtgctttt gacaacgttc ccaggaaaaa ggcaaaattt cagaattgga 540

tgaagaacag tttaaaagtt cataatgaat ccattctgga ccaggtgtgg aatatctttt 600

ctgaagcttc caacagcgaa ccagtcaata aggaacagga tcaacggcca ctccacccag 660

tggcaaatcc acatgcagaa atctccacca aggttccagc ctccaaagtg aaagacgccg 720

tggaacagca aggggaggtg aagaagaata aaagagaaag aaaggaagaa cggcagaaga 780

aaaggaaaag agaaaagaaa gaactaaagt tagaaaacca ccaggaaaac tcaaggaatc 840

agaagcctaa gaagcgcaaa aagggacagg aggctgacct tgaggctggt ggggaggaag 900

tccctgaggc caatggctct gcagggaaga ggagcaagaa gaagaagcag cgcaaggaca 960

gcgccagtga ggaagaggca cgcgtgggcg cagggaagag gaagcggagg cactcggaag 1020

ttgaaacaga ttctaagaag aaaaagatga agctcccaga gcatcctgag ggcggagaac 1080

cagaagacga tgaggctcct gcaaaaggta aattcaactg gaagggaact attaaagcaa 1140

ttctgaaaca ggccccagac aatgaaataa ccatcaaaaa gctaaggaaa aaggttttag 1200

ctcagtacta cacagtgaca gatgagcatc acagatccga agaggaactc ctggtcatct 1260

ttaacaagaa aatcagcaag aaccctacct ttaagttatt aaaggacaaa gtcaagcttg 1320

tgaaatgaac atttgtgtat ttaaaaattg aatccattct gctgacttct tcctttcact 1380

gctgtttata aaatgtgtaa tgaattctaa caactcaaat tttgcttttt gaagctgtat 1440

ttttaagtta agaaaatata tttttggtat aacttttatg agaaaaataa aatatattct 1500

ggtcc 1505

<210> 43

<211> 557

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 43
cctcctggga gggagctgaa gccgctcgca agactcccgt agtccccacc tctctcagct 60

tccggctggt agtagttccg cttcctgtcc gactgtggtg tctttgctga gggtcacatt 120

gagctgcagg ttgaatccgg ggtgccttta ggattcagca ccatggcgga agacatggag 180

accaaaatca agaactacaa gaccgcccct tttgacagcc gcttccccaa ccagaaccag 240

actagaaact gctggcagaa ctacctggac ttccaccgct gtcagaaggc aatgaccgct 300

aaaggaggcg atatctctgt gtgcgaatgg taccagcgtg tgtaccagtc cctctgcccc 360

acatcctggg tcacagactg ggatgagcaa cgggctgaag gcacgtttcc cgggaagatc 420

tgaactggct gcatctccct ttcctctgtc ctccatcctt ctcccaggat ggtgaagggg 480

gacctggtac ccagtgatcc ccaccccagg atcctaaatc atgacttacc tgctaataaa 540

aactcattgg aaaagtg 557

<210> 44

<211> 662

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 44
gggggggggga gcacaaagtt gggagtgaca ccagagcctc ctgcaagatg cttctgattc 60

tgctgtcagt ggccctgctg gccttcagct cagctcagga tttaaatgaa gatgtcagcc 120

aggaagatgt tcccctcgta atatcagatg gaggagactc tgagcagttc atagatgagg 180

agcgtcaggg accacctttg ggaggacagc aatctcaacc ctctgctggt gatgggaacc 240

aggatgatgg ccctcagcag ggaccacccc aacaaggagg ccagcagcaa caaggtccac 300

cacctcctca gggaaagcca caaggaccac cccaacaggg aggccatccc cctcctcctc 360

aaggaaggcc acaaggacca ccccaacagg gaggccatcc ccgtcctcct cgaggaaggc 420

cacaaggacc accccaacag ggaggccatc agcaaggtcc tcccccacct cctcctggaa 480

agccccaggg accacctccc caaggggggcc gcccacaagg acctccacag gggcagtctc 540

ctcagtaatc caggattcaa tgacaggaag tgaataagaa gataacagtg tttcaaatgc 600

cgtgaaacat ggcatcatgc tctaacttca gtataccaat aaaacaatca gcttgcaatt 660

tc 662

<210> 45

<211> 2232

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 45
cttccccttc tctgccctgc tccaggcacc aggctctttc cccttcagtg tctcagagga 60

ggggacggca gcaccatgga cccccgcttg tccactgtcc gccagacctg ctgctgcttc 120

aatgtccgca tcgcaaccac cgccctggcc atctaccatg tgatcatgag cgtcttgttg 180

ttcatcgagc actcagtaga ggtggcccat ggcaaggcgt cctgcaagct ctcccagatg 240

ggctacctca ggatcgctga cctgatctcc agcttcctgc tcatcaccat gctcttcatc 300

atcagcctga gcctactgat cggcgtagtc aagaaccggg agaagtacct gctgcccttc 360

ctgtccctgc aaatcatgga ctatctcctg tgcctgctca ccctgctggg ctcctacatt 420

gagctgcccg cctacctcaa gttggcctcc cggagccgtg ctagctcctc caagttcccc 480

ctgatgacgc tgcagctgct ggacttctgc ctgagcatcc tgaccctctg cagctcctac 540

atggaagtgc ccacctatct caacttcaag tccatgaacc acatgaatta cctccccagc 600

caggaggata tgcctcataa ccagttcatc aagatgatga tcatcttttc catcgccttc 660

atcactgtcc ttatcttcaa ggtctacatg ttcaagtgcg tgtggcggtg ctacagattg 720

atcaagtgca tgaactcggt ggaggagaag agaaactcca agatgctcca gaaggtggtc 780

ctgccgtcct acgaggaagc cctgtctttg ccatcgaaga ccccagaggg gggcccagca 840

ccacccccat actcagaggt gtgaccctcg ccaggcccca gccccagtgc tgggaggggt 900

ggagctgcct cataatctgc ttttttgctt tggtggcccc tgtggcctgg gtgggccctc 960

ccgcccctcc ctggcaggac aatctgcttg tgtctccctc gctggcctgc tcctcctgca 1020

gggcctgtga gctgctcaca actgggtcaa cgctttaggc tgagtcactc ctcgggtctc 1080

tccataattc agcccaacaa tgcttggttt atttcaatca gctctgacac ttgtttagac 1140

gattggccat tctaaagttg gtgagtttgt caagcaacta tcgacttgat cagttcagcc 1200

aagcaactga caaatcaaaa acccacttgt cagttcagta aaataatttg gtcaaacaac 1260

agtctattgc attgatttat aaatagttgt cagttcacat agcaatttaa tcaagtaatc 1320

attaattagt tacccccctat atataaatat atgtaatcaa tttcttcaaa tagcttgctt 1380

acatgataat caattagcca accatgagtc atttagaata gtgataaata gaatacacag 1440

aatagtgatg aaattcaatt taaaaaatca cgttagcctc caaaccattt aattcaaatg 1500

aacccatcaa ctggatgcca actctggcga atgtaggacc tctgagtggc tgtataattg 1560

ttaattcaaa tgaaattcat ttaaacagtt gacaaactgt cattcaacaa ttagctccag 1620

gaaataacag ttatttcatc ataaaacagt cccttcaaac acacaattgt tctgctgaag 1680

agttgtcatc aacaatccaa tgctcaccta ttcagttgct ctgtggtcag tgtggctgca 1740

tagcagtgga ttccatgaaa ggagtcattt tagtgatgag ctgccagtcc attcccaggc 1800

caggctgtcg ctggccatcc attcagtcga ttcagtcata ggcgaatctg ttctgcccga 1860

ggcttgtggt caagcaaaaa ttcagccctg aaatcaggca catctgttcg ttggactaaa 1920

cccacaggtt agttcagtca aagcaggcaa ccccccttgtg ggcactgacc ctgccactgg 1980

ggtcatggcg gttgtggcag ctggggaggt ttggccccaa cagccctcct gtgcctgctt 2040

ccctgtgtgt cggggtcctc cagggagctg acccagaggt ggaggccacg gaggcagggt 2100

ctctggggac tgtcgggggg tacagaggga gaaggctctg caagagctcc ctggcaatac 2160

ccccttgtgt aattgctttg tgtgcgacag ggaggaagtt tcaataaagc aacaacaagc 2220

ttcaaggaat tc 2232

<210> 46

<211> 3136

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 46
gaagcgcccg ccccggccgg agccgccatg taaccggcgc cgcccggagc ccgagccgcg 60

cgggccccag cgacccgccc gccatggggg acgaggacga cgatgagagc tgcgccgtgg 120

agctgcggat cacagaagcc aacctgaccg ggcacgagga gaaggtgagc gtggagaact 180

tcgagctgct caaggtgctg ggcacgggag cctacggcaa ggtgttcctg gtgcggaagg 240

cgggcgggca cgacgcgggg aagctgtacg ccatgaaggt gctgcgcaag gcggcgctgg 300

tgcagcgcgc caagacgcaa gagcacacgc gcaccgagcg ctcggtgctg gagctggtgc 360

gccaggcgcc cttcctggtc acgctgcact acgctttcca gacggatgcc aagctgcacc 420

tcatcctgga ctatgtgagc ggcggggaga tgttcaccca cctctaccag cgccagtact 480

tcaaggaggc tgaggtgcgc gtgtatgggg gtgagatcgt gctggccctg gaacacctgc 540

acaagctcgg catcatttac cgagacctga aactggagaa tgtgctgctg gactccgagg 600

gccacattgt cctcacggac ttcgggctga gcaaggagtt cctgacggag gagaaagagc 660

ggaccttctc cttctgtggc accatcgagt acatggcccc cgaaatcatc cgtagcaaga 720

cggggcatgg caaggctgtg gactggtgga gcctgggcat cttgctcttc gagctgctga 780

cgggggcctc gcccttcacc ctggagggcg agaggaacac gcaggctgag gtgtctcgac 840

ggatcctgaa gtgctcccct cccttccccc ctcggatcgg gcccgtggcg caggacctgc 900

tgcagcggct gctttgtaag gatcctaaga agcgattggg cgcggggccc caggggggcac 960

aagaagtccg gaaccatccc ttcttccagg gcctcgattg ggtggctctg gctgccagga 1020

agattccagc cccattccgg ccccaaatcc gctcagagct ggatgtgggc aactttgcgg 1080

aggaattcac tcggctggag cctgtctact caccccctgg cagcccccca cctggggacc 1140

cccgaatctt tcagggatac tcctttgtgg caccctccat tctctttgac cacaacaacg 1200

cggtgatgac cgatgggctg gaagcgcctg gtgctggaga ccggccaggt cgggcagcgg 1260

tggccaggag cgctatgatg caggactcgc ccttcttcca gcagtacgag ctggacctgc 1320

gggagcctgc gctgggccag ggcagctttt ctgtgtgtcg ccgctgccgc cagcgccaga 1380

gcggccagga gttcgcagtc aagatcctca gtcgcaggct ggaggcgaac acgcagcgcg 1440

aagtggctgc cctgcgcctg tgccagtcac accccaacgt ggtgaatctg cacgaggtgc 1500

atcacgacca gctgcacacg tacctggtcc tggagctgct gcggggcggg gagctgctgg 1560

agcacatccg caagaagcgg cacttcagcg agtcggaagc aagccagatc ctgcgcagcc 1620

tcgtgtcggc cgtgagcttc atgcacgagg aggcgggcgt ggtgcaccgc gacctcaagc 1680

cggagaacat cctgtacgcc gacgacacgc ccggggcccc ggtgaaaatc atcgacttcg 1740

ggttcgcgcg gttgcggccg cagagtcccg gggtgcccat gcagacgccc tgcttcacgc 1800

tgcagtacgc tgcccccgag ctgctggcgc agcagggcta cgacgagtcc tgcgacctct 1860

ggagcctggg cgtcattctg tacatgatgc tgtcggggca ggtccccttc caggggggcct 1920

ctggccaggg cgggcagagc caggcggccg agatcatgtg caaaatccgc gaggggcgct 1980

tctcccttga cggggaggcc tggcagggtg tatccgagga agccaaggag ctggtccgag 2040

ggctcctgac cgtggacccc gccaagcggc tgaagctcga gggactgcgg ggcagctcgt 2100

ggctgcagga cggcagcgcg cgctcctcgc ccccgctccg gacgcccgac gtgctcgagt 2160

cctctgggcc cgcagtgcgc tcgggtctca acgccacctt catggcattc aaccggggca 2220

agcgggaggg cttcttcctg aagagcgtgg agaatgcacc cctggccaag cggcggaagc 2280

agaagctgcg gagcgccacc gcctcccgcc ggggctcccc tgcaccagcc aacccgggcc 2340

gagcccccgt cgcctccaaa ggggccccc gccgagccaa cggccccctg ccccctcct 2400

aatccccacc actgtgaccc ccttccctca taggggctgt gacctgggag cccggctcac 2460

tcccggaggc ctctgcctgc ggctgacctg atccccaagg gactgtcctt tcctctccta 2520

ccccacccca ctcccagaca gagcagaagt atttttataa gcagagaatt ttttatgtct 2580

taccagatag agttgcaggg aaggggggggc ctgctgggga gtggggtttg gggggccctc 2640

tcccaggaca ctgcctcttc tgggcagaag gcccctccag ggggactgct ccaacaggaa 2700

agagcccctc ccccacttct aagcactgag ttaggagtgc taactcctaa actgggaccc 2760

cctaccctgt tctcccctga ggccccgttc ctgggagggg cacccctcaa ctgtcacttt 2820

atggactgtc tgtgcaatta cgtccaccaa agacccgtgt tgggggtact gaaggagagg 2880

ccctgggggga ccctctgaag catttctgcc tcactttatg tcatctgctt ctcccctgtt 2940

ggggctaagg aaggagatag gtggctccta aaagaggagg ccatcttctc acccacccct 3000

tcctctttgg cacagctact cctggctggg ggtggggcct tgggggtctg ggctgggcat 3060

ccatggtcac tgcctcagcc cagccaggct gtgcctttga ctttaaaata aaagtccacc 3120

cagtgctgtg tgtggc 3136

<210> 47

<211> 6918

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 47

ctttgacctg cagtagagcc tacgtcagag gctggcgcaa acagaagtgc agcggtggcg 60

gcggctggtt gcgggccggc ggcgggctgg cggagatgga ggatcttgtt caagatgggg 120

tggcttcacc agctacccct gggaccggga aatctaagct ggaaacattg cccaaagaag 180

acctcatcaa gtttgccaag aaacagatga tgctaataca gaaagctaaa tcaaggtgta 240

cagaattgga gaaagaaatt gaagaactca gatcaaaacc tgttactgaa ggaactggtg 300

atattattaa ggcattaact gaacgtctgg atgctcttct tctggaaaaa gcagagactg 360

agcaacagtg tctttctctg aaaaaggaaa atataaaaat gaagcaagag gttgaggatt 420

ctgtaacaaa gatgggagat gcacataagg agttggaaca atcacatata aactatgtga 480

aagaaattga aaatttgaaa aatgagttga tggcagtacg ttccaaatac agtgaagaca 540

aagctaactt acaaaagcag ctggaagaag caatgaatac gcaattagaa ctttcagaac 600

aacttaaatt tcagaacaac tctgaagata atgttaaaaa actacaagaa gagattgaga 660

aaattaggcc aggctttgag gagcaaattt tatatctgca aaagcaatta gacgctacca 720

ctgatgaaaa gaaggaaaca gttactcaac tccaaaatat cattgaggct aattctcagc 780

attaccaaaa aaatattaat agtttgcagg aagagctttt acagttgaaa gctatacacc 840

aagaagaggt gaaagagttg atgtgccaga ttgaagcatc agctaaggaa catgaagcag 900

agataaataa gttgaacgag ctaaaagaga acttagtaaa acaatgtgag gcaagtgaaa 960

agaacatcca gaagaaatat gaatgtgagt tagaaaattt aaggaaagcc acctcaaatg 1020

caaaccaaga caatcagata tgttctattc tcttgcaaga aaatacattt gtagaacaag 1080

tagtaaatga aaaagtcaaa cacttagaag ataccttaaa agaacttgaa tctcaacaca 1140

gtatcttaaa agatgaggta acttatatga ataatcttaa gttaaaactt gaaatggatg 1200

ctcaacatat aaaggatgag ttttttcatg aacgggaaga cttagagttt aaaattaatg 1260

aattattact agctaaagaa gaacagggct gtgtaattga aaaattaaaa tctgagctag 1320

caggtttaaa taaacagttt tgctatactg tagaacagca taacagagaa gtacagagtc 1380

ttaaggaaca acatcaaaaa gaaatatcag aactaaatga gacatttttg tcagattcag 1440

aaaaagaaaa attaacatta atgtttgaaa tacagggtct taaggaacag tgtgaaaacc 1500

tacagcaaga aaagcaagaa gcaattttaa attatgagag tttacgagag attatggaaa 1560

ttttacaaac agaactgggg gaatctgctg gaaaaataag tcaagagttc gaatcaatga 1620

agcaacagca agcatctgat gttcatgaac tgcagcagaa gctcagaact gcttttactg 1680

aaaaagatgc ccttctcgaa actgtgaatc gcctccaggg agaaaatgaa aagttactat 1740

ctcaacaaga attggtacca gaacttgaaa ataccataaa gaaccttcaa gaaaagaatg 1800

gagtatactt acttagtctc agtcaaagag ataccatgtt aaaagaatta gaaggaaaga 1860

taaattctct tactgaggaa aaagatgatt ttataaataa actgaaaaat tcccatgaag 1920

aaatggataa tttccataag aaatgtgaaa gggaagaaag attgattctt gaacttggga 1980

agaaagtaga gcaaacaatc cagtacaaca gtgaactaga acaaaaggta aatgaattaa 2040

caggaggact agaggagact ttaaaagaaa aggatcaaaa tgaccaaaaa ctagaaaaac 2100

ttatggttca aatgaaagtt ctctctgaag acaaagaagt attgtcagct gaagtgaagt 2160

ctctttatga ggaaaacaat aaactcagtt cagaaaaaaa acagttgagt agggatttgg 2220

aggttttttt gtctcaaaaa gaagatgtta tccttaaaga acatattact caattagaaa 2280

agaaacttca gttaatggtt gaagagcaag ataatttaaa taaactgctt gaaaatgagc 2340

aagttcagaa gttatttgtt aaaactcagt tgtatggttt tcttaaagaa atgggatcag 2400

aagtttcaga agacagtgaa gagaaagatg ttgttaatgt cctacaggca gtcggtgaat 2460

ccttggcaaa aataaatgag gaaaaatgca acctggcttt tcagcgtgat gaaaaagtat 2520

tagagttaga aaaagagatt aagtgccttc aagaagagag tgtagttcag tgtgaagaac 2580

ttaagtcttt attgagagac tatgagcaag agaaagttct cttaaggaaa gagttagaag 2640

aaatacagtc agaaaaagag gccctgcagt ctgatcttct agaaatgaag aatgctaatg 2700

aaaaaacaag gcttgaaaat cagaatcttt taattcaagt tgaagaagta tctcaaacat 2760

gtagcaaaag tgaaatccat aatgaaaaag aaaaatgttt tataaaggaa catgaaaacc 2820

taaagccact actagaacaa aaagaattac gagataggag agcagagttg atactattaa 2880

aggattcctt agcaaaatca ccttctgtaa aaaatgatcc tctgtcttca gtaaaagagt 2940

tggaagaaaa aatagaaaat ctggaaaaag aatgcaaaga aaaggaggag aaaataaata 3000

agataaaatt agttgccgta aaggcaaaga aagaactaga ttccagcaga aaagagaccc 3060

agactgtgaa ggaagaactt gaatctcttc gatcagaaaa ggaccagtta tctgcttcca 3120

tgagagatct cattcaagga gcagaaagct ataagaatct tttattagaa tatgaaaagc 3180

agtcagagca actggatgtg gaaaaagaac gtgctaataa ttttgagcat cgtattgaag 3240

accttacaag acaattaaga aattcgactt tgcagtgtga aacaataaat tctgataatg 3300

aagatctcct ggctcgtatt gagacattac agtctaatgc caaattatta gaagtacaga 3360

ttttagaagt ccagagagcc aaagcaatgg tagacaaaga attagaagct gaaaaacttc 3420

agaaagaaca gaagataaag gaacatgcca ctactgtaaa tgaacttgaa gaacttcagg 3480

tacaacttca aaaggaaaag aaacagcttc agaaaaccat gcaagaatta gagctggtta 3540

aaaaggatgc ccaacaaacc acattgatga atatggaaat agctgattat gaacgtttga 3600

tgaaagaact aaatcaaaag ttaactaata aaaacaacaa gatagaagat ttggagcaag 3660

aaataaaaat tcaaaaacag aaacaagaaa ccctacaaga agaaataact tcattacagt 3720

cttcagtaca acaatatgaa gaaaaaaaca ccaaaatcaa gcaattgctt gtgaaaacca 3780

aaaaggaact ggcagattca aagcaagcag aaactgatca cttaatactt caagcatctt 3840

taaaaggtga gctggaggca agccagcagc aagtagaagt ctataaaata cagctggctg 3900

aaataacatc agagaagcac aaaatccacg agcacctgaa aacctctgcg gaacagcacc 3960

agcgtacgct aagtgcatac cagcagagag tgacagcact acaggaagag tgccgtgctg 4020

ccaaggcaga acaagctact gtaacctctg aattcgagag ctacaaagtc cgagttcata 4080

atgttctaaa acaacagaaa aataaatcta tgtctcaggc tgaaactgag ggcgctaaac 4140

aagaaaggga acatctggaa atgctgattg accagctaaa aatcaaatta caagatagcc 4200

aaaataactt acagattaat gtatctgaac ttcaaacatt gcagtctgaa catgatacac 4260

tgctagaaag gcacaacaag atgctgcagg aaactgtgtc caaagaggcg gaactccggg 4320

aaaaattgtg ttcaatacag tcagagaaca tgatgatgaa atctgaacat acacagactg 4380

tgagtcagct aacatcccag aacgaggtcc ttcgaaatag cttccgagat caagtgcgac 4440

atttgcagga agaacacaga aagacagtgg agacattaca gcagcagctc tccaagatgg 4500

aagcacagct cttccagctt aagaatgaac cgaccacaag aagcccagtt tcctctcaac 4560

aatctttgaa gaaccttcga gaaaggagaa acacagacct cccgcttcta gacatgcaca 4620

ctgtaacccg ggaagaggga gaaggcatgg agacaactga tacggagtct gtgtcttccg 4680

ccagcacata cacacagtct ttagagcagc tgcttaactc tcccgaaact aaacttgagc 4740

ctccattatg gcatgctgaa tttaccaaag aagaattggt tcagaagctc agttccacca 4800

caaaaagtgc agatcactta aacggcctgc ttcgggaaac agaagcaacc aatgcaattc 4860

ttatggagca aattaagctt ctcaaaagtg aaataagaag attggaaagg aatcaagagc 4920

gagagaagtc tgcagctaac ctggaatact tgaagaacgt cttgctgcag ttcattttct 4980

tgaaaccagg tagtgaaaga gagagacttc ttcctgttat aaatacgatg ttgcagctca 5040

gccctgaaga aaagggaaaa cttgctgcgg ttgctcaagg tgaggaagaa aatgcttccc 5100

gttcttctgg atgggcatcc tatcttcata gttggtctgg acttcgatag gttgatggaa 5160

ggaatatttt tattaaccaa atagaatcta tttacaaaaa tggttcacgt atattaccac 5220

aattcttttg tcaaaaagtg tgtatatatg tttgcatcta catatatttg tacatctata 5280

tgacagatgt attttaaaag tttcatcttg aagtaaaagt acaacagctt gaagtgttga 5340

tagcaggcca cagccctcta actcatgtga tttcccatgc atgctgccag aataaaacca 5400

ccaggaatga attcactccc cacttctctg gaacctcagg acccgcccat ttctcggcag 5460

tactgtgaat tttgaagtta aactaaattt tggtaccata ccaactggaa tttaggcttt 5520

aaaaataatg tttcaaggcc aggtgtggtg attcatgcct gaaatcccac tactttggga 5580

ggctgaggct ggagaattgc ttgaggctag tgagctgtga ctcccactgc actccagctc 5640

ggggaacaga gcgagacctt gtctctaaaa ataatagtaa taaaataaaa ataacgtttt 5700

atgactattt attgcaaggt cagagttaca gattgttata aattgttgag aaatttttgt 5760

gattagaata tgaaggaaaa agctttgttg gtaaaagtga catgttaagg ggctatgaag 5820

taaatatgct gcagttaatt atgctaagtt aaaatacagt ttagttattt gctttaaaat 5880

aaactcttct ttttttcttt aaagtatact atctcaaaac tcattatgtt gtcagagccc 5940

tagagctggc tagtgtaaca ctgactatga gtaggtgggc ccacacttga gttgaggtga 6000

tttcatggtg tctttccagg ctcttgatag ggtgtcactg catgcaagcc atgaatctgt 6060

tttgagaatc ctctccattt tcccaaataa aaacctatca caacagtgac tatatcactc 6120

agcattggat ctaaatataa aagtggtgct ttcagtgttt ttggcagata gtgttccata 6180

agctttccat cagaagggat tttagacacc ttagaggtcc gtgctacatc gtcacagttc 6240

ctccgaataa ccttaggtgg tagtgttact tgcctttgac acctctgcat atgttttaat 6300

gactagatcc aaactgtgtt gttcttaaat caaaaattgg ataatttgta atatttatgt 6360

gttaatcaca cagtatgctc tctgaagttc tcttaagcct tcagtttata ctcttaattt 6420

aattttcttt ctgagctgga gaactggctt tgcactttgg ttacacagaa cattggtttc 6480

caattcagtt taactgaaat ttgctgctga tatgttgagt ttgttcttta aaaaatagct 6540

catatatctc atctttcctc ctgtcttaga agaacagacc taactagtga atgtattaat 6600

gaaaatgcat ctatttcaga gctgacatga agagtttagt ttttttactt tataaactgt 6660

gaatatgagt atgccagctg catacgatgt aactaatcat atttaaatat atttcacttt 6720

ctctttgact ttagaccttt tgaagtctgt ataaacttgt tttgaaatat agtctctgct 6780

tacgaatgtc ataacaaaat aatttttgc atgataaaaa attactttga ttacaaaagg 6840

catattcttt catggtttct gcaatgagag gaagtgtaat gattatttta atatttctat 6900

taaatatgtt taactgta 6918

<210> 48

<211> 6773

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 48
cggccccaga aaacccgagc gagtaggggg cggcgcgcag gagggaggag aactgggggc 60

gcgggaggct ggtgggtgtc gggggtggag atgtagaaga tgtgacgccg cggcccggcg 120

ggtgccagat tagcggacgc gctgcccgcg gttgcaacgg gatcccgggc gctgcagctt 180

gggaggcggc tctccccagg cggcgtccgc ggagacaccc atccgtgaac cccaggtccc 240

gggccgccgg ctcgccgcgc accaggggcc ggcggacaga agagcggccg agcggctcga 300

ggctgggggа ccgcgggcgc ggccgcgcgc tgccgggcgg gaggctgggg ggccggggcc 360

ggggccgtgc cccggagcgg gtcggaggcc ggggccgggg ccgggggacg gcggctcccc 420

gcgcggctcc agcggctcgg ggatcccggc cgggccccgc agggaccatg gcagccggga 480

gcatcaccac gctgcccgcc ttgcccgagg atggcggcag cggcgccttc ccgcccggcc 540

acttcaagga ccccaagcgg ctgtactgca aaaacggggg cttcttcctg cgcatccacc 600

ccgacggccg agttgacggg gtccgggaga agagcgaccc tcacatcaag ctacaacttc 660

aagcagaaga gagaggagtt gtgtctatca aaggagtgtg tgctaaccgt tacctggcta 720

tgaaggaaga tggaagatta ctggcttcta aatgtgttac ggatgagtgt ttctttttg 780

aacgattgga atctaataac tacaatactt accggtcaag gaaatacacc agttggtatg 840

tggcactgaa acgaactggg cagtataaac ttggatccaa aacaggacct gggcagaaag 900

ctatactttt tcttccaatg tctgctaaga gctgatttta atggccacat ctaatctcat 960

ttcacatgaa agaagaagta tattttagaa atttgttaat gagagtaaaa gaaaataaat 1020

gtgtatagct cagtttggat aattggtcaa acaatttttt atccagtagt aaaatatgta 1080

accattgtcc cagtaaagaa aaataacaaa agttgtaaaa tgtatattct ccctttttata 1140

ttgcatctgc tgttacccag tgaagcttac ctagagcaat gatctttttc acgcatttgc 1200

tttattcgaa aagaggcttt taaaatgtgc atgtttagaa acaaaatttc ttcatggaaa 1260

tcatatacat tagaaaatca cagtcagatg tttaatcaat ccaaaatgtc cactatttct 1320

tatgtcattc gttagtctac atgtttctaa acatataaat gtgaatttaa tcaattcctt 1380

tcatagtttt ataattctct ggcagttcct tatgatagag tttataaaac agtcctgtgt 1440

aaactgctgg aagttcttcc acagtcaggt caattttgtc aaacccttct ctgtacccat 1500

acagcagcag cctagcaact ctgctggtga tgggagttgt attttcagtc ttcgccaggt 1560

cattgagatc catccactca catcttaagc attcttcctg gcaaaaattt atggtgaatg 1620

aatatggctt taggcggcag atgatataca tatctgactt cccaaaagct ccaggatttg 1680

tgtgctgttg ccgaatactc aggacggacc tgaattctga ttttatacca gtctcttcaa 1740

aaacttctcg aaccgctgtg tctcctacgt aaaaaaagag atgtacaaat caataataat 1800

tacactttta gaaactgtat catcaaagat tttcagttaa agtagcatta tgtaaaggct 1860

caaaacatta ccctaacaaa gtaaagtttt caatacaaat tctttgcctt gtggatatca 1920

agaaatccca aaatattttc ttaccactgt aaattcaaga agcttttgaa atgctgaata 1980

tttctttggc tgctacttgg aggcttatct acctgtacat ttttggggtc agctcttttt 2040

aacttcttgc tgctcttttt cccaaaaggt aaaaatatag attgaaaagt taaaacattt 2100

tgcatggctg cagttccttt gtttcttgag ataagattcc aaagaactta gattcatttc 2160

ttcaacaccg aaatgctgga ggtgtttgat cagttttcaa gaaacttgga atataaataa 2220

ttttataatt caacaaaggt tttcacattt tataaggttg atttttcaat taaatgcaaa 2280

tttgtgtggc aggattttta ttgccattaa catatttttg tggctgcttt ttctacacat 2340

ccagatggtc cctctaactg ggctttctct aattttgtga tgttctgtca ttgtctccca 2400

aagtatttag gagaagccct ttaaaaagct gccttcctct accactttgc tggaaagctt 2460

cacaattgtc acagacaaag atttttgttc caatactcgt tttgcctcta tttttcttgt 2520

ttgtcaaata gtaaatgata tttgcccttg cagtaattct actggtgaaa aacatgcaaa 2580

gaagaggaag tcacagaaac atgtctcaat tcccatgtgc tgtgactgta gactgtctta 2640

ccatagactg tcttacccat cccctggata tgctcttgtt ttttccctct aatagctatg 2700

gaaagatgca tagaaagagt ataatgtttt aaaacataag gcattcatct gccatttttc 2760

aattacatgc tgacttccct tacaattgag atttgcccat aggttaaaca tggttagaaa 2820

caactgaaag cataaaagaa aaatctaggc cgggtgcagt ggctcatgcc tatattccct 2880

gcactttggg aggccaaagc aggaggatcg cttgagccca ggagttcaag accaacctgg 2940

tgaaaccccg tctctacaaa aaaacacaaa aaatagccag gcatggtggc gtgtacatgt 3000

ggtctcagat acttgggagg ctgaggtggg agggttgatc acttgaggct gagaggtcaa 3060

ggttgcagtg agccataatc gtgccactgc agtccagcct aggcaacaga gtgagacttt 3120

gtctcaaaaa aagagaaatt ttccttaata agaaaagtaa tttttactct gatgtgcaat 3180

acatttgtta ttaaatttat tatttaagat ggtagcacta gtcttaaatt gtataaaata 3240

tcccctaaca tgtttaaatg tccattttta ttcattatgc tttgaaaaat aattatgggg 3300

aaatacatgt ttgttattaa atttattatt aaagatagta gcactagtct taaatttgat 3360

ataacatctc ctaacttgtt taaatgtcca tttttattct ttatgcttga aaataaatta 3420

tggggatcct atttagctct tagtaccact aatcaaaagt tcggcatgta gctcatgatc 3480

tatgctgttt ctatgtcgtg gaagcaccgg atgggggtag tgagcaaatc tgccctgctc 3540

agcagtcacc atagcagctg actgaaaatc agcactgcct gagtagtttt gatcagttta 3600

acttgaatca ctaactgact gaaaattgaa tgggcaaata agtgcttttg tctccagagt 3660

atgcgggaga cccttccacc tcaagatgga tatttcttcc ccaaggattt caagatgaat 3720

tgaaattttt aatcaagata gtgtgcttta ttctgttgta ttttttatta ttttaatata 3780

ctgtaagcca aactgaaata acatttgctg ttttataggt ttgaagaaca taggaaaaac 3840

taagaggttt tgtttttatt tttgctgatg aagagatatg tttaaatatg ttgtattgtt 3900

ttgtttagtt acaggacaat aatgaaatgg agtttatatt tgttatttct attttgttat 3960

atttaataat agaattagat tgaaataaaa tataatggga aataatctgc agaatgtggg 4020

tttcctggtg tttcctctga ctctagtgca ctgatgatct ctgataaggc tcagctgctt 4080

tatagttctc tggctaatgc agcagatact cttcctgcca gtggtaatac gatttttaa 4140

gaaggcagtt tgtcaatttt aatcttgtgg atacctttat actcttaggg tattatttta 4200

tacaaaagcc ttgaggattg cattctattt tctatatgac cctcttgata tttaaaaaac 4260

actatggata acaattcttc atttacctag tattatgaaa gaatgaagga gttcaaacaa 4320

atgtgtttcc cagttaacta gggtttactg tttgagccaa tataaatgtt taactgtttg 4380

tgatggcagt attcctaaag tacattgcat gttttcctaa atacagagtt taaataattt 4440

cagtaattct tagatgattc agcttcatca ttaagaatat cttttgtttt atgttgagtt 4500

agaaatgcct tcatatagac atagtctttc agacctctac tgtcagtttt catttctagc 4560

tgctttcagg gttttatgaa ttttcaggca aagctttaat ttatactaag cttaggaagt 4620

atggctaatg ccaacggcag tttttttctt cttaattcca catgactgag gcatatatga 4680

tctctgggta ggtgagttgt tgtgacaacc acaagcactt ttttttttt taaagaaaaa 4740

aaggtagtga atttttaatc atctggactt taagaaggat tctggagtat acttaggcct 4800

gaaattatat atatttggct tggaaatgtg tttttcttca attacatcta caagtaagta 4860

cagctgaaat tcagaggacc cataagagtt cacatgaaaa aaatcaattc atttgaaaag 4920

gcaagatgca ggagagagga agccttgcaa acctgcagac tgctttttgc ccaatataga 4980

ttgggtaagg ctgcaaaaca taagcttaat tagctcacat gctctgctct cacgtggcac 5040

cagtggatag tgtgagagaa ttaggctgta gaacaaatgg ccttctcttt cagcattcac 5100

accactacaa aatcatcttt tatatcaaca gaagaataag cataaactaa gcaaaaggtc 5160

aataagtacc tgaaaccaag attggctaga gatatatctt aatgcaatcc attttctgat 5220

ggattgttac gagttggcta tataatgtat gtatggtatt ttgatttgtg taaaagtttt 5280

aaaaatcaag ctttaagtac atggacattt ttaaataaaa tatttaaaga caatttagaa 5340

aattgcctta atatcattgt tggctaaata gaatagggga catgcatatt aaggaaaagg 5400

tcatggagaa ataatattgg tatcaaacaa atacattgat ttgtcatgat acacattgaa 5460

tttgatccaa tagtttaagg aataggtagg aaaatttggt ttctattttt cgatttcctg 5520

taaatcagtg acataaataa ttcttagctt attttatatt tccttgtctt aaatactgag 5580

ctcagtaagt tgtgttaggg gattatttct cagttgagac tttcttatat gacattttac 5640

tatgttttga cttcctgact attaaaaata aatagtagaa acaattttca taaagtgaag 5700

aattatataa tcactgcttt ataactgact ttattatatt tatttcaaag ttcatttaaa 5760

ggctactatt catcctctgt gatggaatgg tcaggaattt gttttctcat agtttaattc 5820

caacaacaat attagtcgta tccaaaataa cctttaatgc taaactttac tgatgtatat 5880

ccaaagcttc tccttttcag acagattaat ccagaagcag tcataaacag aagaataggt 5940

ggtatgttcc taatgatatt atttctacta atggaataaa ctgtaatatt agaaattatg 6000

ctgctaatta tatcagctct gaggtaattt ctgaaatgtt cagactcagt cggaacaaat 6060

tggaaaattt aaatttttat tcttagctat aaagcaagaa agtaaacaca ttaatttcct 6120

caacattttt aagccaatta aaaatataaa agatacacac caatatcttc ttcaggctct 6180

gacaggcctc ctggaaactt ccacatattt ttcaactgca gtataaagtc agaaaataaa 6240

gttaacataa ctttcactaa cacacacata tgtagatttc acaaaatcca cctataattg 6300

gtcaaagtgg ttgagaatat atttttagt aattgcatgc aaaatttttc tagcttccat 6360

cctttctccc tcgtttcttc ttttttgggg ggagctggta actgatgaaa tcttttccca 6420

ccttttctct tcaggaaata taagtggttt tgtttggtta acgtgataca ttctgtatga 6480

atgaaacatt ggagggaaac atctactgaa tttctgtaat ttaaaatatt ttgctgctag 6540

ttaactatga acagatagaa gaatcttaca gatgctgcta taaataagta gaaaatataa 6600

atttcatcac taaaatatgc tattttaaaa tctatttcct atattgtatt tctaatcaga 6660

tgtattactc ttattatttc tattgtatgt gttaatgatt ttatgtaaaa atgtaattgc 6720

ttttcatgag tagtatgaat aaaattgatt agtttgtgtt ttcttgtctc ccg 6773

<210> 49

<211> 3537

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 49
cagaccccag ttcgccgact aagcagaaga aagatcaaaa accggaaaag aggagaagag 60

caaacaggca ctttgaggaa caatcccctt taactccaag ccgacagcgg tctaggaatt 120

caagttcagt gcctaccgaa gacaaaggcg ccccgaggga gtggcggtgc gaccccaggg 180

cgtgggcccg gccgcggagc ccacactgcc cggctgaccc ggtggtctcg gaccatgtct 240

cccgccccaa gacccccccg ttgtctcctg ctccccctgc tcacgctcgg caccgcgctc 300

gcctccctcg gctcggccca aagcagcagc ttcagccccg aagcctggct acagcaatat 360

ggctacctgc ctcccgggga cctacgtacc cacacacagc gctcacccca gtcactctca 420

gcggccatcg ctgccatgca gaagttttac ggcttgcaag taacaggcaa agctgatgca 480

gacaccatga aggccatgag gcgcccccga tgtggtgttc cagacaagtt tggggctgag 540

atcaaggcca atgttcgaag gaagcgctac gccatccagg gtctcaaatg gcaacataat 600

gaaatcactt tctgcatcca gaattacacc cccaaggtgg gcgagtatgc cacatacgag 660

gccattcgca aggcgttccg cgtgtgggag agtgccacac cactgcgctt ccgcgaggtg 720

ccctatgcct acatccgtga gggccatgag aagcaggccg acatcatgat cttctttgcc 780

gagggcttcc atggcgacag cacgcccttc gatggtgagg gcggcttcct ggcccatgcc 840

tacttcccag gccccaacat tggaggagac acccactttg actctgccga gccttggact 900

gtcaggaatg aggatctgaa tggaaatgac atcttcctgg tggctgtgca cgagctgggc 960

catgccctgg ggctcgagca ttccagtgac ccctcggcca tcatggcacc cttttaccag 1020

tggatggaca cggagaattt tgtgctgccc gatgatgacc gccggggcat ccagcaactt 1080

tatgggggtg agtcagggtt ccccaccaag atgccccctc aacccaggac tacctcccgg 1140

ccttctgttc ctgataaacc caaaaacccc acctatgggc ccaacatctg tgacgggaac 1200

tttgacaccg tggccatgct ccgaggggag atgtttgtct tcaaggagcg ctggttctgg 1260

cgggtgagga ataaccaagt gatggatgga tacccaatgc ccattggcca gttctggcgg 1320

ggcctgcctg cgtccatcaa cactgcctac gagaggaagg atggcaaatt cgtcttcttc 1380

aaaggagaca agcattgggt gtttgatgag gcgtccctgg aacctggcta ccccaagcac 1440

attaaggagc tgggccgagg gctgcctacc gacaagattg atgctgctct cttctggatg 1500

cccaatggaa agacctactt cttccgtgga aacaagtact accgtttcaa cgaagagctc 1560

agggcagtgg atagcgagta ccccaagaac atcaaagtct gggaagggat ccctgagtct 1620

cccagagggt cattcatggg cagcgatgaa gtcttcactt acttctacaa ggggaacaaa 1680

tactggaaat tcaacaacca gaagctgaag gtagaaccgg gctaccccaa gtcagccctg 1740

agggactgga tgggctgccc atcgggaggc cggccggatg aggggactga ggaggagacg 1800

gaggtgatca tcattgaggt ggacgaggag ggcggcgggg cggtgagcgc ggctgccgtg 1860

gtgctgcccg tgctgctgct gctcctggtg ctggcggtgg gccttgcagt cttcttcttc 1920

agacgccatg ggacccccag gcgactgctc tactgccagc gttccctgct ggacaaggtc 1980

tgacgcccac cgccggcccg cccactccta ccacaaggac tttgcctctg aaggccagtg 2040

gcagcaggtg gtggtgggtg ggctgctccc atcgtcccga gccccctccc cgcagcctcc 2100

ttgcttctct ctgtcccctg gctggcctcc ttcaccctga ccgcctccct ccctcctgcc 2160

ccggcattgc atcttcccta gataggtccc ctgagggctg agtgggaggg cggccctttc 2220

cagcctctgc ccctcagggg aaccctgtag ctttgtgtct gtccagcccc atctgaatgt 2280

gttgggggct ctgcacttga aggcaggacc ctcagacctc gctggtaaag gtcaaatggg 2340

gtcatctgct ccttttccat cccctgacat accttaacct ctgaactctg acctcaggag 2400

gctctgggca ctccagccct gaaagcccca ggtgtaccca attggcagcc tctcactact 2460

ctttctggct aaaaggaatc taatcttgtt gagggtagag accctgagac agtgtgaggg 2520

ggtggggact gccaagccac cctaagacct tgggaggaaa actcagagag ggtcttcgtt 2580

gctcagtcag tcaagttcct cggagatctg cctctgcctc acctacccca gggaacttcc 2640

aaggaaggag cctgagccac tggggactaa gtgggcagaa gaaaccttg gcagccctgt 2700

gcctctcgaa tgttagcctt ggatggggct ttcacagtta gaagagctga aaccaggggt 2760

gcagctgtca ggtagggtgg ggccggtggg agaggcccgg gtcagagccc tgggggtgag 2820

cctgaaggcc acagagaaag aaccttgccc aaactcaggc agctggggct gaggcccaaa 2880

ggcagaacag ccagaggggg caggagggga ccaaaaagga aaatgaggac gtgcagcagc 2940

attggaaggc tggggccggg caggccaggc caagccaagc agggggccac agggtgggct 3000

gtggagctct caggaagggc cctgaggaag gcacacttgc tcctgttggt ccctgtcctt 3060

gctgcccagg cagcgtggag gggaagggta gggcagccag agaaaggagc agagaaggca 3120

cacaaacgag gaatgagggg cttcacgaga ggccacaggg cctggctggc cacgctgtcc 3180

cggcctgctc accatctcag tgaggggcag gagctggggc tcgcttaggc tgggtccacg 3240

cttccctggt gccagcaccc ctcaagcctg tctcaccagt ggcctgccct ctcgctcccc 3300

cacccagccc acccattgaa gtctccttgg gccaccaaag gtggtggcca tggtaccggg 3360

gacttgggag agtgagaccc agtggaggga gcaagaggag agggatgtcg ggggggtggg 3420

gcacggggta ggggaaatgg ggtgaacggt gctggcagtt cggctagatt tctgtcttgt 3480

ttgttttttt gttttgttta atgtatattt ttattataat tattatatat gaattcc 3537

<210> 50

<211> 4624

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 50
ggaggaggtg gaggaggagg gctgcttgag gaagtataag aatgaagttg tgaagctgag 60

attcccctcc attgggaccg gagaaaccag gggagccccc cgggcagccg cgcgcccctt 120

cccacggggc cctttactgc gccgcgcgcc cggcccccac ccctcgcagc accccgcgcc 180

ccgcgccctc ccagccgggt ccagccggag ccatggggcc ggagccgcag tgagcaccat 240

ggagctggcg gccttgtgcc gctgggggct cctcctcgcc ctcttgcccc ccggagccgc 300

gagcacccaa gtgtgcaccg gcacagacat gaagctgcgg ctccctgcca gtcccgagac 360

ccacctggac atgctccgcc acctctacca gggctgccag gtggtgcagg gaaacctgga 420

actcacctac ctgcccacca atgccagcct gtccttcctg caggatatcc aggaggtgca 480

gggctacgtg ctcatcgctc acaaccaagt gaggcaggtc ccactgcaga ggctgcggat 540

tgtgcgaggc acccagctct ttgaggacaa ctatgccctg gccgtgctag acaatggaga 600

cccgctgaac aataccaccc ctgtcacagg ggcctcccca ggaggcctgc gggagctgca 660

gcttcgaagc ctcacagaga tcttgaaagg aggggtcttg atccagcgga acccccagct 720

ctgctaccag gacacgattt tgtggaagga catcttccac aagaacaacc agctggctct 780

cacactgata gacaccaacc gctctcgggc ctgccacccc tgttctccga tgtgtaaggg 840

ctcccgctgc tggggagaga gttctgagga ttgtcagagc ctgacgcgca ctgtctgtgc 900

cggtggctgt gcccgctgca aggggccact gcccactgac tgctgccatg agcagtgtgc 960

tgccggctgc acgggcccca agcactctga ctgcctggcc tgcctccact tcaaccacag 1020

tggcatctgt gagctgcact gcccagccct ggtcacctac aacacagaca cgtttgagtc 1080

catgcccaat cccgagggcc ggtatacatt cggcgccagc tgtgtgactg cctgtcccta 1140

caactacctt tctacggacg tgggatcctg caccctcgtc tgccccctgc acaaccaaga 1200

ggtgacagca gaggatggaa cacagcggtg tgagaagtgc agcaagccct gtgcccgagt 1260

gtgctatggt ctgggcatgg agcacttgcg agaggtgagg gcagttacca gtgccaatat 1320

ccaggagttt gctggctgca agaagatctt tgggagcctg gcatttctgc cggagagctt 1380

tgatggggac ccagcctcca acactgcccc gctccagcca gagcagctcc aagtgtttga 1440

gactctggaa gagatcacag gttacctata catctcagca tggccggaca gcctgcctga 1500

cctcagcgtc ttccagaacc tgcaagtaat ccggggacga attctgcaca atggcgccta 1560

ctcgctgacc ctgcaagggc tgggcatcag ctggctgggg ctgcgctcac tgagggaact 1620

gggcagtgga ctggccctca tccaccataa cacccacctc tgcttcgtgc acacggtgcc 1680

ctgggaccag ctctttcgga acccgcacca agctctgctc cacactgcca accggccaga 1740

ggacgagtgt gtgggcgagg gcctggcctg ccaccagctg tgcgcccgag ggcactgctg 1800

gggtccaggg cccacccagt gtgtcaactg cagccagttc cttcggggcc aggagtgcgt 1860

ggaggaatgc cgagtactgc aggggctccc cagggagtat gtgaatgcca ggcactgttt 1920

gccgtgccac cctgagtgtc agccccagaa tggctcagtg acctgttttg gaccggaggc 1980

tgaccagtgt gtggcctgtg cccactataa ggaccctccc ttctgcgtgg cccgctgccc 2040

cagcggtgtg aaacctgacc tctcctacat gcccatctgg aagtttccag atgaggaggg 2100

cgcatgccag ccttgcccca tcaactgcac ccactcctgt gtggacctgg atgacaaggg 2160

ctgccccgcc gagcagagag ccagccctct gacgtccatc atctctgcgg tggttggcat 2220

tctgctggtc gtggtcttgg gggtggtctt tgggatcctc atcaagcgac ggcagcagaa 2280

gatccggaag tacacgatgc ggagactgct gcaggaaacg gagctggtgg agccgctgac 2340

acctagcgga gcgatgccca accaggcgca gatgcggatc ctgaaagaga cggagctgag 2400

gaaggtgaag gtgcttggat ctggcgcttt tggcacagtc tacaagggca tctggatccc 2460

tgatggggag aatgtgaaaa ttccagtggc catcaaagtg ttgagggaaa acacatcccc 2520

caaagccaac aaagaaatct tagacgaagc atacgtgatg gctggtgtgg gctccccata 2580

tgtctcccgc cttctgggca tctgcctgac atccacggtg cagctggtga cacagcttat 2640

gccctatggc tgcctcttag accatgtccg ggaaaaccgc ggacgcctgg gctcccagga 2700

cctgctgaac tggtgtatgc agattgccaa ggggatgagc tacctggagg atgtgcggct 2760

cgtacacagg gacttggccg ctcggaacgt gctggtcaag agtcccaacc atgtcaaaat 2820

tacagacttc gggctggctc ggctgctgga cattgacgag acagagtacc atgcagatgg 2880

gggcaaggtg cccatcaagt ggatggcgct ggagtccatt ctccgccggc ggttcaccca 2940

ccagagtgat gtgtggagtt atggtgtgac tgtgtgggag ctgatgactt ttggggccaa 3000

accttacgat gggatcccag cccgggagat ccctgacctg ctggaaaagg gggagcggct 3060

gccccagccc cccatctgca ccattgatgt ctacatgatc atggtcaaat gttggatgat 3120

tgactctgaa tgtcggccaa gattccggga gttggtgtct gaattctccc gcatggccag 3180

ggaccccag cgctttgtgg tcatccagaa tgaggacttg ggcccagcca gtcccttgga 3240

cagcaccttc taccgctcac tgctggagga cgatgacatg ggggacctgg tggatgctga 3300

ggagtatctg gtaccccagc agggcttctt ctgtccagac cctgccccgg gcgctggggg 3360

catggtccac cacaggcacc gcagctcatc taccaggagt ggcggtgggg acctgacact 3420

agggctggag ccctctgaag aggaggcccc caggtctcca ctggcaccct ccgaaggggc 3480

tggctccgat gtatttgatg gtgacctggg aatgggggca gccaaggggc tgcaaagcct 3540

ccccacacat gaccccagcc ctctacagcg gtacagtgag gaccccacag taccctgcc 3600

ctctgagact gatggctacg ttgccccccct gacctgcagc ccccagcctg aatatgtgaa 3660

ccagccagat gttcggcccc agccccccttc gccccgagag ggccctctgc ctgctgcccg 3720

acctgctggt gccactctgg aaaggcccaa gactctctcc ccagggaaga atggggtcgt 3780

caaagacgtt tttgcctttg ggggtgccgt ggagaacccc gagtacttga caccccaggg 3840

aggagctgcc cctcagcccc accctcctcc tgccttcagc ccagccttcg acaacctcta 3900

ttactgggac caggacccac cagagcgggg ggctccaccc agcaccttca aagggacacc 3960

tacggcagag aacccagagt acctgggtct ggacgtgcca gtgtgaacca gaaggccaag 4020

tccgcagaag ccctgatgtg tcctcaggga gcagggaagg cctgacttct gctggcatca 4080

agaggtggga gggccctccg accacttcca ggggaacctg ccatgccagg aacctgtcct 4140

aaggaacctt ccttcctgct tgagttccca gatggctgga aggggtccag cctcgttgga 4200

agaggaacag cactggggag tctttgtgga ttctgaggcc ctgcccaatg agactctagg 4260

gtccagtgga tgccacagcc cagcttggcc ctttccttcc agatcctggg tactgaaagc 4320

cttagggaag ctggcctgag aggggaagcg gccctaaggg agtgtctaag aacaaaagcg 4380

acccattcag agactgtccc tgaaacctag tactgccccc catgaggaag gaacagcaat 4440

ggtgtcagta tccaggcttt gtacagagtg cttttctgtt tagtttttac ttttttttgtt 4500

ttgttttttt aaagatgaaa taaagaccca gggggagaat gggtgttgta tggggaggca 4560

agtgtggggg gtccttctcc acacccactt tgtccatttg caaatatatt ttggaaaaca 4620

gcta 4624

<210> 51

<211> 69

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 51
gagtgtcttt ctttgcaggt ttctgtagcc ggaagatctc cgttccgctc ccagcggctc 60

cagtgtaaa 69

<210> 52

<211> 70

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 52
aagagaccat ctgcccgagt agccgcaaat gtgcttcatc taagcctctg gggtgaacat 60

attctagccc 70

<210> 53

<211> 69

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 53
accgaagaaa ctgtggctac ccgggcatca gccccgagga atgcgcctct cggaagtgct 60

gcttctcca 69

<210> 54

<211> 69

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 54
acacagccga gcagcatttc cgttgaagga cttgcatccc cattgcgggc agtgctggac 60

gtgtcccgg 69

<210> 55

<211> 70

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 55
acaaacgggc tcatcataat gcactggaac gaaaacgtag ggaccacatc aaagacagct 60

ttcacagttt 70

<210> 56

<211> 69

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 56
tccagcccat ccagcaatcg ccccctttct gccctggggg cccaggatgt agatattgta 60

caaaggttt 69

<210> 57

<211> 70

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 57
ggtatggctg cagtcctccg gttgcatact ggactcttca aaaactgttt tgggtagctg 60

ccacttgaac 70

<210> 58

<211> 69

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 58
ccggagtcac cccgatgatt actcttttca gacacagcgg tttttgtttc caagaagcca 60

aaattgttt 69

<210> 59

<211> 69

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 59

tctccacaat gcaagctaca gagctgggga agttgccggc tggaggagtt ctctaccctc 60

caccttcct 69

<210> 60

<211> 69

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 60
gctgggcttc attagtgagg ctgaccagag ccggttgact tctctgctag aagagacctt 60

gaacaagtt 69

<210> 61

<211> 69

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 61
ggcgacagga acgtgtctag gcgaacgact aaagcacctg gaaaggctga tccggagttc 60

aagggaaga 69

<210> 62

<211> 69

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 62
cattcgggcc atttccgtgg tttctcatga gctgtgttca cagacctcag cagggcatcg 60

catggaccg 69

<210> 63

<211> 69

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 63
agatagtgct ctgtgcctaa ggtgaagcca cactagggtg aagcctcact tccctgtttg 60

agcaatgca 69

<210> 64

<211> 70

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 64
tggggaggga tggcccagcc tgtaagatac tgtatatgcg ctgctgtaga taccggaatg 60

aattttctgt 70

<210> 65

<211> 69

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 65
tcacattcag gcccctgttc ttcaagctgt ttgattgggc taaaacagaa gatgccccaa 60

aggacaggt 69

<210> 66

<211> 69

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 66
attatgatta ctatatccga ggagcaacaa ccactttctc tgcagtggaa agggatcgcc 60

agtggaagt 69

<210> 67

<211> 69

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 67
caccaggagt accgttagct ttccccttct tctggcccat ttgactcatc agcacaatag 60

ggtcaccac 69

<210> 68

<211> 69

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 68
acccccagca caggggggatt ctgagcagtg cctcttgtct gagggacata tcagtgacct 60

cgacgttgc 69

<210> 69

<211> 69

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 69
tctgtgatgt aggagtctct ctaccactgg atgaaaatat gactgtgact gaccctgagg 60

cttgttaca 69

<210> 70

<211> 69

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 70
ctccacagcg gttcttcaca ggatcccagc aatgaactgt tctagggaaa gtggcttcct 60

gcccaaact 69

<210> 71

<211> 69

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 71
atgggaagga agggaccctt acccccggct cttctcctga cctgccaata aaaatttatg 60

gtccaaggg 69

<210> 72

<211> 69

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 72

cttggcaact gctagagcag ggaggggga gggcagggga ttacctaatt agagtgggtt 60

agcttagat 69

<210> 73

<211> 69

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 73
gtcctcattc cctgcccttc ctttggttgc catatggaat ggccatggaa tgcacgaagt 60

cacaatgca 69

<210> 74

<211> 69

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 74
tctcttgaga ctcgttactg ggcatcagta gaagaatata ttcccaaatg ggaacagttt 60

cttttagga 69

<210> 75

<211> 69

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 75
tggtatccag aatggaattt tgctacatgg ggtctgggtg ggggcaaaga gacccagtca 60

attacatgt 69

<210> 76

<211> 69

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 76
ctattctgga ggcaccaagg aactagcaga gatgatgaat gcatcatcaa gcacgaccac 60

attgtttcc 69

<210> 77

<211> 69

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 77
tcaggtgggc cttgagttat attttaactc agctgctcag ttcccagggc acatttctgg 60

atcagaacc 69

<210> 78

<211> 70

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 78
gggagataca gccatccacc ttcagatgtg tctacgtgcg ctctgccatt caactcggaa 60

actataagta 70

<210> 79

<211> 69

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 79
aattaaagtt atagacaaga tgggagggcc agaagagttt atccagagat tcctccctcg 60

ggagctcca 69

<210> 80

<211> 70

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 80
cagctttgct ttgcaaagat tgatgacaga ctggttcctc agaggcctag gctacccgtc 60

acccctttt 70

<210> 81

<211> 70

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 81
cctcctgggg agtgtcattt ttgtctacag cttcattgac ttccacgtgt tccaccgcaa 60

agatagccgc 70

<210> 82

<211> 60

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 82
gaaggagggg ctgggccagg gccagtcgct ggaacagctg gaagctctgg tgcaaaccaa 60

<210> 83

<211> 69

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 83
ggtgggggaa cactgagaaa gaggcaggga cctaaaggga ctacctctgt gccttgccac 60

attaaattg 69

<210> 84

<211> 69

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 84
ggcaagatct atcggcaggg aaacctgttt gacttcttac gcttgacgga atggcgtggc 60

ccccgcgtg 69

<210> 85

<211> 69

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 85
aggctaggtg ggttgaaagc caaggagtca ctgagaccaa ggctttctct actgattccg 60

cagctcaga 69

<210> 86

<211> 69

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 86
tgactagcga gggacctccg ctgcatctca gcaaagcccc tcccagggtt tgatcgattg 60

agcaggaca 69

<210> 87

<211> 69

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 87
tcctctgtca tactgtatct ggaatgcttt gtaatacttg catgcttctt agaccagaac 60

atgtaggtc 69

<210> 88

<211> 69

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 88
agctcctcgg agggaacaga gcggctgtgt atgcagcctg caggtttcca tacactgaag 60

cttttacct 69

<210> 89

<211> 69

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 89
gtaggctgag ggctgcacct cccacggtgg tcaccatgcc aatgaaggaa gttcagtctt 60

gtctttgat 69

<210> 90

<211> 70

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 90
acctcgaggc acttacttgc aagtcagggg caagagacaa taattaaaac caaagtcaga 60

atcccagcac 70

<210> 91

<211> 69

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 91
attcctgcca ccactgggca aacagaagaa tttttctgtc tttggagagt attttagaaa 60

ctccaatga 69

<210> 92

<211> 70

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 92
gagaaccaga agacgatgag gctcctgcaa aagctcagta ctacacagtg acagatgagc 60

atcacagatc 70

<210> 93

<211> 69

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 93
ttctcccagg atggtgaagg gggacctggt acccagtgat ccccacccca ggatcctaaa 60

tcatgactt 69

<210> 94

<211> 70

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 94
cagtgtttca aatgccgtga aacatggcat catgctctaa cttcagtata ccaataaaac 60

aatcagcttg 70

<210> 95

<211> 69

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 95
tcgattcagt cataggcgaa tctgttctgc ccgaggcttg tggtcaagca aaaattcagc 60

cctgaaatc 69

<210> 96

<211> 69

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 96
tgcaattacg tccaccaaag acccgtgttg ggggtactga aggagaggcc ctgggggacc 60

ctctgaagc 69

<210> 97

<211> 71

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 97
gggaaaactt gctgcggttg ctcaaggtga ggaataaaat gcttcccgtt cttctggatg 60

ggcatcctat c 71

<210> 98

<211> 69

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 98
atataaaaga tacacaccaa tatcttcttc aggctctgac aggcctcctg gaaacttcca 60

catattttt 69

<210> 99

<211> 70

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 99
agctcagggc agtggatagc gagtacccca agaacatcaa agtctgggaa gggatccctg 60

agtctcccag 70

<210> 100

<211> 69

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 100
gactgtccct gaaacctagt actgcccccc atgaggaagg aacagcaatg gtgtcagtat 60

ccaggcttt 69

<210> 101

<211> 306

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 101

Met Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala Ala Gly Gly
1 5 10 15

Arg Gly Ser Gly Pro Gly Arg Arg Arg His Leu Val Pro Gly Ala Gly
20 25 30

Gly Glu Ala Gly Glu Gly Ala Pro Gly Gly Ala Gly Asp Tyr Gly Asn
35 40 45

Gly Leu Glu Ser Glu Glu Leu Glu Pro Glu Glu Leu Leu Leu Glu Pro
50 55 60

Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Glu Glu Pro Pro Arg Pro Arg Ala Pro
65 70 75 80

Pro Gly Ala Pro Gly Pro Gly Pro Gly Ser Gly Ala Pro Gly Ser Gln
85 90 95

Glu Glu Glu Glu Glu Pro Gly Leu Val Glu Gly Asp Pro Gly Asp Gly
100 105 110

Ala Ile Glu Asp Pro Glu Leu Glu Ala Ile Lys Ala Arg Val Arg Glu
115 120 125

Met Glu Glu Glu Ala Glu Lys Leu Lys Glu Leu Gln Asn Glu Val Glu
130 135 140

Lys Gln Met Asn Met Ser Pro Pro Pro Gly Asn Ala Gly Pro Val Ile
145 150 155 160

Met Ser Ile Glu Glu Lys Met Glu Ala Asp Ala Arg Ser Ile Tyr Val
165 170 175

Gly Asn Val Asp Tyr Gly Ala Thr Ala Glu Glu Leu Glu Ala His Phe
180 185 190

His Gly Cys Gly Ser Val Asn Arg Val Thr Ile Leu Cys Asp Lys Phe
195 200 205

Ser Gly His Pro Lys Gly Phe Ala Tyr Ile Glu Phe Ser Asp Lys Glu
210 215 220

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

Gln Ile Lys Val Ile Pro Lys Arg Thr Asn Arg Pro Gly Ile Ser Thr
245 250 255

Thr Asp Arg Gly Phe Pro Arg Ala Arg Tyr Arg Ala Arg Thr Thr Asn
260 265 270

Tyr Asn Ser Ser Arg Ser Arg Phe Tyr Ser Gly Phe Asn Ser Arg Pro
275 280 285

Arg Gly Arg Val Tyr Arg Gly Arg Ala Arg Ala Thr Ser Trp Tyr Ser
290 295 300

Pro Tyr
305

<210> 102

<211> 581

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 102

Met Ala Val Arg Gln Ala Leu Gly Arg Gly Leu Gln Leu Gly Arg Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Arg Phe Thr Gly Lys Pro Gly Arg Ala Tyr Gly Leu Gly
20 25 30

Arg Pro Gly Pro Ala Ala Gly Cys Val Arg Gly Glu Arg Pro Gly Trp
35 40 45

Ala Ala Gly Pro Gly Ala Glu Pro Arg Arg Val Gly Leu Gly Leu Pro
50 55 60

Asn Arg Leu Arg Phe Phe Arg Gln Ser Val Ala Gly Leu Ala Ala Arg
65 70 75 80

Leu Gln Arg Gln Phe Val Val Arg Ala Trp Gly Cys Ala Gly Pro Cys
85 90 95

Gly Arg Ala Val Phe Leu Ala Phe Gly Leu Gly Leu Gly Leu Ile Glu
100 105 110

Glu Lys Gln Ala Glu Ser Arg Arg Ala Val Ser Ala Cys Gln Glu Ile
115 120 125

Gln Ala Ile Phe Thr Gln Lys Ser Lys Pro Gly Pro Asp Pro Leu Asp
130 135 140

Thr Arg Arg Leu Gln Gly Phe Arg Leu Glu Glu Tyr Leu Ile Gly Gln
145 150 155 160

Ser Ile Gly Lys Gly Cys Ser Ala Ala Val Tyr Glu Ala Thr Met Pro
165 170 175

```
Thr Leu Pro Gln Asn Leu Glu Val Thr Lys Ser Thr Gly Leu Leu Pro
            180                 185                 190

Gly Arg Gly Pro Gly Thr Ser Ala Pro Gly Glu Gly Gln Glu Arg Ala
        195                 200                 205

Pro Gly Ala Pro Ala Phe Pro Leu Ala Ile Lys Met Met Trp Asn Ile
    210                 215                 220

Ser Ala Gly Ser Ser Ser Glu Ala Ile Leu Asn Thr Met Ser Gln Glu
225                 230                 235                 240

Leu Val Pro Ala Ser Arg Val Ala Leu Ala Gly Glu Tyr Gly Ala Val
                245                 250                 255

Thr Tyr Arg Lys Ser Lys Arg Gly Pro Lys Gln Leu Ala Pro His Pro
            260                 265                 270

Asn Ile Ile Arg Val Leu Arg Ala Phe Thr Ser Ser Val Pro Leu Leu
        275                 280                 285

Pro Gly Ala Leu Val Asp Tyr Pro Asp Val Leu Pro Ser Arg Leu His
    290                 295                 300

Pro Glu Gly Leu Gly His Gly Arg Thr Leu Phe Leu Val Met Lys Asn
305                 310                 315                 320

Tyr Pro Cys Thr Leu Arg Gln Tyr Leu Cys Val Asn Thr Pro Ser Pro
                325                 330                 335

Arg Leu Ala Ala Met Met Leu Leu Gln Leu Leu Glu Gly Val Asp His
            340                 345                 350

Leu Val Gln Gln Gly Ile Ala His Arg Asp Leu Lys Ser Asp Asn Ile
        355                 360                 365
```

Leu Val Glu Leu Asp Pro Asp Gly Cys Pro Trp Leu Val Ile Ala Asp
370 375 380

Phe Gly Cys Cys Leu Ala Asp Glu Ser Ile Gly Leu Gln Leu Pro Phe
385 390 395 400

Ser Ser Trp Tyr Val Asp Arg Gly Gly Asn Gly Cys Leu Met Ala Pro
405 410 415

Glu Val Ser Thr Ala Arg Pro Gly Pro Arg Ala Val Ile Asp Tyr Ser
420 425 430

Lys Ala Asp Ala Trp Ala Val Gly Ala Ile Ala Tyr Glu Ile Phe Gly
435 440 445

Leu Val Asn Pro Phe Tyr Gly Gln Gly Lys Ala His Leu Glu Ser Arg
450 455 460

Ser Tyr Gln Glu Ala Gln Leu Pro Ala Leu Pro Glu Ser Val Pro Pro
465 470 475 480

Asp Val Arg Gln Leu Val Arg Ala Leu Leu Gln Arg Glu Ala Ser Lys
485 490 495

Arg Pro Ser Ala Arg Val Ala Ala Asn Val Leu His Leu Ser Leu Trp
500 505 510

Gly Glu His Ile Leu Ala Leu Lys Asn Leu Lys Leu Asp Lys Met Val
515 520 525

Gly Trp Leu Leu Gln Gln Ser Ala Ala Thr Leu Leu Ala Asn Arg Leu
530 535 540

Thr Glu Lys Cys Cys Val Glu Thr Lys Met Lys Met Leu Phe Leu Ala
545 550 555 560

Asn Leu Glu Cys Glu Thr Leu Cys Gln Ala Ala Leu Leu Leu Cys Ser
565 570 575

Trp Arg Ala Ala Leu
580

<210> 103

<211> 129

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 103

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

Leu Cys Ala Leu Ala Gly Ser Glu Lys Pro Ser Pro Cys Gln Cys Ser
20 25 30

Arg Leu Ser Pro His Asn Arg Thr Asn Cys Gly Phe Pro Gly Ile Thr
35 40 45

Ser Asp Gln Cys Phe Asp Asn Gly Cys Cys Phe Asp Ser Ser Val Thr
50 55 60

Gly Val Pro Trp Cys Phe His Pro Leu Pro Lys Gln Glu Ser Asp Gln
65 70 75 80

Cys Val Met Glu Val Ser Asp Arg Arg Asn Cys Gly Tyr Pro Gly Ile
85 90 95

Ser Pro Glu Glu Cys Ala Ser Arg Lys Cys Cys Phe Ser Asn Phe Ile

100 105 110

Phe Glu Val Pro Trp Cys Phe Phe Pro Lys Ser Val Glu Asp Cys His
115 120 125

Tyr

<210> 104

<211> 814

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 104

Met Gln Asp Ala Glu Asn Val Ala Val Pro Glu Ala Ala Glu Glu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Pro Gly Gln Gln Gln Pro Ala Ala Glu Pro Pro Pro Ala Glu
20 25 30

Gly Leu Leu Arg Pro Ala Gly Pro Gly Ala Pro Glu Ala Ala Gly Thr
35 40 45

Glu Ala Ser Ser Glu Glu Val Gly Ile Ala Glu Ala Gly Pro Glu Ser
50 55 60

Glu Val Arg Thr Glu Pro Ala Ala Glu Ala Glu Ala Ala Ser Gly Pro
65 70 75 80

Ser Glu Ser Pro Ser Pro Pro Ala Ala Glu Glu Leu Pro Gly Ser His
85 90 95

```
Ala Glu Pro Pro Val Pro Ala Gln Gly Glu Ala Pro Gly Glu Gln Ala
            100                 105                 110

Arg Asp Glu Arg Ser Asp Ser Arg Ala Gln Ala Val Ser Glu Asp Ala
        115                 120                 125

Gly Gly Asn Glu Gly Arg Ala Ala Glu Ala Glu Pro Arg Ala Leu Glu
    130                 135                 140

Asn Gly Asp Ala Asp Glu Pro Ser Phe Ser Asp Pro Glu Asp Phe Val
145                 150                 155                 160

Asp Asp Val Ser Glu Glu Glu Leu Leu Gly Asp Val Leu Lys Asp Arg
                165                 170                 175

Pro Gln Glu Ala Asp Gly Ile Asp Ser Val Ile Val Val Asp Asn Val
            180                 185                 190

Pro Gln Val Gly Pro Asp Arg Leu Glu Lys Leu Lys Asn Val Ile His
        195                 200                 205

Lys Ile Phe Ser Lys Phe Gly Lys Ile Thr Asn Asp Phe Tyr Pro Glu
    210                 215                 220

Glu Asp Gly Lys Thr Lys Gly Tyr Ile Phe Leu Glu Tyr Ala Ser Pro
225                 230                 235                 240

Ala His Ala Val Asp Ala Val Lys Asn Ala Asp Gly Tyr Lys Leu Asp
                245                 250                 255

Lys Gln His Thr Phe Arg Val Asn Leu Phe Thr Asp Phe Asp Lys Tyr
            260                 265                 270

Met Thr Ile Ser Asp Glu Trp Asp Ile Pro Glu Lys Gln Pro Phe Lys
        275                 280                 285
```

```
Asp Leu Gly Asn Leu Arg Tyr Trp Leu Glu Glu Ala Glu Cys Arg Asp
    290                 295                 300

Gln Tyr Ser Val Ile Phe Glu Ser Gly Asp Arg Thr Ser Ile Phe Trp
305                 310                 315                 320

Asn Asp Val Lys Asp Pro Val Ser Ile Glu Glu Arg Ala Arg Trp Thr
                325                 330                 335

Glu Thr Tyr Val Arg Trp Ser Pro Lys Gly Thr Tyr Leu Ala Thr Phe
            340                 345                 350

His Gln Arg Gly Ile Ala Leu Trp Gly Gly Glu Lys Phe Lys Gln Ile
        355                 360                 365

Gln Arg Phe Ser His Gln Gly Val Gln Leu Ile Asp Phe Ser Pro Cys
    370                 375                 380

Glu Arg Tyr Leu Val Thr Phe Ser Pro Leu Met Asp Thr Gln Asp Asp
385                 390                 395                 400

Pro Gln Ala Ile Ile Ile Trp Asp Ile Leu Thr Gly His Lys Lys Arg
                405                 410                 415

Gly Phe His Cys Glu Ser Ser Ala His Trp Pro Ile Phe Lys Trp Ser
            420                 425                 430

His Asp Gly Lys Phe Phe Ala Arg Met Thr Leu Asp Thr Leu Ser Ile
        435                 440                 445

Tyr Glu Thr Pro Ser Met Gly Leu Leu Asp Lys Lys Ser Leu Lys Ile
    450                 455                 460

Ser Gly Ile Lys Asp Phe Ser Trp Ser Pro Gly Gly Asn Ile Ile Ala
465                 470                 475                 480
```

Phe Trp Val Pro Glu Asp Lys Asp Ile Pro Ala Arg Val Thr Leu Met
485 490 495

Gln Leu Pro Thr Arg Gln Glu Ile Arg Val Arg Asn Leu Phe Asn Val
500 505 510

Val Asp Cys Lys Leu His Trp Gln Lys Asn Gly Asp Tyr Leu Cys Val
515 520 525

Lys Val Asp Arg Thr Pro Lys Gly Thr Gln Gly Val Val Thr Asn Phe
530 535 540

Glu Ile Phe Arg Met Arg Glu Lys Gln Val Pro Val Asp Val Val Glu
545 550 555 560

Met Lys Glu Thr Ile Ile Ala Phe Ala Trp Glu Pro Asn Gly Ser Lys
565 570 575

Phe Ala Val Leu His Gly Glu Ala Pro Arg Ile Ser Val Ser Phe Tyr
580 585 590

His Val Lys Asn Asn Gly Lys Ile Glu Leu Ile Lys Met Phe Asp Lys
595 600 605

Gln Gln Ala Asn Thr Ile Phe Trp Ser Pro Gln Gly Gln Phe Val Val
610 615 620

Leu Ala Gly Leu Arg Ser Met Asn Gly Ala Leu Ala Phe Val Asp Thr
625 630 635 640

Ser Asp Cys Thr Val Met Asn Ile Ala Glu His Tyr Met Ala Ser Asp
645 650 655

Val Glu Trp Asp Pro Thr Gly Arg Tyr Val Val Thr Ser Val Ser Trp
660 665 670

```
Trp Ser His Lys Val Asp Asn Ala Tyr Trp Leu Trp Thr Phe Gln Gly
        675                 680                 685

Arg Leu Leu Gln Lys Asn Asn Lys Asp Arg Phe Cys Gln Leu Leu Trp
    690                 695                 700

Arg Pro Arg Pro Pro Thr Leu Leu Ser Gln Glu Gln Ile Lys Gln Ile
705                 710                 715                 720

Lys Lys Asp Leu Lys Lys Tyr Ser Lys Ile Phe Glu Gln Lys Asp Arg
                725                 730                 735

Leu Ser Gln Ser Lys Ala Ser Lys Glu Leu Val Glu Arg Arg Arg Thr
            740                 745                 750

Met Met Glu Asp Phe Arg Lys Tyr Arg Lys Met Ala Gln Glu Leu Tyr
        755                 760                 765

Met Glu Gln Lys Asn Glu Arg Leu Glu Leu Arg Gly Gly Val Asp Thr
    770                 775                 780

Asp Glu Leu Asp Ser Asn Val Asp Asp Trp Glu Glu Glu Thr Ile Glu
785                 790                 795                 800

Phe Phe Val Thr Glu Glu Ile Ile Pro Leu Gly Asn Gln Glu
                805                 810
```

<210> 105

<211> 160

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 105

```
Met Ser Asp Asn Asp Asp Ile Glu Val Glu Ser Asp Glu Glu Gln Pro
1               5                  10                  15

Arg Phe Gln Ser Ala Ala Asp Lys Arg Ala His His Asn Ala Leu Glu
            20                  25                  30

Arg Lys Arg Arg Asp His Ile Lys Asp Ser Phe His Ser Leu Arg Asp
        35                  40                  45

Ser Val Pro Ser Leu Gln Gly Glu Lys Ala Ser Arg Ala Gln Ile Leu
    50                  55                  60

Asp Lys Ala Thr Glu Tyr Ile Gln Tyr Met Arg Arg Lys Asn His Thr
65                  70                  75                  80

His Gln Gln Asp Ile Asp Asp Leu Lys Arg Gln Asn Ala Leu Leu Glu
                85                  90                  95

Gln Gln Val Arg Ala Leu Glu Lys Ala Arg Ser Ser Ala Gln Leu Gln
            100                 105                 110

Thr Asn Tyr Pro Ser Ser Asp Asn Ser Leu Tyr Thr Asn Ala Lys Gly
        115                 120                 125

Ser Thr Ile Ser Ala Phe Asp Gly Gly Ser Asp Ser Ser Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Glu Pro Glu Glu Pro Gln Ser Arg Lys Lys Leu Arg Met Glu Ala Ser
145                 150                 155                 160
```

<210> 106

<211> 2715

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 106

```
Met Ala Ala Ala Ala Gly Gly Gly Ser Cys Pro Gly Pro Gly Ser Ala
1               5                  10                  15

Arg Gly Arg Phe Pro Gly Arg Pro Arg Gly Ala Gly Gly Gly Gly Gly
            20                  25                  30

Arg Gly Gly Arg Gly Asn Gly Ala Glu Arg Val Arg Val Ala Leu Arg
        35                  40                  45

Arg Gly Gly Gly Ala Thr Gly Pro Gly Gly Ala Glu Pro Gly Glu Asp
    50                  55                  60

Thr Ala Leu Leu Arg Leu Leu Gly Leu Arg Arg Gly Leu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80

Arg Arg Leu Trp Ala Gly Pro Arg Val Gln Arg Gly Arg Gly Arg Gly
                85                  90                  95

Arg Gly Arg Gly Trp Gly Pro Ser Arg Gly Cys Val Pro Glu Glu Glu
            100                 105                 110

Ser Ser Asp Gly Glu Ser Asp Glu Glu Glu Phe Gln Gly Phe His Ser
        115                 120                 125

Asp Glu Asp Val Ala Pro Ser Ser Leu Arg Ser Ala Leu Arg Ser Gln
    130                 135                 140

Arg Gly Arg Ala Pro Arg Gly Arg Gly Arg Lys His Lys Thr Thr Pro
145                 150                 155                 160
```

Leu Pro Pro Pro Arg Leu Ala Asp Val Ala Pro Thr Pro Pro Lys Thr
165 170 175

Pro Ala Arg Lys Arg Gly Glu Glu Gly Thr Glu Arg Met Val Gln Ala
180 185 190

Leu Thr Glu Leu Leu Arg Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Pro Arg Ser
195 200 205

Arg Ala Cys Glu Pro Ser Thr Pro Arg Arg Ser Arg Gly Arg Pro Pro
210 215 220

Gly Arg Pro Ala Gly Pro Cys Arg Arg Lys Gln Gln Ala Val Val Val
225 230 235 240

Ala Glu Ala Ala Val Thr Ile Pro Lys Pro Glu Pro Pro Pro Pro Val
245 250 255

Val Pro Val Lys His Gln Thr Gly Ser Trp Lys Cys Lys Glu Gly Pro
260 265 270

Gly Pro Gly Pro Gly Thr Pro Arg Arg Gly Gly Gln Ser Ser Arg Gly
275 280 285

Gly Arg Gly Gly Arg Gly Arg Gly Arg Gly Gly Gly Leu Pro Phe Val
290 295 300

Ile Lys Phe Val Ser Arg Ala Lys Lys Val Lys Met Gly Gln Leu Ser
305 310 315 320

Leu Gly Leu Glu Ser Gly Gln Gly Gln Gly Gln His Glu Glu Ser Trp
325 330 335

Gln Asp Val Pro Gln Arg Arg Val Gly Ser Gly Gln Gly Gly Ser Pro
340 345 350

Cys Trp Lys Lys Gln Glu Gln Lys Leu Asp Asp Glu Glu Glu Glu Lys
355 360 365

Lys Glu Glu Glu Glu Lys Asp Lys Glu Gly Glu Glu Lys Glu Glu Arg
370 375 380

Ala Val Ala Glu Glu Met Met Pro Ala Ala Glu Lys Glu Glu Ala Lys
385 390 395 400

Leu Pro Pro Pro Pro Leu Thr Pro Pro Ala Pro Ser Pro Pro Pro Pro
405 410 415

Leu Pro Pro Pro Ser Thr Ser Pro Pro Pro Pro Leu Cys Pro Pro Pro
420 425 430

Pro Pro Pro Val Ser Pro Pro Pro Leu Pro Ser Pro Pro Pro Pro Pro
435 440 445

Ala Gln Glu Glu Gln Glu Glu Ser Pro Pro Pro Val Val Pro Ala Thr
450 455 460

Cys Ser Arg Lys Arg Gly Arg Pro Pro Leu Thr Pro Ser Gln Arg Ala
465 470 475 480

Glu Arg Glu Ala Ala Arg Ala Gly Pro Glu Gly Thr Ser Pro Pro Thr
485 490 495

Pro Thr Pro Ser Thr Ala Thr Gly Gly Pro Pro Glu Asp Ser Pro Thr
500 505 510

Val Ala Pro Lys Ser Thr Thr Phe Leu Lys Asn Ile Arg Gln Phe Ile
515 520 525

Met Pro Val Val Ser Ala Arg Ser Ser Arg Val Ile Lys Thr Pro Arg
530 535 540

Arg Phe Met Asp Glu Asp Pro Pro Lys Pro Pro Lys Val Glu Val Ser
545 550 555 560

Pro Val Leu Arg Pro Pro Ile Thr Thr Ser Pro Pro Val Pro Gln Glu
565 570 575

Pro Ala Pro Val Pro Ser Pro Pro Arg Ala Pro Thr Pro Pro Ser Thr
580 585 590

Pro Val Pro Leu Pro Glu Lys Arg Arg Ser Ile Leu Arg Glu Pro Thr
595 600 605

Phe Arg Trp Thr Ser Leu Thr Arg Glu Leu Pro Pro Pro Pro Pro Ala
610 615 620

Pro Pro Pro Pro Pro Ala Pro Ser Pro Pro Pro Ala Pro Ala Thr Ser
625 630 635 640

Ser Arg Arg Pro Leu Leu Leu Arg Ala Pro Gln Phe Thr Pro Ser Glu
645 650 655

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

Ala Pro Glu Ala Pro Glu Pro Glu Pro Pro Pro Ala Asp Asp Ser Pro
675 680 685

Ala Glu Pro Glu Pro Arg Ala Val Gly Arg Thr Asn His Leu Ser Leu
690 695 700

Pro Arg Phe Ala Pro Val Val Thr Thr Pro Val Lys Ala Glu Val Ser
705 710 715 720

Pro His Gly Ala Pro Ala Leu Ser Asn Gly Pro Gln Thr Gln Ala Gln
725 730 735

Leu Leu Gln Pro Leu Gln Ala Leu Gln Thr Gln Leu Leu Pro Gln Ala
740 745 750

Leu Pro Pro Pro Gln Pro Gln Leu Gln Pro Pro Pro Ser Pro Gln Gln
755 760 765

Met Pro Pro Leu Glu Lys Ala Arg Ile Ala Gly Val Gly Ser Leu Pro
770 775 780

Leu Ser Gly Val Glu Glu Lys Met Phe Ser Leu Leu Lys Arg Ala Lys
785 790 795 800

Val Gln Leu Phe Lys Ile Asp Gln Gln Gln Gln Gln Lys Val Ala Ala
805 810 815

Ser Met Pro Leu Ser Pro Gly Gly Gln Met Glu Glu Val Ala Gly Ala
820 825 830

Val Lys Gln Ile Ser Asp Arg Gly Pro Val Arg Ser Glu Asp Glu Ser
835 840 845

Val Glu Ala Lys Arg Glu Arg Pro Ser Gly Pro Glu Ser Pro Val Gln
850 855 860

Gly Pro Arg Ile Lys His Val Cys Arg His Ala Ala Val Ala Leu Gly
865 870 875 880

Gln Ala Arg Ala Met Val Pro Glu Asp Val Pro Arg Leu Ser Ala Leu
885 890 895

Pro Leu Arg Asp Arg Gln Asp Leu Ala Thr Glu Asp Thr Ser Ser Ala
900 905 910

Ser Glu Thr Glu Ser Val Pro Ser Arg Ser Arg Arg Gly Lys Val Glu
915 920 925

Ala Ala Gly Pro Gly Gly Glu Ser Glu Pro Thr Gly Ser Gly Gly Thr

930 935 940

Leu Ala His Thr Pro Arg Arg Ser Leu Pro Ser His His Gly Lys Lys
945 950 955 960

Met Arg Met Ala Arg Cys Gly His Cys Arg Gly Cys Leu Arg Val Gln
965 970 975

Asp Cys Gly Ser Cys Val Asn Cys Leu Asp Lys Pro Lys Phe Gly Gly
980 985 990

Pro Asn Thr Lys Lys Gln Cys Cys Val Tyr Arg Lys Cys Asp Lys Ile
995 1000 1005

Glu Ala Arg Lys Met Glu Arg Leu Ala Lys Lys Gly Arg Thr Ile
1010 1015 1020

Val Lys Thr Leu Leu Pro Trp Asp Ser Asp Glu Ser Pro Glu Ala
1025 1030 1035

Ser Pro Gly Pro Pro Gly Pro Arg Arg Gly Ala Gly Ala Gly Gly
1040 1045 1050

Pro Arg Glu Glu Val Val Ala His Pro Gly Pro Glu Glu Gln Asp
1055 1060 1065

Ser Leu Leu Gln Arg Lys Ser Ala Arg Arg Cys Val Lys Gln Arg
1070 1075 1080

Pro Ser Tyr Asp Ile Phe Glu Asp Ser Asp Asp Ser Glu Pro Gly
1085 1090 1095

Gly Pro Pro Ala Pro Arg Arg Arg Thr Pro Arg Glu Asn Glu Leu
1100 1105 1110

Pro Leu Pro Glu Pro Glu Glu Gln Ser Arg Pro Arg Lys Pro Thr

1115 1120 1125

Leu Gln Pro Val Leu Gln Leu Lys Ala Arg Arg Arg Leu Asp Lys
1130 1135 1140

Asp Ala Leu Ala Pro Gly Pro Phe Ala Ser Phe Pro Asn Gly Trp
1145 1150 1155

Thr Gly Lys Gln Lys Ser Pro Asp Gly Val His Arg Val Arg Val
1160 1165 1170

Asp Phe Lys Glu Asp Cys Asp Leu Glu Asn Val Trp Leu Met Gly
1175 1180 1185

Gly Leu Ser Val Leu Thr Ser Val Pro Gly Gly Pro Pro Met Val
1190 1195 1200

Cys Leu Leu Cys Ala Ser Lys Gly Leu His Glu Leu Val Phe Cys
1205 1210 1215

Gln Val Cys Cys Asp Pro Phe His Pro Phe Cys Leu Glu Glu Ala
1220 1225 1230

Glu Arg Pro Leu Pro Gln His His Asp Thr Trp Cys Cys Arg Arg
1235 1240 1245

Cys Lys Phe Cys His Val Cys Gly Arg Lys Gly Arg Gly Ser Lys
1250 1255 1260

His Leu Leu Glu Cys Glu Arg Cys Arg His Ala Tyr His Pro Ala
1265 1270 1275

Cys Leu Gly Pro Ser Tyr Pro Thr Arg Ala Thr Arg Lys Arg Arg
1280 1285 1290

```
His Trp  Ile Cys Ser Ala Cys  Val Arg Cys Lys Ser  Cys Gly Ala
    1295                1300                1305

Thr Pro  Gly Lys Asn Trp Asp  Val Glu Trp Ser Gly  Asp Tyr Ser
    1310                1315                1320

Leu Cys  Pro Arg Cys Thr Gln  Leu Tyr Glu Lys Gly  Asn Tyr Cys
    1325                1330                1335

Pro Ile  Cys Thr Arg Cys Tyr  Glu Asp Asn Asp Tyr  Glu Ser Lys
    1340                1345                1350

Met Met  Gln Cys Ala Gln Cys  Asp His Trp Val His  Ala Lys Cys
    1355                1360                1365

Glu Gly  Leu Ser Asp Glu Asp  Tyr Glu Ile Leu Ser  Gly Leu Pro
    1370                1375                1380

Asp Ser  Val Leu Tyr Thr Cys  Gly Pro Cys Ala Gly  Ala Ala Gln
    1385                1390                1395

Pro Arg  Trp Arg Glu Ala Leu  Ser Gly Ala Leu Gln  Gly Gly Leu
    1400                1405                1410

Arg Gln  Val Leu Gln Gly Leu  Leu Ser Ser Lys Val  Val Gly Pro
    1415                1420                1425

Leu Leu  Leu Cys Thr Gln Cys  Gly Pro Asp Gly Lys  Gln Leu His
    1430                1435                1440

Pro Gly  Pro Cys Gly Leu Gln  Ala Val Ser Gln Arg  Phe Glu Asp
    1445                1450                1455

Gly His  Tyr Lys Ser Val His  Ser Phe Met Glu Asp  Met Val Gly
    1460                1465                1470
```

Ile Leu Met Arg His Ser Glu Glu Gly Glu Thr Pro Asp Arg Arg
1475 1480 1485

Ala Gly Gly Gln Met Lys Gly Leu Leu Leu Lys Leu Leu Glu Ser
1490 1495 1500

Ala Phe Gly Trp Phe Asp Ala His Asp Pro Lys Tyr Trp Arg Arg
1505 1510 1515

Ser Thr Arg Leu Pro Asn Gly Val Leu Pro Asn Ala Val Leu Pro
1520 1525 1530

Pro Ser Leu Asp His Val Tyr Ala Gln Trp Arg Gln Gln Glu Pro
1535 1540 1545

Glu Thr Pro Glu Ser Gly Gln Pro Pro Gly Asp Pro Ser Ala Ala
1550 1555 1560

Phe Gln Gly Lys Asp Pro Ala Ala Phe Ser His Leu Glu Asp Pro
1565 1570 1575

Arg Gln Cys Ala Leu Cys Leu Lys Tyr Gly Asp Ala Asp Ser Lys
1580 1585 1590

Glu Ala Gly Arg Leu Leu Tyr Ile Gly Gln Asn Glu Trp Thr His
1595 1600 1605

Val Asn Cys Ala Ile Trp Ser Ala Glu Val Phe Glu Glu Asn Asp
1610 1615 1620

Gly Ser Leu Lys Asn Val His Ala Ala Val Ala Arg Gly Arg Gln
1625 1630 1635

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

1640 1645 1650

Cys Leu Ser Ser Cys Leu Ser Asn Phe His Phe Met Cys Ala Arg
1655 1660 1665

Ala Ser Tyr Cys Ile Phe Gln Asp Asp Lys Lys Val Phe Cys Gln
1670 1675 1680

Lys His Thr Asp Leu Leu Asp Gly Lys Glu Ile Val Asn Pro Asp
1685 1690 1695

Gly Phe Asp Val Leu Arg Arg Val Tyr Val Asp Phe Glu Gly Ile
1700 1705 1710

Asn Phe Lys Arg Lys Phe Leu Thr Gly Leu Glu Pro Asp Ala Ile
1715 1720 1725

Asn Val Leu Ile Gly Ser Ile Arg Ile Asp Ser Leu Gly Thr Leu
1730 1735 1740

Ser Asp Leu Ser Asp Cys Glu Gly Arg Leu Phe Pro Ile Gly Tyr
1745 1750 1755

Gln Cys Ser Arg Leu Tyr Trp Ser Thr Val Asp Ala Arg Arg Arg
1760 1765 1770

Cys Trp Tyr Arg Cys Arg Ile Leu Glu Tyr Arg Pro Trp Gly Pro
1775 1780 1785

Arg Glu Glu Pro Ala His Leu Glu Ala Ala Glu Glu Asn Gln Thr
1790 1795 1800

Ile Val His Ser Pro Ala Pro Ser Ser Glu Pro Pro Gly Gly Glu
1805 1810 1815

```
Asp Pro  Pro Leu Asp Thr Asp  Val Leu Val Pro Gly  Ala Pro Glu
    1820                 1825                 1830

Arg His  Ser Pro Ile Gln Asn  Leu Asp Pro Pro Leu  Arg Pro Asp
    1835                 1840                 1845

Ser Gly  Ser Ala Pro Pro Pro  Ala Pro Arg Ser Phe  Ser Gly Ala
    1850                 1855                 1860

Arg Ile  Lys Val Pro Asn Tyr  Ser Pro Ser Arg Arg  Pro Leu Gly
    1865                 1870                 1875

Gly Val  Ser Phe Gly Pro Leu  Pro Ser Pro Gly Ser  Pro Ser Ser
    1880                 1885                 1890

Leu Thr  His His Ile Pro Thr  Val Gly Asp Pro Asp  Phe Pro Ala
    1895                 1900                 1905

Pro Pro  Arg Arg Ser Arg Arg  Pro Ser Pro Leu Ala  Pro Arg Pro
    1910                 1915                 1920

Pro Pro  Ser Arg Trp Ala Ser  Pro Pro Leu Lys Thr  Ser Pro Gln
    1925                 1930                 1935

Leu Arg  Val Pro Pro Pro Thr  Ser Val Val Thr Ala  Leu Thr Pro
    1940                 1945                 1950

Thr Ser  Gly Glu Leu Ala Pro  Pro Gly Pro Ala Pro  Ser Pro Pro
    1955                 1960                 1965

Pro Pro  Glu Asp Leu Gly Pro  Asp Phe Glu Asp Met  Glu Val Val
    1970                 1975                 1980

Ser Gly  Leu Ser Ala Ala Asp  Leu Asp Phe Ala Ala  Ser Leu Leu
    1985                 1990                 1995
```

Gly Thr Glu Pro Phe Gln Glu Glu Ile Val Ala Ala Gly Ala Met
2000 2005 2010

Gly Ser Ser His Gly Gly Pro Gly Asp Ser Ser Glu Glu Glu Ser
2015 2020 2025

Ser Pro Thr Ser Arg Tyr Ile His Phe Pro Val Thr Val Val Ser
2030 2035 2040

Ala Pro Gly Leu Ala Pro Ser Ala Thr Pro Gly Ala Pro Arg Ile
2045 2050 2055

Glu Gln Leu Asp Gly Val Asp Asp Gly Thr Asp Ser Glu Ala Glu
2060 2065 2070

Ala Val Gln Gln Pro Arg Gly Gln Gly Thr Pro Pro Ser Gly Pro
2075 2080 2085

Gly Val Val Arg Ala Gly Val Leu Gly Ala Ala Gly Asp Arg Ala
2090 2095 2100

Arg Pro Pro Glu Asp Leu Pro Ser Glu Ile Val Asp Phe Val Leu
2105 2110 2115

Lys Asn Leu Gly Gly Pro Gly Asp Gly Gly Ala Gly Pro Arg Glu
2120 2125 2130

Glu Ser Leu Pro Pro Ala Pro Pro Leu Ala Asn Gly Ser Gln Pro
2135 2140 2145

Ser Gln Gly Leu Thr Ala Ser Pro Ala Asp Pro Thr Arg Thr Phe
2150 2155 2160

Ala Trp Leu Pro Gly Ala Pro Gly Val Arg Val Leu Ser Leu Gly

2165 2170 2175

Pro Ala Pro Glu Pro Pro Lys Pro Ala Thr Ser Lys Ile Ile Leu
2180 2185 2190

Val Asn Lys Leu Gly Gln Val Phe Val Lys Met Ala Gly Glu Gly
2195 2200 2205

Glu Pro Val Pro Pro Pro Val Lys Gln Pro Pro Leu Pro Pro Thr
2210 2215 2220

Ile Ser Pro Thr Ala Pro Thr Ser Trp Thr Leu Pro Pro Gly Pro
2225 2230 2235

Leu Leu Gly Val Leu Pro Val Val Gly Val Val Arg Pro Ala Pro
2240 2245 2250

Pro Pro Pro Pro Pro Pro Leu Thr Leu Val Leu Ser Ser Gly Pro
2255 2260 2265

Ala Ser Pro Pro Arg Gln Ala Ile Arg Val Lys Arg Val Ser Thr
2270 2275 2280

Phe Ser Gly Arg Ser Pro Pro Ala Pro Pro Pro Tyr Lys Ala Pro
2285 2290 2295

Arg Leu Asp Glu Asp Gly Glu Ala Ser Glu Asp Thr Pro Gln Val
2300 2305 2310

Pro Gly Leu Gly Ser Gly Gly Phe Ser Arg Val Arg Met Lys Thr
2315 2320 2325

Pro Thr Val Arg Gly Val Leu Asp Leu Asp Arg Pro Gly Glu Pro
2330 2335 2340

```
Ala Gly  Glu Glu Ser Pro Gly  Pro Leu Gln Glu Arg  Ser Pro Leu
    2345                 2350                 2355

Leu Pro  Leu Pro Glu Asp Gly  Pro Pro Gln Val Pro  Asp Gly Pro
    2360                 2365                 2370

Pro Asp  Leu Leu Leu Glu Ser  Gln Trp His His Tyr  Ser Gly Glu
    2375                 2380                 2385

Ala Ser  Ser Ser Glu Glu Glu  Pro Pro Ser Pro Asp  Asp Lys Glu
    2390                 2395                 2400

Asn Gln  Ala Pro Lys Arg Thr  Gly Pro His Leu Arg  Phe Glu Ile
    2405                 2410                 2415

Ser Ser  Glu Asp Gly Phe Ser  Val Glu Ala Glu Ser  Leu Glu Gly
    2420                 2425                 2430

Ala Trp  Arg Thr Leu Ile Glu  Lys Val Gln Glu Ala  Arg Gly His
    2435                 2440                 2445

Ala Arg  Leu Arg His Leu Ser  Phe Ser Gly Met Ser  Gly Ala Arg
    2450                 2455                 2460

Leu Leu  Gly Ile His His Asp  Ala Val Ile Phe Leu  Ala Glu Gln
    2465                 2470                 2475

Leu Pro  Gly Ala Gln Arg Cys  Gln His Tyr Lys Phe  Arg Tyr His
    2480                 2485                 2490

Gln Gln  Gly Glu Gly Gln Glu  Glu Pro Pro Leu Asn  Pro His Gly
    2495                 2500                 2505

Ala Ala  Arg Ala Glu Val Tyr  Leu Arg Lys Cys Thr  Phe Asp Met
    2510                 2515                 2520
```

```
Phe Asn  Phe Leu Ala Ser Gln  His Arg Val Leu Pro  Glu Gly Ala
    2525                 2530                 2535

Thr Cys  Asp Glu Glu Glu Asp  Glu Val Gln Leu Arg  Ser Thr Arg
    2540                 2545                 2550

Arg Ala  Thr Ser Leu Glu Leu  Pro Met Ala Met Arg  Phe Arg His
    2555                 2560                 2565

Leu Lys  Lys Thr Ser Lys Glu  Ala Val Gly Val Tyr  Arg Ser Ala
    2570                 2575                 2580

Ile His  Gly Arg Gly Leu Phe  Cys Lys Arg Asn Ile  Asp Ala Gly
    2585                 2590                 2595

Glu Met  Val Ile Glu Tyr Ser  Gly Ile Val Ile Arg  Ser Val Leu
    2600                 2605                 2610

Thr Asp  Lys Arg Glu Lys Phe  Tyr Asp Gly Lys Gly  Ile Gly Cys
    2615                 2620                 2625

Tyr Met  Phe Arg Met Asp Asp  Phe Asp Val Val Asp  Ala Thr Met
    2630                 2635                 2640

His Gly  Asn Ala Ala Arg Phe  Ile Asn His Ser Cys  Glu Pro Asn
    2645                 2650                 2655

Cys Phe  Ser Arg Val Ile His  Val Glu Gly Gln Lys  His Ile Val
    2660                 2665                 2670

Ile Phe  Ala Leu Arg Arg Ile  Leu Arg Gly Glu Glu  Leu Thr Tyr
    2675                 2680                 2685

Asp Tyr  Lys Phe Pro Ile Glu  Asp Ala Ser Asn Lys  Leu Pro Cys
```

2690 2695 2700

Asn Cys Gly Ala Lys Arg Cys Arg Arg Phe Leu Asn
2705 2710 2715

<210> 107

<211> 605

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 107

Met Gln Cys Cys Gly Leu Val His Arg Arg Arg Val Arg Val Ser Tyr
1 5 10 15

Gly Ser Ala Asp Ser Tyr Thr Ser Arg Pro Ser Asp Ser Asp Val Ser
20 25 30

Leu Glu Glu Asp Arg Glu Ala Val Arg Arg Glu Ala Glu Arg Gln Ala
35 40 45

Gln Ala Gln Leu Glu Lys Ala Lys Thr Lys Pro Val Ala Phe Ala Val
50 55 60

Arg Thr Asn Val Ser Tyr Ser Ala Ala His Glu Asp Asp Val Pro Val
65 70 75 80

Pro Gly Met Ala Ile Ser Phe Glu Ala Lys Asp Phe Leu His Val Lys
85 90 95

Glu Lys Phe Asn Asn Asp Trp Trp Ile Gly Arg Leu Val Lys Glu Gly
100 105 110

Cys Glu Ile Gly Phe Ile Pro Ser Pro Val Lys Leu Glu Asn Met Arg
115 120 125

Leu Gln His Glu Gln Arg Ala Lys Gln Gly Lys Phe Tyr Ser Ser Lys
130 135 140

Ser Gly Gly Asn Ser Ser Ser Ser Leu Gly Asp Ile Val Pro Ser Ser
145 150 155 160

Arg Lys Ser Thr Pro Pro Ser Ser Ala Ile Asp Ile Asp Ala Thr Gly
165 170 175

Leu Asp Ala Glu Glu Asn Asp Ile Pro Ala Asn His Arg Ser Pro Lys
180 185 190

Pro Ser Ala Asn Ser Val Thr Ser Pro His Ser Lys Glu Lys Arg Met
195 200 205

Pro Phe Phe Lys Lys Thr Glu His Thr Pro Pro Tyr Asp Val Val Pro
210 215 220

Ser Met Arg Pro Val Val Leu Val Gly Pro Ser Leu Lys Gly Tyr Glu
225 230 235 240

Val Thr Asp Met Met Gln Lys Ala Leu Phe Asp Phe Leu Lys His Arg
245 250 255

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

Ala Lys Arg Ser Val Leu Asn Asn Pro Ser Lys His Ala Ile Ile Glu
275 280 285

Arg Ser Asn Thr Arg Ser Ser Leu Ala Glu Val Gln Ser Glu Ile Glu
290 295 300

```
Arg Ile Phe Glu Leu Ala Arg Thr Leu Gln Leu Val Val Leu Asp Ala
305                 310                 315                 320

Asp Thr Ile Asn His Pro Ala Gln Leu Ser Lys Thr Ser Leu Ala Pro
                325                 330                 335

Ile Ile Val Tyr Val Lys Ile Ser Ser Pro Lys Val Leu Gln Arg Leu
            340                 345                 350

Ile Lys Ser Arg Gly Lys Ser Gln Ala Lys His Leu Asn Val Gln Met
        355                 360                 365

Val Ala Ala Asp Lys Leu Ala Gln Cys Pro Pro Glu Leu Phe Asp Val
    370                 375                 380

Ile Leu Asp Glu Asn Gln Leu Glu Asp Ala Cys Glu His Leu Ala Asp
385                 390                 395                 400

Tyr Leu Glu Ala Tyr Trp Lys Ala Thr His Pro Pro Ser Ser Ser Leu
                405                 410                 415

Pro Asn Pro Leu Leu Ser Arg Thr Leu Ala Thr Ser Ser Leu Pro Leu
            420                 425                 430

Ser Pro Thr Leu Ala Ser Asn Ser Gln Gly Ser Gln Gly Asp Gln Arg
        435                 440                 445

Thr Asp Arg Ser Ala Pro Ile Arg Ser Ala Ser Gln Ala Glu Glu Glu
    450                 455                 460

Pro Ser Val Glu Pro Val Lys Lys Ser Gln His Arg Ser Ser Ser Ser
465                 470                 475                 480

Ala Pro His His Asn His Arg Ser Gly Thr Ser Arg Gly Leu Ser Arg
                485                 490                 495
```

Gln Glu Thr Phe Asp Ser Glu Thr Gln Glu Ser Arg Asp Ser Ala Tyr
500 505 510

Val Glu Pro Lys Glu Asp Tyr Ser His Asp His Val Asp His Tyr Ala
515 520 525

Ser His Arg Asp His Asn His Arg Asp Glu Thr His Gly Ser Ser Asp
530 535 540

His Arg His Arg Glu Ser Arg His Arg Ser Arg Asp Val Asp Arg Glu
545 550 555 560

Gln Asp His Asn Glu Cys Asn Lys Gln Arg Ser Arg His Lys Ser Lys
565 570 575

Asp Arg Tyr Cys Glu Lys Asp Gly Glu Val Ile Ser Lys Lys Arg Asn
580 585 590

Glu Ala Gly Glu Trp Asn Arg Asp Val Tyr Ile Pro Gln
595 600 605

<210> 108

<211> 562

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 108

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

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

20 25 30

Cys Lys Gly Ser Lys Ala Gly Ile Glu Gln Glu Gly Tyr Trp Leu Pro
35 40 45

Gly Asp Glu Ile Asp Trp Glu Thr Glu Asn His Asp Trp Tyr Cys Phe
50 55 60

Glu Cys His Leu Pro Gly Glu Val Leu Ile Cys Asp Leu Cys Phe Arg
65 70 75 80

Val Tyr His Ser Lys Cys Leu Ser Asp Glu Phe Arg Leu Arg Asp Ser
85 90 95

Ser Ser Pro Trp Gln Cys Pro Val Cys Arg Ser Ile Lys Lys Lys Asn
100 105 110

Thr Asn Lys Gln Glu Met Gly Thr Tyr Leu Arg Phe Ile Val Ser Arg
115 120 125

Met Lys Glu Arg Ala Ile Asp Leu Asn Lys Lys Gly Lys Asp Asn Lys
130 135 140

His Pro Met Tyr Arg Arg Leu Val His Ser Ala Val Asp Val Pro Thr
145 150 155 160

Ile Gln Glu Lys Val Asn Glu Gly Lys Tyr Arg Ser Tyr Glu Glu Phe
165 170 175

Lys Ala Asp Ala Gln Leu Leu Leu His Asn Thr Val Ile Phe Tyr Gly
180 185 190

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

Cys His Glu Leu Asp Glu Leu Gln Leu Cys Lys Asn Cys Phe Tyr Leu

```
    210                 215                 220

Ser Asn Ala Arg Pro Asp Asn Trp Phe Cys Tyr Pro Cys Ile Pro Asn
225                 230                 235                 240

His Glu Leu Val Trp Ala Lys Met Lys Gly Phe Gly Phe Trp Pro Ala
                245                 250                 255

Lys Val Met Gln Lys Glu Asp Asn Gln Val Asp Val Arg Phe Phe Gly
            260                 265                 270

His His His Gln Arg Ala Trp Ile Pro Ser Glu Asn Ile Gln Asp Ile
        275                 280                 285

Thr Val Asn Ile His Arg Leu His Val Lys Arg Ser Met Gly Trp Lys
    290                 295                 300

Lys Ala Cys Asp Glu Leu Glu Leu His Gln Arg Phe Leu Arg Glu Gly
305                 310                 315                 320

Arg Phe Trp Lys Ser Lys Asn Glu Asp Arg Gly Glu Glu Glu Ala Glu
                325                 330                 335

Ser Ser Ile Ser Ser Thr Ser Asn Glu Gln Leu Lys Val Thr Gln Glu
            340                 345                 350

Pro Arg Ala Lys Lys Gly Arg Arg Asn Gln Ser Val Glu Pro Lys Lys
        355                 360                 365

Glu Glu Pro Glu Pro Glu Thr Glu Ala Val Ser Ser Ser Gln Glu Ile
    370                 375                 380

Pro Thr Met Pro Gln Pro Ile Glu Lys Val Ser Val Ser Thr Gln Thr
385                 390                 395                 400

Lys Lys Leu Ser Ala Ser Ser Pro Arg Met Leu His Arg Ser Thr Gln
                405                 410                 415
```

Thr Thr Asn Asp Gly Val Cys Gln Ser Met Cys His Asp Lys Tyr Thr
420 425 430

Lys Ile Phe Asn Asp Phe Lys Asp Arg Met Lys Ser Asp His Lys Arg
435 440 445

Glu Thr Glu Arg Val Val Arg Glu Ala Leu Glu Lys Leu Arg Ser Glu
450 455 460

Met Glu Glu Glu Lys Arg Gln Ala Val Asn Lys Ala Val Ala Asn Met
465 470 475 480

Gln Gly Glu Met Asp Arg Lys Cys Lys Gln Val Lys Glu Lys Cys Lys
485 490 495

Glu Glu Phe Val Glu Glu Ile Lys Lys Leu Ala Thr Gln His Lys Gln
500 505 510

Leu Ile Ser Gln Thr Lys Lys Lys Gln Trp Cys Tyr Asn Cys Glu Glu
515 520 525

Glu Ala Met Tyr His Cys Cys Trp Asn Thr Ser Tyr Cys Ser Ile Lys
530 535 540

Cys Gln Gln Glu His Trp His Ala Glu His Lys Arg Thr Cys Arg Arg
545 550 555 560

Lys Arg

<210> 109

<211> 2145

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 109

Met Ser Asp Arg Ser Gly Pro Thr Ala Lys Gly Lys Asp Gly Lys Lys
1 5 10 15

Tyr Ser Ser Leu Asn Leu Phe Asp Thr Tyr Lys Gly Lys Ser Leu Glu
20 25 30

Ile Gln Lys Pro Ala Val Ala Pro Arg His Gly Leu Gln Ser Leu Gly
35 40 45

Lys Val Ala Ile Ala Arg Arg Met Pro Pro Pro Ala Asn Leu Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ala Glu Asn Lys Gly Asn Asp Pro Asn Val Ser Leu Val Pro
65 70 75 80

Lys Asp Gly Thr Gly Trp Ala Ser Lys Gln Glu Gln Ser Asp Pro Lys
85 90 95

Ser Ser Asp Ala Ser Thr Ala Gln Pro Pro Glu Ser Gln Pro Leu Pro
100 105 110

Ala Ser Gln Thr Pro Ala Ser Asn Gln Pro Lys Arg Pro Pro Ala Ala
115 120 125

Pro Glu Asn Thr Pro Leu Val Pro Ser Gly Val Lys Ser Trp Ala Gln
130 135 140

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

Leu Leu Ser Arg Phe Ser Arg Glu Glu Phe Pro Thr Leu Gln Ala Ala
165 170 175

Gly Asp Gln Asp Lys Ala Ala Lys Glu Arg Glu Ser Ala Glu Gln Ser
180 185 190

Ser Gly Pro Gly Pro Ser Leu Arg Pro Gln Asn Ser Thr Thr Trp Arg
195 200 205

Asp Gly Gly Gly Arg Gly Pro Asp Glu Leu Glu Gly Pro Asp Ser Lys
210 215 220

Leu His His Gly His Asp Pro Arg Gly Gly Leu Gln Pro Ser Gly Pro
225 230 235 240

Pro Gln Phe Pro Pro Tyr Arg Gly Met Met Pro Pro Phe Met Tyr Pro
245 250 255

Pro Tyr Leu Pro Phe Pro Pro Pro Tyr Gly Pro Gln Gly Pro Tyr Arg
260 265 270

Tyr Pro Thr Pro Asp Gly Pro Ser Arg Phe Pro Arg Val Ala Gly Pro
275 280 285

Arg Gly Ser Gly Pro Pro Met Arg Leu Val Glu Pro Val Gly Arg Pro
290 295 300

Ser Ile Leu Lys Glu Asp Asn Leu Lys Glu Phe Asp Gln Leu Asp Gln
305 310 315 320

Glu Asn Asp Asp Gly Trp Ala Gly Ala His Glu Glu Val Asp Tyr Thr
325 330 335

Glu Lys Leu Lys Phe Ser Asp Glu Glu Asp Gly Arg Asp Ser Asp Glu
340 345 350

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

355 360 365

Arg Pro Pro Glu Ala Asp Gly Lys Lys Gly Asn Ser Pro Asn Ser Glu
370 375 380

Pro Pro Thr Pro Lys Thr Ala Trp Ala Glu Thr Ser Arg Pro Pro Glu
385 390 395 400

Thr Glu Pro Gly Pro Pro Ala Pro Lys Pro Pro Leu Pro Pro Gly Asp
405 410 415

Tyr Pro Asp Arg Gly Gly Pro Pro Cys Lys Pro Pro Ala Pro Glu Asp
420 425 430

Glu Asp Glu Ala Trp Arg Gln Arg Arg Lys Gln Ser Ser Ser Glu Ile
435 440 445

Ser Leu Ala Val Glu Arg Ala Arg Arg Arg Arg Glu Glu Glu Glu Arg
450 455 460

Arg Met Gln Glu Glu Arg Arg Ala Ala Cys Ala Glu Lys Leu Lys Arg
465 470 475 480

Leu Asp Glu Lys Phe Gly Ala Pro Asp Lys Arg Leu Lys Ala Glu Pro
485 490 495

Ala Ala Pro Pro Ala Ala Pro Ser Thr Pro Ala Pro Pro Pro Ala Val
500 505 510

Pro Lys Glu Leu Pro Ala Pro Pro Ala Pro Pro Pro Ala Ser Ala Pro
515 520 525

Thr Pro Glu Lys Glu Pro Glu Glu Pro Ala Gln Ala Pro Pro Ala Gln
530 535 540

Ser Thr Pro Thr Pro Gly Val Ala Ala Ala Pro Thr Leu Val Ser Gly

545 550 555 560

Gly Gly Ser Thr Ser Ser Thr Ser Ser Gly Ser Phe Glu Ala Ser Pro
565 570 575

Val Glu Pro Gln Leu Pro Ser Lys Glu Gly Pro Glu Pro Pro Glu Glu
580 585 590

Val Pro Pro Pro Thr Thr Pro Pro Val Pro Lys Val Glu Pro Lys Gly
595 600 605

Asp Gly Ile Gly Pro Thr Arg Gln Pro Pro Ser Gln Gly Leu Gly Tyr
610 615 620

Pro Lys Tyr Gln Lys Ser Leu Pro Pro Arg Phe Gln Arg Gln Gln Gln
625 630 635 640

Glu Gln Leu Leu Lys Gln Gln Gln Gln His Gln Trp Gln Gln His Gln
645 650 655

Gln Gly Ser Ala Pro Pro Thr Pro Val Pro Pro Ser Pro Pro Gln Pro
660 665 670

Val Thr Leu Gly Ala Val Pro Ala Pro Gln Ala Pro Pro Pro Pro Pro
675 680 685

Lys Ala Leu Tyr Pro Gly Ala Leu Gly Arg Pro Pro Pro Met Pro Pro
690 695 700

Met Asn Phe Asp Pro Arg Trp Met Met Ile Pro Pro Tyr Val Asp Pro
705 710 715 720

Arg Leu Leu Gln Gly Arg Pro Pro Leu Asp Phe Tyr Pro Pro Gly Val
725 730 735

His Pro Ser Gly Leu Val Pro Arg Glu Arg Ser Asp Ser Gly Gly Ser
740 745 750

Ser Ser Glu Pro Phe Asp Arg His Ala Pro Ala Met Leu Arg Glu Arg
755 760 765

Gly Thr Pro Pro Val Asp Pro Lys Leu Ala Trp Val Gly Asp Val Phe
770 775 780

Thr Ala Thr Pro Ala Glu Pro Arg Pro Leu Thr Ser Pro Leu Arg Gln
785 790 795 800

Ala Ala Asp Glu Asp Asp Lys Gly Met Arg Ser Glu Thr Pro Pro Val
805 810 815

Pro Pro Pro Pro Pro Tyr Leu Ala Ser Tyr Pro Gly Phe Pro Glu Asn
820 825 830

Gly Ala Pro Gly Pro Pro Ile Ser Arg Phe Pro Leu Glu Glu Pro Gly
835 840 845

Pro Arg Pro Leu Pro Trp Pro Pro Gly Ser Asp Glu Val Ala Lys Ile
850 855 860

Gln Thr Pro Pro Pro Lys Lys Glu Pro Pro Lys Glu Glu Thr Ala Gln
865 870 875 880

Leu Thr Gly Pro Glu Ala Gly Arg Lys Pro Ala Arg Gly Val Gly Ser
885 890 895

Gly Gly Gln Gly Pro Pro Pro Pro Arg Arg Glu Ser Arg Thr Glu Thr
900 905 910

Arg Trp Gly Pro Arg Pro Gly Ser Ser Arg Arg Gly Ile Pro Pro Glu
915 920 925

Glu Pro Gly Ala Pro Pro Arg Arg Ala Gly Pro Ile Lys Lys Pro Pro
930 935 940

```
Pro Pro Thr Lys Val Glu Glu Leu Pro Pro Lys Pro Leu Glu Gln Gly
945                 950                 955                 960

Asp Glu Thr Pro Lys Pro Pro Lys Pro Asp Pro Leu Lys Ile Thr Lys
                965                 970                 975

Gly Lys Leu Gly Gly Pro Lys Glu Thr Pro Pro Asn Gly Asn Leu Ser
            980                 985                 990

Pro Ala Pro Arg Leu Arg Arg Asp  Tyr Ser Tyr Glu Arg  Val Gly Pro
        995                 1000                1005

Thr Ser  Cys Arg Gly Arg Gly  Arg Gly Glu Tyr Phe  Ala Arg Gly
    1010                1015                1020

Arg Gly  Phe Arg Gly Thr Tyr  Gly Gly Arg Gly Arg  Gly Ala Arg
    1025                1030                1035

Ser Arg  Glu Phe Arg Ser Tyr  Arg Glu Phe Arg Gly  Asp Asp Gly
    1040                1045                1050

Arg Gly  Gly Gly Thr Gly Gly  Pro Asn His Pro Pro  Ala Pro Arg
    1055                1060                1065

Gly Arg  Thr Ala Ser Glu Thr  Arg Ser Glu Gly Ser  Glu Tyr Glu
    1070                1075                1080

Glu Ile  Pro Lys Arg Arg Arg  Gln Arg Gly Ser Glu  Thr Gly Ser
    1085                1090                1095

Glu Thr  His Glu Ser Asp Leu  Ala Pro Ser Asp Lys  Glu Ala Pro
    1100                1105                1110

Thr Pro  Lys Glu Gly Thr Leu  Thr Gln Val Pro Leu  Ala Pro Pro
```

1115 1120 1125

Pro Pro Gly Ala Pro Pro Ser Pro Ala Pro Ala Arg Phe Thr Ala
1130 1135 1140

Arg Gly Gly Arg Val Phe Thr Pro Arg Gly Val Pro Ser Arg Arg
1145 1150 1155

Gly Arg Gly Gly Gly Arg Pro Pro Pro Gln Val Cys Pro Gly Trp
1160 1165 1170

Ser Pro Pro Ala Lys Ser Leu Ala Pro Lys Lys Pro Pro Thr Gly
1175 1180 1185

Pro Leu Pro Pro Ser Lys Glu Pro Leu Lys Glu Lys Leu Ile Pro
1190 1195 1200

Gly Pro Leu Ser Pro Val Ala Arg Gly Gly Ser Asn Gly Gly Ser
1205 1210 1215

Asn Val Gly Met Glu Asp Gly Glu Arg Pro Arg Arg Arg Arg His
1220 1225 1230

Gly Arg Ala Gln Gln Gln Asp Lys Pro Pro Arg Phe Arg Arg Leu
1235 1240 1245

Lys Gln Glu Arg Glu Asn Ala Ala Arg Gly Ser Glu Gly Lys Pro
1250 1255 1260

Ser Leu Thr Leu Pro Ala Ser Ala Pro Ala Pro Glu Glu Ala Leu
1265 1270 1275

Thr Thr Val Thr Val Ala Pro Ala Pro Arg Arg Ala Ala Ala Lys
1280 1285 1290

```
Ser Pro  Asp Leu Ser Asn Gln  Asn Ser Asp Gln Ala  Asn Glu Glu
    1295                 1300                 1305

Trp Glu  Thr Ala Ser Glu Ser  Ser Asp Phe Thr Ser  Glu Arg Arg
    1310                 1315                 1320

Gly Asp  Lys Glu Ala Pro Pro  Pro Val Leu Leu Thr  Pro Lys Ala
    1325                 1330                 1335

Val Gly  Thr Pro Gly Gly Gly  Gly Gly Gly Ala Val  Pro Gly Ile
    1340                 1345                 1350

Ser Ala  Met Ser Arg Gly Asp  Leu Ser Gln Arg Ala  Lys Asp Leu
    1355                 1360                 1365

Ser Lys  Arg Ser Phe Ser Ser  Gln Arg Pro Gly Met  Glu Arg Gln
    1370                 1375                 1380

Asn Arg  Arg Pro Gly Pro Gly  Gly Lys Ala Gly Ser  Ser Gly Ser
    1385                 1390                 1395

Ser Ser  Gly Gly Gly Gly Gly  Gly Pro Gly Gly Arg  Thr Gly Pro
    1400                 1405                 1410

Gly Arg  Gly Asp Lys Arg Ser  Trp Pro Ser Pro Lys  Asn Arg Ser
    1415                 1420                 1425

Arg Pro  Pro Glu Glu Arg Pro  Pro Gly Leu Pro Leu  Pro Pro Pro
    1430                 1435                 1440

Pro Pro  Ser Ser Ser Ala Val  Phe Arg Leu Asp Gln  Val Ile His
    1445                 1450                 1455

Ser Asn  Pro Ala Gly Ile Gln  Gln Ala Leu Ala Gln  Leu Ser Ser
    1460                 1465                 1470
```

```
Arg Gln  Gly Ser Val Thr Ala  Pro Gly Gly His Pro  Arg His Lys
    1475                 1480                 1485

Pro Gly  Pro Pro Gln Ala Pro  Gln Gly Pro Ser Pro  Arg Pro Pro
    1490                 1495                 1500

Thr Arg  Tyr Glu Pro Gln Arg  Val Asn Ser Gly Leu  Ser Ser Asp
    1505                 1510                 1515

Pro His  Phe Glu Glu Pro Gly  Pro Met Val Arg Gly  Val Gly Gly
    1520                 1525                 1530

Thr Pro  Arg Asp Ser Ala Gly  Val Ser Pro Phe Pro  Pro Lys Arg
    1535                 1540                 1545

Arg Glu  Arg Pro Pro Arg Lys  Pro Glu Leu Leu Gln  Glu Glu Ser
    1550                 1555                 1560

Leu Pro  Pro Pro His Ser Ser  Gly Phe Leu Gly Ser  Lys Pro Glu
    1565                 1570                 1575

Gly Pro  Gly Pro Gln Ala Glu  Ser Arg Asp Thr Gly  Thr Glu Ala
    1580                 1585                 1590

Leu Thr  Pro His Ile Trp Asn  Arg Leu His Thr Ala  Thr Ser Arg
    1595                 1600                 1605

Lys Ser  Tyr Arg Pro Ser Ser  Met Glu Pro Trp Met  Glu Pro Leu
    1610                 1615                 1620

Ser Pro  Phe Glu Asp Val Ala  Gly Thr Glu Met Ser  Gln Ser Asp
    1625                 1630                 1635

Ser Gly  Val Asp Leu Ser Gly  Asp Ser Gln Val Ser  Ser Gly Pro
```

1640 1645 1650

Cys Ser Gln Arg Ser Ser Pro Asp Gly Gly Leu Lys Gly Ala Ala
1655 1660 1665

Glu Gly Pro Pro Lys Arg Pro Gly Gly Ser Ser Pro Leu Asn Ala
1670 1675 1680

Val Pro Cys Glu Gly Pro Pro Gly Ser Glu Pro Pro Arg Arg Pro
1685 1690 1695

Pro Pro Ala Pro His Asp Gly Asp Arg Lys Glu Leu Pro Arg Glu
1700 1705 1710

Gln Pro Leu Pro Pro Gly Pro Ile Gly Thr Glu Arg Ser Gln His
1715 1720 1725

Thr Asp Arg Gly Thr Glu Pro Gly Pro Ile Arg Pro Ser His Arg
1730 1735 1740

Pro Gly Pro Pro Val Gln Phe Gly Thr Ser Asp Lys Asp Ser Asp
1745 1750 1755

Leu Arg Leu Val Val Gly Asp Ser Leu Lys Ala Glu Lys Glu Leu
1760 1765 1770

Thr Ala Ser Val Thr Glu Ala Ile Pro Val Ser Arg Asp Trp Glu
1775 1780 1785

Leu Leu Pro Ser Ala Ala Ala Ser Ala Glu Pro Gln Ser Lys Asn
1790 1795 1800

Leu Asp Ser Gly His Cys Val Pro Glu Pro Ser Ser Ser Gly Gln
1805 1810 1815

```
Arg Leu  Tyr Pro Glu Val Phe  Tyr Gly Ser Ala Gly  Pro Ser Ser
    1820                 1825                 1830

Ser Gln  Ile Ser Gly Gly Ala  Met Asp Ser Gln Leu  His Pro Asn
    1835                 1840                 1845

Ser Gly  Gly Phe Arg Pro Gly  Thr Pro Ser Leu His  Pro Tyr Arg
    1850                 1855                 1860

Ser Gln  Pro Leu Tyr Leu Pro  Pro Gly Pro Ala Pro  Pro Ser Ala
    1865                 1870                 1875

Leu Leu  Ser Gly Val Ala Leu  Lys Gly Gln Phe Leu  Asp Phe Ser
    1880                 1885                 1890

Thr Met  Gln Ala Thr Glu Leu  Gly Lys Leu Pro Ala  Gly Gly Val
    1895                 1900                 1905

Leu Tyr  Pro Pro Pro Ser Phe  Leu Tyr Ser Pro Ala  Phe Cys Pro
    1910                 1915                 1920

Ser Pro  Leu Pro Asp Thr Ser  Leu Leu Gln Val Arg  Gln Asp Leu
    1925                 1930                 1935

Pro Ser  Pro Ser Asp Phe Tyr  Ser Thr Pro Leu Gln  Pro Gly Gly
    1940                 1945                 1950

Gln Ser  Gly Phe Leu Pro Ser  Gly Ala Pro Ala Gln  Gln Met Leu
    1955                 1960                 1965

Leu Pro  Met Val Asp Ser Gln  Leu Pro Val Val Asn  Phe Gly Ser
    1970                 1975                 1980

Leu Pro  Pro Ala Pro Pro Pro  Ala Pro Pro Pro Leu  Ser Leu Leu
    1985                 1990                 1995
```

Pro Val Gly Pro Ala Leu Gln Pro Pro Ser Leu Ala Val Arg Pro
2000 2005 2010

Pro Pro Ala Pro Ala Thr Arg Val Leu Pro Ser Pro Ala Arg Pro
2015 2020 2025

Phe Pro Ala Ser Leu Gly Arg Ala Glu Leu His Pro Val Glu Leu
2030 2035 2040

Lys Pro Phe Gln Asp Tyr Gln Lys Leu Ser Ser Asn Leu Gly Gly
2045 2050 2055

Pro Gly Ser Ser Arg Thr Pro Pro Thr Gly Arg Ser Phe Ser Gly
2060 2065 2070

Leu Asn Ser Arg Leu Lys Ala Thr Pro Ser Thr Tyr Ser Gly Val
2075 2080 2085

Phe Arg Thr Gln Arg Val Asp Leu Tyr Gln Gln Ala Ser Pro Pro
2090 2095 2100

Asp Ala Leu Arg Trp Ile Pro Lys Pro Trp Glu Arg Thr Gly Leu
2105 2110 2115

Pro Pro Arg Glu Gly Pro Ser Arg Arg Ala Glu Glu Pro Gly Ser
2120 2125 2130

Arg Gly Asp Lys Glu Pro Gly Leu Pro Pro Pro Arg
2135 2140 2145

<210> 110

<211> 535

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 110

```
Met Ser Glu Gly Glu Ser Gln Thr Val Leu Ser Ser Gly Ser Asp Pro
1               5                  10                  15

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

Pro Val Thr Ser Thr Thr Ser Ala Ala Ser Pro Glu Glu Glu Glu Glu
        35                  40                  45

Ser Glu Asp Glu Ser Glu Ile Leu Glu Glu Ser Pro Cys Gly Arg Trp
    50                  55                  60

Gln Lys Arg Arg Glu Glu Val Asn Gln Arg Asn Val Pro Gly Ile Asp
65                  70                  75                  80

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

Asn Glu Val Gln Phe Ser Glu Arg Lys Asn Tyr Lys Leu Gln Glu Glu
            100                 105                 110

Lys Val Arg Ala Val Phe Asp Asn Leu Ile Gln Leu Glu His Leu Asn
        115                 120                 125

Ile Val Lys Phe His Lys Tyr Trp Ala Asp Ile Lys Glu Asn Lys Ala
    130                 135                 140

Arg Val Ile Phe Ile Thr Glu Tyr Met Ser Ser Gly Ser Leu Lys Gln
145                 150                 155                 160
```

Phe Leu Lys Lys Thr Lys Lys Asn His Lys Thr Met Asn Glu Lys Ala
165 170 175

Trp Lys Arg Trp Cys Thr Gln Ile Leu Ser Ala Leu Ser Tyr Leu His
180 185 190

Ser Cys Asp Pro Pro Ile Ile His Gly Asn Leu Thr Cys Asp Thr Ile
195 200 205

Phe Ile Gln His Asn Gly Leu Ile Lys Ile Gly Ser Val Ala Pro Asp
210 215 220

Thr Ile Asn Asn His Val Lys Thr Cys Arg Glu Glu Gln Lys Asn Leu
225 230 235 240

His Phe Phe Ala Pro Glu Tyr Gly Glu Val Thr Asn Val Thr Thr Ala
245 250 255

Val Asp Ile Tyr Ser Phe Gly Met Cys Ala Leu Glu Met Ala Val Leu
260 265 270

Glu Ile Gln Gly Asn Gly Glu Ser Ser Tyr Val Pro Gln Glu Ala Ile
275 280 285

Ser Ser Ala Ile Gln Leu Leu Glu Asp Pro Leu Gln Arg Glu Phe Ile
290 295 300

Gln Lys Cys Leu Gln Ser Glu Pro Ala Arg Arg Pro Thr Ala Arg Glu
305 310 315 320

Leu Leu Phe His Pro Ala Leu Phe Glu Val Pro Ser Leu Lys Leu Leu
325 330 335

Ala Ala His Cys Ile Val Gly His Gln His Met Ile Pro Glu Asn Ala
340 345 350

Leu Glu Glu Ile Thr Lys Asn Met Asp Thr Ser Ala Val Leu Ala Glu
355 360 365

Ile Pro Ala Gly Pro Gly Arg Glu Pro Val Gln Thr Leu Tyr Ser Gln
370 375 380

Ser Pro Ala Leu Glu Leu Asp Lys Phe Leu Glu Asp Val Arg Asn Gly
385 390 395 400

Ile Tyr Pro Leu Thr Ala Phe Gly Leu Pro Arg Pro Gln Gln Pro Gln
405 410 415

Gln Glu Glu Val Thr Ser Pro Val Val Pro Pro Ser Val Lys Thr Pro
420 425 430

Thr Pro Glu Pro Ala Glu Val Glu Thr Arg Lys Val Val Leu Met Gln
435 440 445

Cys Asn Ile Glu Ser Val Glu Glu Gly Val Lys His His Leu Thr Leu
450 455 460

Leu Leu Lys Leu Glu Asp Lys Leu Asn Arg His Leu Ser Cys Asp Leu
465 470 475 480

Met Pro Asn Glu Asn Ile Pro Glu Leu Ala Ala Glu Leu Val Gln Leu
485 490 495

Gly Phe Ile Ser Glu Ala Asp Gln Ser Arg Leu Thr Ser Leu Leu Glu
500 505 510

Glu Thr Leu Asn Lys Phe Asn Phe Ala Arg Asn Ser Thr Leu Asn Ser
515 520 525

Ala Ala Val Thr Val Ser Ser
530 535

<210> 111

<211> 1980

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 111

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

Ala Ser Ser Ser Asn Val Gly Thr Leu Pro Ser Lys Pro Pro Phe Arg
20 25 30

Phe Gly Gln Pro Ser Leu Phe Gly Gln Asn Ser Thr Leu Ser Gly Lys
35 40 45

Ser Ser Gly Phe Ser Gln Val Ser Ser Phe Pro Ala Ser Ser Gly Val
50 55 60

Ser His Ser Ser Ser Val Gln Thr Leu Gly Phe Thr Gln Thr Ser Ser
65 70 75 80

Val Gly Pro Phe Ser Gly Leu Glu His Thr Ser Thr Phe Val Ala Thr
85 90 95

Ser Gly Pro Ser Ser Ser Ser Val Leu Gly Asn Thr Gly Phe Ser Phe
100 105 110

Lys Ser Pro Thr Ser Val Gly Ala Phe Pro Ser Thr Ser Ala Phe Gly
115 120 125

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

```
    130                 135                 140

Ser Phe Lys Pro Leu Glu Asn Ala Val Phe Lys Pro Ile Leu Gly Ala
145                 150                 155                 160

Glu Ser Glu Pro Glu Lys Thr Gln Ser Gln Ile Ala Ser Gly Phe Phe
                165                 170                 175

Thr Phe Ser His Pro Ile Ser Ser Ala Pro Gly Gly Leu Ala Pro Phe
            180                 185                 190

Ser Phe Pro Gln Val Thr Ser Ser Ser Ala Thr Thr Ser Asn Phe Thr
        195                 200                 205

Phe Ser Lys Pro Val Ser Ser Asn Asn Ser Leu Ser Ala Phe Thr Pro
    210                 215                 220

Ala Leu Ser Asn Gln Asn Val Glu Glu Glu Lys Arg Gly Pro Lys Ser
225                 230                 235                 240

Ile Phe Gly Ser Ser Asn Asn Ser Phe Ser Ser Phe Pro Val Ser Ser
                245                 250                 255

Ala Val Leu Gly Glu Pro Phe Gln Ala Ser Lys Ala Gly Val Arg Gln
            260                 265                 270

Gly Cys Glu Glu Ala Val Ser Gln Val Glu Pro Leu Pro Ser Leu Met
        275                 280                 285

Lys Gly Leu Lys Arg Lys Glu Asp Gln Asp Arg Ser Pro Arg Arg His
    290                 295                 300

Gly His Glu Pro Ala Glu Asp Ser Asp Pro Leu Ser Arg Gly Asp His
305                 310                 315                 320

Pro Pro Asp Lys Arg Pro Val Arg Leu Asn Arg Pro Arg Gly Gly Thr
                325                 330                 335
```

Leu Phe Gly Arg Thr Ile Gln Asp Val Phe Lys Ser Asn Lys Glu Val
340 345 350

Gly Arg Leu Gly Asn Lys Glu Ala Lys Lys Glu Thr Gly Phe Val Glu
355 360 365

Ser Ala Glu Ser Asp His Met Ala Ile Pro Gly Gly Asn Gln Ser Val
370 375 380

Leu Ala Pro Ser Arg Ile Pro Gly Val Asn Lys Glu Glu Glu Thr Glu
385 390 395 400

Ser Arg Glu Lys Lys Glu Asp Ser Leu Arg Gly Thr Pro Ala Arg Gln
405 410 415

Ser Asn Arg Ser Glu Ser Thr Asp Ser Leu Gly Gly Leu Ser Pro Ser
420 425 430

Glu Val Thr Ala Ile Gln Cys Lys Asn Ile Pro Asp Tyr Leu Asn Asp
435 440 445

Arg Thr Ile Leu Glu Asn His Phe Gly Lys Ile Ala Lys Val Gln Arg
450 455 460

Ile Phe Thr Arg Arg Ser Lys Lys Leu Ala Val Val His Phe Phe Asp
465 470 475 480

His Ala Ser Ala Ala Leu Ala Arg Lys Lys Gly Lys Ser Leu His Lys
485 490 495

Asp Met Ala Ile Phe Trp His Arg Lys Lys Ile Ser Pro Asn Lys Lys
500 505 510

Pro Phe Ser Leu Lys Glu Lys Lys Pro Gly Asp Gly Glu Val Ser Pro
515 520 525

Ser Thr Glu Asp Ala Pro Phe Gln His Ser Pro Leu Gly Lys Ala Ala
530 535 540

Gly Arg Thr Gly Ala Ser Ser Leu Leu Asn Lys Ser Ser Pro Val Lys
545 550 555 560

Lys Pro Ser Leu Leu Lys Ala His Gln Phe Glu Gly Asp Ser Phe Asp
565 570 575

Ser Ala Ser Glu Gly Ser Glu Gly Leu Gly Pro Cys Val Leu Ser Leu
580 585 590

Ser Thr Leu Ile Gly Thr Val Ala Glu Thr Ser Lys Glu Lys Tyr Arg
595 600 605

Leu Leu Asp Gln Arg Asp Arg Ile Met Arg Gln Ala Arg Val Lys Arg
610 615 620

Thr Asp Leu Asp Lys Ala Arg Thr Phe Val Gly Thr Cys Leu Asp Met
625 630 635 640

Cys Pro Glu Lys Glu Arg Tyr Met Arg Glu Thr Arg Ser Gln Leu Ser
645 650 655

Val Phe Glu Val Val Pro Gly Thr Asp Gln Val Asp His Ala Ala Ala
660 665 670

Val Lys Glu Tyr Ser Arg Ser Ser Ala Asp Gln Glu Glu Pro Leu Pro
675 680 685

His Glu Leu Arg Pro Leu Pro Val Leu Ser Arg Thr Met Asp Tyr Leu
690 695 700

Val Thr Gln Ile Met Asp Gln Lys Glu Gly Ser Leu Arg Asp Trp Tyr
705 710 715 720

Asp Phe Val Trp Asn Arg Thr Arg Gly Ile Arg Lys Asp Ile Thr Gln
725 730 735

Gln His Leu Cys Asp Pro Leu Thr Val Ser Leu Ile Glu Lys Cys Thr
740 745 750

Arg Phe His Ile His Cys Ala His Phe Met Cys Glu Glu Pro Met Ser
755 760 765

Ser Phe Asp Ala Lys Ile Asn Asn Glu Asn Met Thr Lys Cys Leu Gln
770 775 780

Ser Leu Lys Glu Met Tyr Gln Asp Leu Arg Asn Lys Gly Val Phe Cys
785 790 795 800

Ala Ser Glu Ala Glu Phe Gln Gly Tyr Asn Val Leu Leu Ser Leu Asn
805 810 815

Lys Gly Asp Ile Leu Arg Glu Val Gln Gln Phe His Pro Ala Val Arg
820 825 830

Asn Ser Ser Glu Val Lys Phe Ala Val Gln Ala Phe Ala Ala Leu Asn
835 840 845

Ser Asn Asn Phe Val Arg Phe Phe Lys Leu Val Gln Ser Ala Ser Tyr
850 855 860

Leu Asn Ala Cys Leu Leu His Cys Tyr Phe Ser Gln Ile Arg Lys Asp
865 870 875 880

Ala Leu Arg Ala Leu Asn Phe Ala Tyr Thr Val Ser Thr Gln Arg Ser
885 890 895

Thr Ile Phe Pro Leu Asp Gly Val Val Arg Met Leu Leu Phe Arg Asp
900 905 910

```
Cys Glu Glu Ala Thr Asp Phe Leu Thr Cys His Gly Leu Thr Val Ser
        915                 920                 925

Asp Gly Cys Val Glu Leu Asn Arg Ser Ala Phe Leu Glu Pro Glu Gly
    930                 935                 940

Leu Ser Lys Thr Arg Lys Ser Val Phe Ile Thr Arg Lys Leu Thr Val
945                 950                 955                 960

Ser Val Gly Glu Ile Val Asn Gly Gly Pro Leu Pro Pro Val Pro Arg
                965                 970                 975

His Thr Pro Val Cys Ser Phe Asn Ser Gln Asn Lys Tyr Ile Gly Glu
            980                 985                 990

Ser Leu Ala Ala Glu Leu Pro Val  Ser Thr Gln Arg Pro  Gly Ser Asp
        995                 1000                1005

Thr Val  Gly Gly Gly Arg Gly  Glu Glu Cys Gly Val  Glu Pro Asp
    1010                1015                1020

Ala Pro  Leu Ser Ser Leu Pro  Gln Ser Leu Pro Ala  Pro Ala Pro
    1025                1030                1035

Ser Pro  Val Pro Leu Pro Pro  Val Leu Ala Leu Thr  Pro Ser Val
    1040                1045                1050

Ala Pro  Ser Leu Phe Gln Leu  Ser Val Gln Pro Glu  Pro Pro Pro
    1055                1060                1065

Pro Glu  Pro Val Pro Met Tyr  Ser Asp Glu Asp Leu  Ala Gln Val
    1070                1075                1080

Val Asp  Glu Leu Ile Gln Glu  Ala Leu Gln Arg Asp  Cys Glu Glu
    1085                1090                1095
```

Val Gly Ser Ala Gly Ala Ala Tyr Ala Ala Ala Ala Leu Gly Val
1100 1105 1110

Ser Asn Ala Ala Met Glu Asp Leu Leu Thr Ala Ala Thr Thr Gly
1115 1120 1125

Ile Leu Arg His Ile Ala Ala Glu Glu Val Ser Lys Glu Arg Glu
1130 1135 1140

Arg Arg Glu Gln Glu Arg Gln Arg Ala Glu Glu Glu Arg Leu Lys
1145 1150 1155

Gln Glu Arg Glu Leu Val Leu Ser Glu Leu Ser Gln Gly Leu Ala
1160 1165 1170

Val Glu Leu Met Glu Arg Val Met Met Glu Phe Val Arg Glu Thr
1175 1180 1185

Cys Ser Gln Glu Leu Lys Asn Ala Val Glu Thr Asp Gln Arg Val
1190 1195 1200

Arg Val Ala Arg Cys Cys Glu Asp Val Cys Ala His Leu Val Asp
1205 1210 1215

Leu Phe Leu Val Glu Glu Ile Phe Gln Thr Ala Lys Glu Thr Leu
1220 1225 1230

Gln Glu Leu Gln Cys Phe Cys Lys Tyr Leu Gln Arg Trp Arg Glu
1235 1240 1245

Ala Val Thr Ala Arg Lys Lys Leu Arg Arg Gln Met Arg Ala Phe
1250 1255 1260

Pro Ala Ala Pro Cys Cys Val Asp Val Ser Asp Arg Leu Arg Ala

1265 1270 1275

Leu Ala Pro Ser Ala Glu Cys Pro Ile Ala Glu Glu Asn Leu Ala
1280 1285 1290

Arg Gly Leu Leu Asp Leu Gly His Ala Gly Arg Leu Gly Ile Ser
1295 1300 1305

Cys Thr Arg Leu Arg Arg Leu Arg Asn Lys Thr Ala His Gln Met
1310 1315 1320

Lys Val Gln His Phe Tyr Gln Gln Leu Leu Ser Asp Val Ala Trp
1325 1330 1335

Ala Ser Leu Asp Leu Pro Ser Leu Val Ala Glu His Leu Pro Gly
1340 1345 1350

Arg Gln Glu His Val Phe Trp Lys Leu Val Leu Val Leu Pro Asp
1355 1360 1365

Val Glu Glu Gln Ser Pro Glu Ser Cys Gly Arg Ile Leu Ala Asn
1370 1375 1380

Trp Leu Lys Val Lys Phe Met Gly Asp Glu Gly Ser Val Asp Asp
1385 1390 1395

Thr Ser Ser Asp Ala Gly Gly Ile Gln Thr Leu Ser Leu Phe Asn
1400 1405 1410

Ser Leu Ser Ser Lys Gly Asp Gln Met Ile Ser Val Asn Val Cys
1415 1420 1425

Ile Lys Val Ala His Gly Ala Leu Ser Asp Gly Ala Ile Asp Ala
1430 1435 1440

```
Val Glu  Thr Gln Lys Asp Leu  Leu Gly Ala Ser Gly  Leu Met Leu
    1445                1450                1455

Leu Leu  Pro Pro Lys Met Lys  Ser Glu Asp Met Ala  Glu Glu Asp
    1460                1465                1470

Val Tyr  Trp Leu Ser Ala Leu  Leu Gln Leu Lys Gln  Leu Leu Gln
    1475                1480                1485

Ala Lys  Pro Phe Gln Pro Ala  Leu Pro Leu Val Val  Leu Val Pro
    1490                1495                1500

Ser Pro  Gly Gly Asp Ala Val  Glu Lys Glu Val Glu  Asp Gly Leu
    1505                1510                1515

Met Leu  Gln Asp Leu Val Ser  Ala Lys Leu Ile Ser  Asp Tyr Thr
    1520                1525                1530

Val Thr  Glu Ile Pro Asp Thr  Ile Asn Asp Leu Gln  Gly Ser Thr
    1535                1540                1545

Lys Val  Leu Gln Ala Val Gln  Trp Leu Val Ser His  Cys Pro His
    1550                1555                1560

Ser Leu  Asp Leu Cys Cys Gln  Thr Leu Ile Gln Tyr  Val Glu Asp
    1565                1570                1575

Gly Ile  Gly His Glu Phe Ser  Gly Arg Phe Phe His  Asp Arg Arg
    1580                1585                1590

Glu Arg  Arg Leu Gly Gly Leu  Ala Ser Gln Glu Pro  Gly Ala Ile
    1595                1600                1605

Ile Glu  Leu Phe Asn Ser Val  Leu Gln Phe Leu Ala  Ser Val Val
    1610                1615                1620
```

Ser Ser Glu Gln Leu Cys Asp Leu Ser Trp Pro Val Thr Glu Phe
1625 1630 1635

Ala Glu Ala Gly Gly Ser Arg Leu Leu Pro His Leu His Trp Asn
1640 1645 1650

Ala Pro Glu His Leu Ala Trp Leu Lys Gln Ala Val Leu Gly Phe
1655 1660 1665

Gln Leu Pro Gln Met Asp Leu Pro Pro Leu Gly Ala Pro Trp Leu
1670 1675 1680

Pro Val Cys Ser Met Val Val Gln Tyr Ala Ser Gln Ile Pro Ser
1685 1690 1695

Ser Arg Gln Thr Gln Pro Val Leu Gln Ser Gln Val Glu Asn Leu
1700 1705 1710

Leu His Arg Thr Tyr Cys Arg Trp Lys Ser Lys Ser Pro Ser Pro
1715 1720 1725

Val His Gly Ala Gly Pro Ser Val Met Glu Ile Pro Trp Asp Asp
1730 1735 1740

Leu Ile Ala Leu Cys Ile Asn His Lys Leu Arg Asp Trp Thr Pro
1745 1750 1755

Pro Arg Leu Pro Val Thr Ser Glu Ala Leu Ser Glu Asp Gly Gln
1760 1765 1770

Ile Cys Val Tyr Phe Phe Lys Asn Asp Leu Lys Lys Tyr Asp Val
1775 1780 1785

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

1790 1795 1800

Gln Leu Arg Glu Gly Arg Leu Ala Ile Lys Pro Phe His Pro Ser
1805 1810 1815

Ala Asn Asn Phe Pro Ile Pro Leu Leu His Met His Arg Asn Trp
1820 1825 1830

Lys Arg Ser Thr Glu Cys Ala Gln Glu Gly Arg Ile Pro Ser Thr
1835 1840 1845

Glu Asp Leu Met Arg Gly Ala Ser Ala Glu Glu Leu Leu Ala Gln
1850 1855 1860

Cys Leu Ser Ser Ser Leu Leu Leu Glu Lys Glu Glu Asn Lys Arg
1865 1870 1875

Phe Glu Asp Gln Leu Gln Gln Trp Leu Ser Glu Asp Ser Gly Ala
1880 1885 1890

Phe Thr Asp Leu Thr Ser Leu Pro Leu Tyr Leu Pro Gln Thr Leu
1895 1900 1905

Val Ser Leu Ser His Thr Ile Glu Pro Val Met Lys Thr Ser Val
1910 1915 1920

Thr Thr Ser Pro Gln Ser Asp Met Met Arg Glu Gln Leu Gln Leu
1925 1930 1935

Ser Glu Ala Thr Gly Thr Cys Leu Gly Glu Arg Leu Lys His Leu
1940 1945 1950

Glu Arg Leu Ile Arg Ser Ser Arg Glu Glu Glu Val Ala Ser Glu
1955 1960 1965

Leu His Leu Ser Ala Leu Leu Asp Met Val Asp Ile
1970 1975 1980

<210> 112

<211> 1669

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 112

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

Leu Leu His Glu Glu His Ser Arg Ala Ala Ala Lys Gly Gly Cys Ala
20 25 30

Gly Ser Gly Cys Gly Lys Cys Asp Cys His Gly Val Lys Gly Gln Lys
35 40 45

Gly Glu Arg Gly Leu Pro Gly Leu Gln Gly Val Ile Gly Phe Pro Gly
50 55 60

Met Gln Gly Pro Glu Gly Pro Gln Gly Pro Pro Gly Gln Lys Gly Asp
65 70 75 80

Thr Gly Glu Pro Gly Leu Pro Gly Thr Lys Gly Thr Arg Gly Pro Pro
85 90 95

Gly Ala Ser Gly Tyr Pro Gly Asn Pro Gly Leu Pro Gly Ile Pro Gly
100 105 110

Gln Asp Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Ile Pro Gly Cys Asn Gly Thr

115 120 125

Lys Gly Glu Arg Gly Pro Leu Gly Pro Pro Gly Leu Pro Gly Phe Ala
130 135 140

Gly Asn Pro Gly Pro Pro Gly Leu Pro Gly Met Lys Gly Asp Pro Gly
145 150 155 160

Glu Ile Leu Gly His Val Pro Gly Met Leu Leu Lys Gly Glu Arg Gly
165 170 175

Phe Pro Gly Ile Pro Gly Thr Pro Gly Pro Pro Gly Leu Pro Gly Leu
180 185 190

Gln Gly Pro Val Gly Pro Pro Gly Phe Thr Gly Pro Pro Gly Pro Pro
195 200 205

Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Glu Lys Gly Gln Met Gly Leu Ser Phe
210 215 220

Gln Gly Pro Lys Gly Asp Lys Gly Asp Gln Gly Val Ser Gly Pro Pro
225 230 235 240

Gly Val Pro Gly Gln Ala Gln Val Gln Glu Lys Gly Asp Phe Ala Thr
245 250 255

Lys Gly Glu Lys Gly Gln Lys Gly Glu Pro Gly Phe Gln Gly Met Pro
260 265 270

Gly Val Gly Glu Lys Gly Glu Pro Gly Lys Pro Gly Pro Arg Gly Lys
275 280 285

Pro Gly Lys Asp Gly Asp Lys Gly Glu Lys Gly Ser Pro Gly Phe Pro
290 295 300

Gly Glu Pro Gly Tyr Pro Gly Leu Ile Gly Arg Gln Gly Pro Gln Gly

305 310 315 320

Glu Lys Gly Glu Ala Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Ile Val Ile Gly
325 330 335

Thr Gly Pro Leu Gly Glu Lys Gly Glu Arg Gly Tyr Pro Gly Thr Pro
340 345 350

Gly Pro Arg Gly Glu Pro Gly Pro Lys Gly Phe Pro Gly Leu Pro Gly
355 360 365

Gln Pro Gly Pro Pro Gly Leu Pro Val Pro Gly Gln Ala Gly Ala Pro
370 375 380

Gly Phe Pro Gly Glu Arg Gly Glu Lys Gly Asp Arg Gly Phe Pro Gly
385 390 395 400

Thr Ser Leu Pro Gly Pro Ser Gly Arg Asp Gly Leu Pro Gly Pro Pro
405 410 415

Gly Ser Pro Gly Pro Pro Gly Gln Pro Gly Tyr Thr Asn Gly Ile Val
420 425 430

Glu Cys Gln Pro Gly Pro Pro Gly Asp Gln Gly Pro Pro Gly Ile Pro
435 440 445

Gly Gln Pro Gly Phe Ile Gly Glu Ile Gly Glu Lys Gly Gln Lys Gly
450 455 460

Glu Ser Cys Leu Ile Cys Asp Ile Asp Gly Tyr Arg Gly Pro Pro Gly
465 470 475 480

Pro Gln Gly Pro Pro Gly Glu Ile Gly Phe Pro Gly Gln Pro Gly Ala
485 490 495

Lys Gly Asp Arg Gly Leu Pro Gly Arg Asp Gly Val Ala Gly Val Pro
500 505 510

Gly Pro Gln Gly Thr Pro Gly Leu Ile Gly Gln Pro Gly Ala Lys Gly
515 520 525

Glu Pro Gly Glu Phe Tyr Phe Asp Leu Arg Leu Lys Gly Asp Lys Gly
530 535 540

Asp Pro Gly Phe Pro Gly Gln Pro Gly Met Pro Gly Arg Ala Gly Ser
545 550 555 560

Pro Gly Arg Asp Gly His Pro Gly Leu Pro Gly Pro Lys Gly Ser Pro
565 570 575

Gly Ser Val Gly Leu Lys Gly Glu Arg Gly Pro Pro Gly Gly Val Gly
580 585 590

Phe Pro Gly Ser Arg Gly Asp Thr Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Tyr
595 600 605

Gly Pro Ala Gly Pro Ile Gly Asp Lys Gly Gln Ala Gly Phe Pro Gly
610 615 620

Gly Pro Gly Ser Pro Gly Leu Pro Gly Pro Lys Gly Glu Pro Gly Lys
625 630 635 640

Ile Val Pro Leu Pro Gly Pro Pro Gly Ala Glu Gly Leu Pro Gly Ser
645 650 655

Pro Gly Phe Pro Gly Pro Gln Gly Asp Arg Gly Phe Pro Gly Thr Pro
660 665 670

Gly Arg Pro Gly Leu Pro Gly Glu Lys Gly Ala Val Gly Gln Pro Gly
675 680 685

Ile Gly Phe Pro Gly Pro Pro Gly Pro Lys Gly Val Asp Gly Leu Pro
690 695 700

Gly Asp Met Gly Pro Pro Gly Thr Pro Gly Arg Pro Gly Phe Asn Gly
705 710 715 720

Leu Pro Gly Asn Pro Gly Val Gln Gly Gln Lys Gly Glu Pro Gly Val
725 730 735

Gly Leu Pro Gly Leu Lys Gly Leu Pro Gly Leu Pro Gly Ile Pro Gly
740 745 750

Thr Pro Gly Glu Lys Gly Ser Ile Gly Val Pro Gly Val Pro Gly Glu
755 760 765

His Gly Ala Ile Gly Pro Pro Gly Leu Gln Gly Ile Arg Gly Glu Pro
770 775 780

Gly Pro Pro Gly Leu Pro Gly Ser Val Gly Ser Pro Gly Val Pro Gly
785 790 795 800

Ile Gly Pro Pro Gly Ala Arg Gly Pro Pro Gly Gly Gln Gly Pro Pro
805 810 815

Gly Leu Ser Gly Pro Pro Gly Ile Lys Gly Glu Lys Gly Phe Pro Gly
820 825 830

Phe Pro Gly Leu Asp Met Pro Gly Pro Lys Gly Asp Lys Gly Ala Gln
835 840 845

Gly Leu Pro Gly Ile Thr Gly Gln Ser Gly Leu Pro Gly Leu Pro Gly
850 855 860

Gln Gln Gly Ala Pro Gly Ile Pro Gly Phe Pro Gly Ser Lys Gly Glu
865 870 875 880

Met Gly Val Met Gly Thr Pro Gly Gln Pro Gly Ser Pro Gly Pro Val
885 890 895

Gly Ala Pro Gly Leu Pro Gly Glu Lys Gly Asp His Gly Phe Pro Gly
900 905 910

Ser Ser Gly Pro Arg Gly Asp Pro Gly Leu Lys Gly Asp Lys Gly Asp
915 920 925

Val Gly Leu Pro Gly Lys Pro Gly Ser Met Asp Lys Val Asp Met Gly
930 935 940

Ser Met Lys Gly Gln Lys Gly Asp Gln Gly Glu Lys Gly Gln Ile Gly
945 950 955 960

Pro Ile Gly Glu Lys Gly Ser Arg Gly Asp Pro Gly Thr Pro Gly Val
965 970 975

Pro Gly Lys Asp Gly Gln Ala Gly Gln Pro Gly Gln Pro Gly Pro Lys
980 985 990

Gly Asp Pro Gly Ile Ser Gly Thr Pro Gly Ala Pro Gly Leu Pro Gly
995 1000 1005

Pro Lys Gly Ser Val Gly Gly Met Gly Leu Pro Gly Thr Pro Gly
1010 1015 1020

Glu Lys Gly Val Pro Gly Ile Pro Gly Pro Gln Gly Ser Pro Gly
1025 1030 1035

Leu Pro Gly Asp Lys Gly Ala Lys Gly Glu Lys Gly Gln Ala Gly
1040 1045 1050

Pro Pro Gly Ile Gly Ile Pro Gly Leu Arg Gly Glu Lys Gly Asp
1055 1060 1065

Gln Gly Ile Ala Gly Phe Pro Gly Ser Pro Gly Glu Lys Gly Glu
1070 1075 1080

Lys Gly Ser Ile Gly Ile Pro Gly Met Pro Gly Ser Pro Gly Leu
1085 1090 1095

Lys Gly Ser Pro Gly Ser Val Gly Tyr Pro Gly Ser Pro Gly Leu
1100 1105 1110

Pro Gly Glu Lys Gly Asp Lys Gly Leu Pro Gly Leu Asp Gly Ile
1115 1120 1125

Pro Gly Val Lys Gly Glu Ala Gly Leu Pro Gly Thr Pro Gly Pro
1130 1135 1140

Thr Gly Pro Ala Gly Gln Lys Gly Glu Pro Gly Ser Asp Gly Ile
1145 1150 1155

Pro Gly Ser Ala Gly Glu Lys Gly Glu Pro Gly Leu Pro Gly Arg
1160 1165 1170

Gly Phe Pro Gly Phe Pro Gly Ala Lys Gly Asp Lys Gly Ser Lys
1175 1180 1185

Gly Glu Val Gly Phe Pro Gly Leu Ala Gly Ser Pro Gly Ile Pro
1190 1195 1200

Gly Ser Lys Gly Glu Gln Gly Phe Met Gly Pro Pro Gly Pro Gln
1205 1210 1215

Gly Gln Pro Gly Leu Pro Gly Ser Pro Gly His Ala Thr Glu Gly
1220 1225 1230

Pro Lys Gly Asp Arg Gly Pro Gln Gly Gln Pro Gly Leu Pro Gly
1235 1240 1245

Leu Pro Gly Pro Met Gly Pro Pro Gly Leu Pro Gly Ile Asp Gly

1250 1255 1260

Val Lys Gly Asp Lys Gly Asn Pro Gly Trp Pro Gly Ala Pro Gly
1265 1270 1275

Val Pro Gly Pro Lys Gly Asp Pro Gly Phe Gln Gly Met Pro Gly
1280 1285 1290

Ile Gly Gly Ser Pro Gly Ile Thr Gly Ser Lys Gly Asp Met Gly
1295 1300 1305

Pro Pro Gly Val Pro Gly Phe Gln Gly Pro Lys Gly Leu Pro Gly
1310 1315 1320

Leu Gln Gly Ile Lys Gly Asp Gln Gly Asp Gln Gly Val Pro Gly
1325 1330 1335

Ala Lys Gly Leu Pro Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Pro Tyr Asp
1340 1345 1350

Ile Ile Lys Gly Glu Pro Gly Leu Pro Gly Pro Glu Gly Pro Pro
1355 1360 1365

Gly Leu Lys Gly Leu Gln Gly Leu Pro Gly Pro Lys Gly Gln Gln
1370 1375 1380

Gly Val Thr Gly Leu Val Gly Ile Pro Gly Pro Pro Gly Ile Pro
1385 1390 1395

Gly Phe Asp Gly Ala Pro Gly Gln Lys Gly Glu Met Gly Pro Ala
1400 1405 1410

Gly Pro Thr Gly Pro Arg Gly Phe Pro Gly Pro Pro Gly Pro Asp
1415 1420 1425

```
Gly Leu  Pro Gly Ser Met Gly  Pro Pro Gly Thr Pro  Ser Val Asp
    1430                1435                1440

His Gly  Phe Leu Val Thr Arg  His Ser Gln Thr Ile  Asp Asp Pro
    1445                1450                1455

Gln Cys  Pro Ser Gly Thr Lys  Ile Leu Tyr His Gly  Tyr Ser Leu
    1460                1465                1470

Leu Tyr  Val Gln Gly Asn Glu  Arg Ala His Gly Gln  Asp Leu Gly
    1475                1480                1485

Thr Ala  Gly Ser Cys Leu Arg  Lys Phe Ser Thr Met  Pro Phe Leu
    1490                1495                1500

Phe Cys  Asn Ile Asn Asn Val  Cys Asn Phe Ala Ser  Arg Asn Asp
    1505                1510                1515

Tyr Ser  Tyr Trp Leu Ser Thr  Pro Glu Pro Met Pro  Met Ser Met
    1520                1525                1530

Ala Pro  Ile Thr Gly Glu Asn  Ile Arg Pro Phe Ile  Ser Arg Cys
    1535                1540                1545

Ala Val  Cys Glu Ala Pro Ala  Met Val Met Ala Val  His Ser Gln
    1550                1555                1560

Thr Ile  Gln Ile Pro Pro Cys  Pro Ser Gly Trp Ser  Ser Leu Trp
    1565                1570                1575

Ile Gly  Tyr Ser Phe Val Met  His Thr Ser Ala Gly  Ala Glu Gly
    1580                1585                1590

Ser Gly  Gln Ala Leu Ala Ser  Pro Gly Ser Cys Leu  Glu Glu Phe
    1595                1600                1605
```

Arg Ser Ala Pro Phe Ile Glu Cys His Gly Arg Gly Thr Cys Asn
1610 1615 1620

Tyr Tyr Ala Asn Ala Tyr Ser Phe Trp Leu Ala Thr Ile Glu Arg
1625 1630 1635

Ser Glu Met Phe Lys Lys Pro Thr Pro Ser Thr Leu Lys Ala Gly
1640 1645 1650

Glu Leu Arg Thr His Val Ser Arg Cys Gln Val Cys Met Arg Arg
1655 1660 1665

Thr

<210> 113

<211> 465

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 113

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

Glu Pro Leu Pro Ile Ala Asp Gly Asp Arg Arg Arg Lys Lys Lys Arg
20 25 30

Arg Gly Arg Ala Thr Asp Ser Leu Pro Gly Lys Phe Glu Asp Met Tyr
35 40 45

```
Lys Leu Thr Ser Glu Leu Leu Gly Glu Gly Ala Tyr Ala Lys Val Gln
    50                  55                  60

Gly Ala Val Ser Leu Gln Asn Gly Lys Glu Tyr Ala Val Lys Ile Ile
65                  70                  75                  80

Glu Lys Gln Ala Gly His Ser Arg Ser Arg Val Phe Arg Glu Val Glu
                85                  90                  95

Thr Leu Tyr Gln Cys Gln Gly Asn Lys Asn Ile Leu Glu Leu Ile Glu
            100                 105                 110

Phe Phe Glu Asp Asp Thr Arg Phe Tyr Leu Val Phe Glu Lys Leu Gln
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Ile Leu Ala His Ile Gln Lys Gln Lys His Phe Asn Glu
    130                 135                 140

Arg Glu Ala Ser Arg Val Val Arg Asp Val Ala Ala Ala Leu Asp Phe
145                 150                 155                 160

Leu His Thr Lys Asp Lys Val Ser Leu Cys His Leu Gly Trp Ser Ala
                165                 170                 175

Met Ala Pro Ser Gly Leu Thr Ala Ala Pro Thr Ser Leu Gly Ser Ser
            180                 185                 190

Asp Pro Pro Thr Ser Ala Ser Gln Val Ala Gly Thr Thr Gly Ile Ala
        195                 200                 205

His Arg Asp Leu Lys Pro Glu Asn Ile Leu Cys Glu Ser Pro Glu Lys
    210                 215                 220

Val Ser Pro Val Lys Ile Cys Asp Phe Asp Leu Gly Ser Gly Met Lys
225                 230                 235                 240

Leu Asn Asn Ser Cys Thr Pro Ile Thr Thr Pro Glu Leu Thr Thr Pro
```

245 250 255

Cys Gly Ser Ala Glu Tyr Met Ala Pro Glu Val Val Glu Val Phe Thr
260 265 270

Asp Gln Ala Thr Phe Tyr Asp Lys Arg Cys Asp Leu Trp Ser Leu Gly
275 280 285

Val Val Leu Tyr Ile Met Leu Ser Gly Tyr Pro Pro Phe Val Gly His
290 295 300

Cys Gly Ala Asp Cys Gly Trp Asp Arg Gly Glu Val Cys Arg Val Cys
305 310 315 320

Gln Asn Lys Leu Phe Glu Ser Ile Gln Glu Gly Lys Tyr Glu Phe Pro
325 330 335

Asp Lys Asp Trp Ala His Ile Ser Ser Glu Ala Lys Asp Leu Ile Ser
340 345 350

Lys Leu Leu Val Arg Asp Ala Lys Gln Arg Leu Ser Ala Ala Gln Val
355 360 365

Leu Gln His Pro Trp Val Gln Gly Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Pro
370 375 380

Thr Pro Gln Val Leu Gln Arg Asn Ser Ser Thr Met Asp Leu Thr Leu
385 390 395 400

Phe Ala Ala Glu Ala Ile Ala Leu Asn Arg Gln Leu Ser Gln His Glu
405 410 415

Glu Asn Glu Leu Ala Glu Glu Pro Glu Ala Leu Ala Asp Gly Leu Cys
420 425 430

Ser Met Lys Leu Ser Pro Pro Cys Lys Ser Arg Leu Ala Arg Arg Arg

435 440 445

Ala Leu Ala Gln Ala Gly Arg Gly Glu Asp Arg Ser Pro Pro Thr Ala
450 455 460

Leu
465

<210> 114

<211> 193

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 114

Met Ala Arg Ala Arg Gln Glu Gly Ser Ser Pro Glu Pro Val Glu Gly
1 5 10 15

Leu Ala Arg Asp Gly Pro Arg Pro Phe Pro Leu Gly Arg Leu Val Pro
20 25 30

Ser Ala Val Ser Cys Gly Leu Cys Glu Pro Gly Leu Ala Ala Ala Pro
35 40 45

Ala Ala Pro Thr Leu Leu Pro Ala Ala Tyr Leu Cys Ala Pro Thr Ala
50 55 60

Pro Pro Ala Val Thr Ala Ala Leu Gly Gly Ser Arg Trp Pro Gly Gly
65 70 75 80

Pro Arg Ser Arg Pro Arg Gly Pro Arg Pro Asp Gly Pro Gln Pro Ser
85 90 95

Leu Ser Leu Ala Glu Gln His Leu Glu Ser Pro Val Pro Ser Ala Pro
100 105 110

Gly Ala Leu Ala Gly Gly Pro Thr Gln Ala Ala Pro Gly Val Arg Gly
115 120 125

Glu Glu Glu Gln Trp Ala Arg Glu Ile Gly Ala Gln Leu Arg Arg Met
130 135 140

Ala Asp Asp Leu Asn Ala Gln Tyr Glu Arg Arg Arg Gln Glu Glu Gln
145 150 155 160

Gln Arg His Arg Pro Ser Pro Trp Arg Val Leu Tyr Asn Leu Ile Met
165 170 175

Gly Leu Leu Pro Leu Pro Arg Gly His Arg Ala Pro Glu Met Glu Pro
180 185 190

Asn

<210> 115

<211> 897

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 115

Met Glu Tyr Thr Lys Gln Leu Ile Leu Ser Cys Leu Leu Asn Ile Cys
1 5 10 15

Gln Lys Leu Ser Pro Asp Gly Gly Lys Ile Pro Lys Asp Ile Leu Asp

20 25 30

Glu Glu Lys Phe Asn Val Glu Leu Ile Val Gln Cys Ile Arg Leu Ser
35 40 45

Glu Met Pro Gln Thr His His His Ala Leu Leu Leu Leu Gly Thr Val
50 55 60

Ala Gly Ile Phe Pro Asp Lys Val Leu His Asn Ile Met Ser Ile Phe
65 70 75 80

Thr Phe Met Gly Ala Asn Val Met Arg Leu Asp Asp Thr Tyr Ser Phe
85 90 95

Gln Val Ile Asn Lys Thr Val Lys Met Val Ile Pro Ala Leu Ile Gln
100 105 110

Ser Asp Ser Gly Asp Ser Ile Glu Val Ser Arg Asn Val Glu Glu Ile
115 120 125

Val Val Lys Ile Ile Ser Val Phe Val Asp Ala Leu Pro His Val Pro
130 135 140

Glu His Arg Arg Leu Pro Ile Leu Val Gln Leu Val Asp Thr Leu Gly
145 150 155 160

Ala Glu Lys Phe Leu Trp Ile Leu Leu Ile Leu Leu Phe Glu Gln Tyr
165 170 175

Val Thr Lys Thr Val Leu Ala Ala Ala Tyr Gly Glu Lys Asp Ala Ile
180 185 190

Leu Glu Ala Asp Thr Glu Phe Trp Phe Ser Val Cys Cys Glu Phe Ser
195 200 205

Val Gln His Gln Ile Gln Ser Leu Met Asn Ile Leu Gln Tyr Leu Leu

```
    210                 215                 220

Lys Leu Pro Glu Glu Lys Glu Glu Thr Ile Pro Lys Ala Val Ser Phe
225                 230                 235                 240

Asn Lys Ser Glu Ser Gln Glu Glu Met Leu Gln Val Phe Asn Val Glu
                245                 250                 255

Thr His Thr Ser Lys Gln Leu Arg His Phe Lys Phe Leu Ser Val Ser
            260                 265                 270

Phe Met Ser Gln Leu Leu Ser Ser Asn Asp Phe Leu Lys Lys Val Val
        275                 280                 285

Glu Ser Gly Gly Pro Glu Ile Leu Lys Gly Leu Glu Glu Arg Leu Leu
    290                 295                 300

Glu Thr Val Leu Gly Tyr Ile Ser Ala Val Ala Gln Ser Met Glu Arg
305                 310                 315                 320

Asn Ala Asp Lys Leu Thr Val Lys Phe Trp Arg Ala Leu Leu Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Tyr Asp Leu Leu Asp Lys Val Asn Ala Leu Leu Pro Thr Glu Thr
            340                 345                 350

Phe Ile Pro Val Ile Arg Gly Leu Val Gly Asn Pro Leu Pro Ser Val
        355                 360                 365

Arg Arg Lys Ala Leu Asp Leu Leu Asn Asn Lys Leu Gln Gln Asn Ile
    370                 375                 380

Ser Trp Lys Lys Thr Ile Val Thr Arg Phe Leu Lys Leu Val Pro Asp
385                 390                 395                 400

Leu Leu Ala Ile Val Gln Arg Lys Lys Lys Glu Gly Glu Glu Glu Gln
                405                 410                 415
```

Ala Ile Asn Arg Gln Thr Ala Leu Tyr Thr Leu Lys Leu Leu Cys Lys
420 425 430

Asn Phe Gly Ala Glu Asn Pro Asp Pro Phe Val Pro Val Leu Ser Thr
435 440 445

Ala Val Lys Leu Ile Ala Pro Glu Arg Lys Glu Glu Lys Asn Val Leu
450 455 460

Gly Ser Ala Leu Leu Cys Ile Ala Glu Val Thr Ser Thr Leu Glu Ala
465 470 475 480

Leu Ala Ile Pro Gln Leu Pro Ser Leu Met Pro Ser Leu Leu Thr Thr
485 490 495

Met Lys Asn Thr Ser Glu Leu Val Ser Ser Glu Val Tyr Leu Leu Ser
500 505 510

Ala Leu Ala Ala Leu Gln Lys Val Val Glu Thr Leu Pro His Phe Ile
515 520 525

Ser Pro Tyr Leu Glu Gly Ile Leu Ser Gln Val Ile His Leu Glu Lys
530 535 540

Ile Thr Ser Glu Met Gly Ser Ala Ser Arg Ala Asn Ile Arg Leu Thr
545 550 555 560

Ser Leu Lys Lys Thr Leu Ala Thr Thr Leu Ala Pro Arg Val Leu Leu
565 570 575

Pro Ala Ile Lys Lys Thr Tyr Lys Gln Ile Glu Lys Asn Trp Lys Asn
580 585 590

His Met Gly Pro Phe Met Ser Ile Leu Gln Glu His Ile Gly Ala Met
595 600 605

Lys Lys Glu Glu Leu Thr Ser His Gln Ser Gln Leu Thr Ala Phe Phe
610 615 620

Leu Glu Ala Leu Asp Phe Arg Ala Gln His Ser Glu Asn Asp Leu Glu
625 630 635 640

Glu Val Gly Lys Thr Glu Asn Cys Ile Ile Asp Cys Leu Val Ala Met
645 650 655

Val Val Lys Leu Ser Glu Val Thr Phe Arg Pro Leu Phe Phe Lys Leu
660 665 670

Phe Asp Trp Ala Lys Thr Glu Asp Ala Pro Lys Asp Arg Leu Leu Thr
675 680 685

Phe Tyr Asn Leu Ala Asp Cys Ile Ala Glu Lys Leu Lys Gly Leu Phe
690 695 700

Thr Leu Phe Ala Gly His Leu Val Lys Pro Phe Ala Asp Thr Leu Asp
705 710 715 720

Gln Val Asn Ile Ser Lys Thr Asp Glu Ala Phe Phe Asp Ser Glu Asn
725 730 735

Asp Pro Glu Lys Cys Cys Leu Leu Leu Gln Phe Ile Leu Asn Cys Leu
740 745 750

Tyr Lys Ile Phe Leu Phe Asp Thr Gln His Phe Ile Ser Lys Glu Arg
755 760 765

Ala Gly Ala Leu Met Met Pro Leu Val Asp Gln Leu Val Asn Arg Leu
770 775 780

Gly Gly Glu Glu Lys Phe Gln Glu Arg Val Thr Lys His Leu Ile Pro
785 790 795 800

Cys Ile Ala Gln Phe Ser Val Ala Met Ala Asp Asp Ser Leu Trp Lys
805 810 815

Pro Leu Asn Tyr Gln Ile Leu Leu Lys Thr Arg Asp Ser Ser Pro Lys
820 825 830

Val Arg Phe Ala Ala Leu Ile Thr Val Leu Ala Leu Ala Glu Lys Leu
835 840 845

Lys Glu Asn Tyr Ile Val Leu Leu Pro Glu Ser Ile Pro Phe Leu Ala
850 855 860

Glu Leu Met Glu Asp Glu Cys Glu Glu Val Glu His Gln Cys Gln Lys
865 870 875 880

Thr Ile Gln Gln Leu Glu Thr Val Leu Gly Glu Pro Leu Gln Ser Tyr
885 890 895

Phe

<210> 116

<211> 201

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 116

Met Asp Leu Ser Leu Leu Trp Val Leu Leu Pro Leu Val Thr Met Ala
1 5 10 15

Trp Gly Gln Tyr Gly Asp Tyr Gly Tyr Pro Tyr Gln Gln Tyr His Asp

20 25 30

Tyr Ser Asp Asp Gly Trp Val Asn Leu Asn Arg Gln Gly Phe Ser Tyr
35 40 45

Gln Cys Pro Gln Gly Gln Val Ile Val Ala Val Arg Ser Ile Phe Ser
50 55 60

Lys Lys Glu Gly Ser Asp Arg Gln Trp Asn Tyr Ala Cys Met Pro Thr
65 70 75 80

Pro Gln Ser Leu Gly Glu Pro Thr Glu Cys Trp Trp Glu Glu Ile Asn
85 90 95

Arg Ala Gly Met Glu Trp Tyr Gln Thr Cys Ser Asn Asn Gly Leu Val
100 105 110

Ala Gly Phe Gln Ser Arg Tyr Phe Glu Ser Val Leu Asp Arg Glu Trp
115 120 125

Gln Phe Tyr Cys Cys Arg Tyr Ser Lys Arg Cys Pro Tyr Ser Cys Trp
130 135 140

Leu Thr Thr Glu Tyr Pro Gly His Tyr Gly Glu Glu Met Asp Met Ile
145 150 155 160

Ser Tyr Asn Tyr Asp Tyr Tyr Ile Arg Gly Ala Thr Thr Thr Phe Ser
165 170 175

Ala Val Glu Arg Asp Arg Gln Trp Lys Phe Ile Met Cys Arg Met Thr
180 185 190

Glu Tyr Asp Cys Glu Phe Ala Asn Val
195 200

<210> 117

<211> 265

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 117

Met Pro Met Arg His Arg Lys Lys Ala Ala Asp Lys Asn Leu Pro Cys
1 5 10 15

Arg Pro Leu Val Cys Ala Val Leu Asp Leu Met Val Glu Phe Ile Val
20 25 30

Thr His Met Met Lys Glu Phe Pro Met Asp Leu Tyr Ile Arg Cys Ile
35 40 45

Gln Val Val His Lys Leu Leu Cys Tyr Gln Lys Lys Cys Arg Val Arg
50 55 60

Leu His Tyr Thr Trp Arg Glu Leu Trp Ser Ala Leu Ile Asn Leu Leu
65 70 75 80

Lys Phe Leu Met Ser Asn Glu Thr Val Leu Leu Ala Lys His Asn Ile
85 90 95

Phe Thr Leu Ala Leu Met Ile Val Asn Leu Phe Asn Met Phe Ile Thr
100 105 110

Tyr Gly Asp Thr Phe Leu Pro Thr Pro Ser Ser Tyr Asp Glu Leu Tyr
115 120 125

Tyr Glu Ile Ile Arg Met His Gln Ser Phe Asp Asn Leu Tyr Ser Met

130 135 140

Val Leu Arg Leu Ser Thr Asn Ala Gly Gln Trp Lys Glu Ala Ala Ser
145 150 155 160

Lys Val Thr His Ala Leu Val Asn Ile Arg Ala Ile Ile Asn His Phe
165 170 175

Asn Pro Lys Ile Glu Ser Tyr Ala Ala Val Asn His Ile Ser Gln Leu
180 185 190

Ser Glu Glu Gln Val Leu Glu Val Val Arg Ala Asn Tyr Asp Thr Leu
195 200 205

Thr Leu Lys Leu Gln Asp Gly Leu Asp Gln Tyr Glu Arg Tyr Ser Glu
210 215 220

Gln His Lys Glu Ala Ala Phe Phe Lys Glu Leu Val Arg Ser Ile Ser
225 230 235 240

Thr Asn Val Arg Arg Asn Leu Val Phe His Thr Leu Ser Gln Glu Val
245 250 255

Leu Leu Lys Glu Phe Ser Thr Ile Ser
260 265

<210> 118

<211> 278

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 118

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

1 5 10 15

Asp Ile Lys Tyr Pro Leu Arg Leu Ile Asp Arg Glu Ile Ile Ser His
20 25 30

Asp Thr Arg Arg Phe Arg Phe Ala Leu Pro Ser Pro Gln His Ile Leu
35 40 45

Gly Leu Pro Val Gly Gln His Ile Tyr Leu Ser Ala Arg Ile Asp Gly
50 55 60

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

Gly Phe Val Asp Leu Val Ile Lys Val Tyr Phe Lys Asp Thr His Pro
85 90 95

Lys Phe Pro Ala Gly Gly Lys Met Ser Gln Tyr Leu Glu Ser Met Gln
100 105 110

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

Gln Gly Lys Gly Lys Phe Ala Ile Arg Pro Asp Lys Lys Ser Asn Pro
130 135 140

Ile Ile Arg Thr Val Lys Ser Val Gly Met Ile Ala Gly Gly Thr Gly
145 150 155 160

Ile Thr Pro Met Leu Gln Val Ile Arg Ala Ile Met Lys Asp Pro Asp
165 170 175

Asp His Thr Val Cys His Leu Leu Phe Ala Asn Gln Thr Glu Lys Asp
180 185 190

Ile Leu Leu Arg Pro Glu Leu Glu Glu Leu Arg Asn Lys His Ser Ala

195 200 205

Arg Phe Lys Leu Trp Tyr Thr Leu Asp Arg Ala Pro Glu Ala Trp Asp
210 215 220

Tyr Gly Gln Gly Phe Val Asn Glu Glu Met Ile Arg Asp His Leu Pro
225 230 235 240

Pro Pro Glu Glu Glu Pro Leu Val Leu Met Cys Gly Pro Pro Pro Met
245 250 255

Ile Gln Tyr Ala Cys Leu Pro Asn Leu Asp His Val Gly His Pro Thr
260 265 270

Glu Arg Cys Phe Val Phe
275

<210> 119

<211> 322

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 119

Met Glu Gly Ile Ser Asn Phe Lys Thr Pro Ser Lys Leu Ser Glu Lys
1 5 10 15

Lys Lys Ser Val Leu Cys Ser Thr Pro Thr Ile Asn Ile Pro Ala Ser
20 25 30

Pro Phe Met Gln Lys Leu Gly Phe Gly Thr Gly Val Asn Val Tyr Leu
35 40 45

Met Lys Arg Ser Pro Arg Gly Leu Ser His Ser Pro Trp Ala Val Lys
50 55 60

Lys Ile Asn Pro Ile Cys Asn Asp His Tyr Arg Ser Val Tyr Gln Lys
65 70 75 80

Arg Leu Met Asp Glu Ala Lys Ile Leu Lys Ser Leu His His Pro Asn
85 90 95

Ile Val Gly Tyr Arg Ala Phe Thr Glu Ala Asn Asp Gly Ser Leu Cys
100 105 110

Leu Ala Met Glu Tyr Gly Gly Glu Lys Ser Leu Asn Asp Leu Ile Glu
115 120 125

Glu Arg Tyr Lys Ala Ser Gln Asp Pro Phe Pro Ala Ala Ile Ile Leu
130 135 140

Lys Val Ala Leu Asn Met Ala Arg Gly Leu Lys Tyr Leu His Gln Glu
145 150 155 160

Lys Lys Leu Leu His Gly Asp Ile Lys Ser Ser Asn Val Val Ile Lys
165 170 175

Gly Asp Phe Glu Thr Ile Lys Ile Cys Asp Val Gly Val Ser Leu Pro
180 185 190

Leu Asp Glu Asn Met Thr Val Thr Asp Pro Glu Ala Cys Tyr Ile Gly
195 200 205

Thr Glu Pro Trp Lys Pro Lys Glu Ala Val Glu Glu Asn Gly Val Ile
210 215 220

Thr Asp Lys Ala Asp Ile Phe Ala Phe Gly Leu Thr Leu Trp Glu Met
225 230 235 240

Met Thr Leu Ser Ile Pro His Ile Asn Leu Ser Asn Asp Asp Asp Asp
245 250 255

Glu Asp Lys Thr Phe Asp Glu Ser Asp Phe Asp Asp Glu Ala Tyr Tyr
260 265 270

Ala Ala Leu Gly Thr Arg Pro Pro Ile Asn Met Glu Glu Leu Asp Glu
275 280 285

Ser Tyr Gln Lys Val Ile Glu Leu Phe Ser Val Cys Thr Asn Glu Asp
290 295 300

Pro Lys Asp Arg Pro Ser Ala Ala His Ile Val Glu Ala Leu Glu Thr
305 310 315 320

Asp Val

<210> 120

<211> 878

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 120

Met Ala Thr Ala Pro Ser Tyr Pro Ala Gly Leu Pro Gly Ser Pro Gly
1 5 10 15

Pro Gly Ser Pro Pro Pro Pro Gly Gly Leu Glu Leu Gln Ser Pro Pro
20 25 30

Pro Leu Leu Pro Gln Ile Pro Ala Pro Gly Ser Gly Val Ser Phe His

```
        35                  40                  45

Ile Gln Ile Gly Leu Thr Arg Glu Phe Val Leu Leu Pro Ala Ala Ser
    50                  55                  60

Glu Leu Ala His Val Lys Gln Leu Ala Cys Ser Ile Val Asp Gln Lys
65                  70                  75                  80

Phe Pro Glu Cys Gly Phe Tyr Gly Leu Tyr Asp Lys Ile Leu Leu Phe
                85                  90                  95

Lys His Asp Pro Thr Ser Ala Asn Leu Leu Gln Leu Val Arg Ser Ser
            100                 105                 110

Gly Asp Ile Gln Glu Gly Asp Leu Val Glu Val Val Leu Ser Ala Ser
        115                 120                 125

Ala Thr Phe Glu Asp Phe Gln Ile Arg Pro His Ala Leu Thr Val His
    130                 135                 140

Ser Tyr Arg Ala Pro Ala Phe Cys Asp His Cys Gly Glu Met Leu Phe
145                 150                 155                 160

Gly Leu Val Arg Gln Gly Leu Lys Cys Asp Gly Cys Gly Leu Asn Tyr
                165                 170                 175

His Lys Arg Cys Ala Phe Ser Ile Pro Asn Asn Cys Ser Gly Ala Arg
            180                 185                 190

Lys Arg Arg Leu Ser Ser Thr Ser Leu Ala Ser Gly His Ser Val Arg
        195                 200                 205

Leu Gly Thr Ser Glu Ser Leu Pro Cys Thr Ala Glu Glu Leu Ser Arg
    210                 215                 220

Ser Thr Thr Glu Leu Leu Pro Arg Arg Pro Pro Ser Ser Ser Ser Ser
```

225 230 235 240

Ser Ser Ala Ser Ser Tyr Thr Gly Arg Pro Ile Glu Leu Asp Lys Met
245 250 255

Leu Leu Ser Lys Val Lys Val Pro His Thr Phe Leu Ile His Ser Tyr
260 265 270

Thr Arg Pro Thr Val Cys Gln Ala Cys Lys Lys Leu Leu Lys Gly Leu
275 280 285

Phe Arg Gln Gly Leu Gln Cys Lys Asp Cys Lys Phe Asn Cys His Lys
290 295 300

Arg Cys Ala Thr Arg Val Pro Asn Asp Cys Leu Gly Glu Ala Leu Ile
305 310 315 320

Asn Gly Asp Val Pro Met Glu Glu Ala Thr Asp Phe Ser Glu Ala Asp
325 330 335

Lys Ser Ala Leu Met Asp Glu Ser Glu Asp Ser Gly Val Ile Pro Gly
340 345 350

Ser His Ser Glu Asn Ala Leu His Ala Ser Glu Glu Glu Glu Gly Glu
355 360 365

Gly Gly Lys Ala Gln Ser Ser Leu Gly Tyr Ile Pro Leu Met Arg Val
370 375 380

Val Gln Ser Val Arg His Thr Thr Arg Lys Ser Ser Thr Thr Leu Arg
385 390 395 400

Glu Gly Trp Val Val His Tyr Ser Asn Lys Asp Thr Leu Arg Lys Arg
405 410 415

His Tyr Trp Arg Leu Asp Cys Lys Cys Ile Thr Leu Phe Gln Asn Asn
420 425 430

Thr Thr Asn Arg Tyr Tyr Lys Glu Ile Pro Leu Ser Glu Ile Leu Thr
435 440 445

Val Glu Ser Ala Gln Asn Phe Ser Leu Val Pro Pro Gly Thr Asn Pro
450 455 460

His Cys Phe Glu Ile Val Thr Ala Asn Ala Thr Tyr Phe Val Gly Glu
465 470 475 480

Met Pro Gly Gly Thr Pro Gly Gly Pro Ser Gly Gln Gly Ala Glu Ala
485 490 495

Ala Arg Gly Trp Glu Thr Ala Ile Arg Gln Ala Leu Met Pro Val Ile
500 505 510

Leu Gln Asp Ala Pro Ser Ala Pro Gly His Ala Pro His Arg Gln Ala
515 520 525

Ser Leu Ser Ile Ser Val Ser Asn Ser Gln Ile Gln Glu Asn Val Asp
530 535 540

Ile Ala Thr Val Tyr Gln Ile Phe Pro Asp Glu Val Leu Gly Ser Gly
545 550 555 560

Gln Phe Gly Val Val Tyr Gly Gly Lys His Arg Lys Thr Gly Arg Asp
565 570 575

Val Ala Val Lys Val Ile Asp Lys Leu Arg Phe Pro Thr Lys Gln Glu
580 585 590

Ser Gln Leu Arg Asn Glu Val Ala Ile Leu Gln Ser Leu Arg His Pro
595 600 605

Gly Ile Val Asn Leu Glu Cys Met Phe Glu Thr Pro Glu Lys Val Phe
610 615 620

```
Val Val Met Glu Lys Leu His Gly Asp Met Leu Glu Met Ile Leu Ser
625                 630                 635                 640

Ser Glu Lys Gly Arg Leu Pro Glu Arg Leu Thr Lys Phe Leu Ile Thr
                645                 650                 655

Gln Ile Leu Val Ala Leu Arg His Leu His Phe Lys Asn Ile Val His
            660                 665                 670

Cys Asp Leu Lys Pro Glu Asn Val Leu Leu Ala Ser Ala Asp Pro Phe
        675                 680                 685

Pro Gln Val Lys Leu Cys Asp Phe Gly Phe Ala Arg Ile Ile Gly Glu
    690                 695                 700

Lys Ser Phe Arg Arg Ser Val Val Gly Thr Pro Ala Tyr Leu Ala Pro
705                 710                 715                 720

Glu Val Leu Leu Asn Gln Gly Tyr Asn Arg Ser Leu Asp Met Trp Ser
                725                 730                 735

Val Gly Val Ile Met Tyr Val Ser Leu Ser Gly Thr Phe Pro Phe Asn
            740                 745                 750

Glu Asp Glu Asp Ile Asn Asp Gln Ile Gln Asn Ala Ala Phe Met Tyr
        755                 760                 765

Pro Ala Ser Pro Trp Ser His Ile Ser Ala Gly Ala Ile Asp Leu Ile
    770                 775                 780

Asn Asn Leu Leu Gln Val Lys Met Arg Lys Arg Tyr Ser Val Asp Lys
785                 790                 795                 800

Ser Leu Ser His Pro Trp Leu Gln Glu Tyr Gln Thr Trp Leu Asp Leu
                805                 810                 815
```

Arg Glu Leu Glu Gly Lys Met Gly Glu Arg Tyr Ile Thr His Glu Ser
820 825 830

Asp Asp Ala Arg Trp Glu Gln Phe Ala Ala Glu His Pro Leu Pro Gly
835 840 845

Ser Gly Leu Pro Thr Asp Arg Asp Leu Gly Gly Ala Cys Pro Pro Gln
850 855 860

Asp His Asp Met Gln Gly Leu Ala Glu Arg Ile Ser Val Leu
865 870 875

<210> 121

<211> 400

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 121

Met Thr Ser Tyr Ser Tyr Arg Gln Ser Ser Ala Thr Ser Ser Phe Gly
1 5 10 15

Gly Leu Gly Gly Gly Ser Val Arg Phe Gly Pro Gly Val Ala Phe Arg
20 25 30

Ala Pro Ser Ile His Gly Gly Ser Gly Gly Arg Gly Val Ser Val Ser
35 40 45

Ser Ala Arg Phe Val Ser Ser Ser Ser Ser Gly Ala Tyr Gly Gly Gly
50 55 60

```
Tyr Gly Gly Val Leu Thr Ala Ser Asp Gly Leu Leu Ala Gly Asn Glu
65                  70                  75                  80

Lys Leu Thr Met Gln Asn Leu Asn Asp Arg Leu Ala Ser Tyr Leu Asp
                85                  90                  95

Lys Val Arg Ala Leu Glu Ala Ala Asn Gly Glu Leu Glu Val Lys Ile
            100                 105                 110

Arg Asp Trp Tyr Gln Lys Gln Gly Pro Gly Pro Ser Arg Asp Tyr Ser
        115                 120                 125

His Tyr Tyr Thr Thr Ile Gln Asp Leu Arg Asp Lys Ile Leu Gly Ala
    130                 135                 140

Thr Ile Glu Asn Ser Arg Ile Val Leu Gln Ile Asp Asn Ala Arg Leu
145                 150                 155                 160

Ala Ala Asp Asp Phe Arg Thr Lys Phe Glu Thr Glu Gln Ala Leu Arg
                165                 170                 175

Met Ser Val Glu Ala Asp Ile Asn Gly Leu Arg Arg Val Leu Asp Glu
            180                 185                 190

Leu Thr Leu Ala Arg Thr Asp Leu Glu Met Gln Ile Glu Gly Leu Lys
        195                 200                 205

Glu Glu Leu Ala Tyr Leu Lys Lys Asn His Glu Glu Glu Ile Ser Thr
    210                 215                 220

Leu Arg Gly Gln Val Gly Gly Gln Val Ser Val Glu Val Asp Ser Ala
225                 230                 235                 240

Pro Gly Thr Asp Leu Ala Lys Ile Leu Ser Asp Met Arg Ser Gln Tyr
                245                 250                 255

Glu Val Met Ala Glu Gln Asn Arg Lys Asp Ala Glu Ala Trp Phe Thr
```

260 265 270

Ser Arg Thr Glu Glu Leu Asn Arg Glu Val Ala Gly His Thr Glu Gln
275 280 285

Leu Gln Met Ser Arg Ser Glu Val Thr Asp Leu Arg Arg Thr Leu Gln
290 295 300

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

Glu Asp Thr Leu Ala Glu Thr Glu Ala Arg Phe Gly Ala Gln Leu Ala
325 330 335

His Ile Gln Ala Leu Ile Ser Gly Ile Glu Ala Gln Leu Gly Asp Val
340 345 350

Arg Ala Asp Ser Glu Arg Gln Asn Gln Glu Tyr Gln Arg Leu Met Asp
355 360 365

Ile Lys Ser Arg Leu Glu Gln Glu Ile Ala Thr Tyr Arg Ser Leu Leu
370 375 380

Glu Gly Gln Glu Asp His Tyr Asn Asn Leu Ser Ala Ser Lys Val Leu
385 390 395 400

<210> 122

<211> 520

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 122

```
Met Arg Ser Pro Glu Gly Tyr Leu Arg Gly Asn Met Ser Glu Asn Glu
1               5                  10                  15

Glu Glu Glu Ile Ser Gln Gln Glu Gly Ser Gly Asp Tyr Glu Val Glu
            20                  25                  30

Glu Ile Pro Phe Gly Leu Glu Pro Gln Ser Pro Gly Phe Glu Pro Gln
        35                  40                  45

Ser Pro Glu Phe Glu Pro Gln Ser Pro Arg Phe Glu Pro Glu Ser Pro
    50                  55                  60

Gly Phe Glu Ser Arg Ser Pro Gly Leu Val Pro Pro Ser Pro Glu Phe
65                  70                  75                  80

Ala Pro Arg Ser Pro Glu Ser Asp Ser Gln Ser Pro Glu Phe Glu Ser
                85                  90                  95

Gln Ser Pro Arg Tyr Glu Pro Gln Ser Pro Gly Tyr Glu Pro Arg Ser
            100                 105                 110

Pro Gly Tyr Glu Pro Arg Ser Pro Gly Tyr Glu Ser Glu Ser Ser Arg
        115                 120                 125

Tyr Glu Ser Gln Asn Thr Glu Leu Lys Thr Gln Ser Pro Glu Phe Glu
    130                 135                 140

Ala Gln Ser Ser Lys Phe Gln Glu Gly Ala Glu Met Leu Leu Asn Pro
145                 150                 155                 160

Asp Glu Lys Ser Pro Leu Asn Ile Ser Val Gly Val His Pro Leu Asp
                165                 170                 175

Ser Phe Thr Gln Gly Phe Gly Glu Gln Pro Thr Gly Asp Leu Pro Ile
            180                 185                 190
```

Gly Pro Pro Phe Glu Met Pro Thr Gly Ala Leu Leu Ser Thr Pro Gln
195 200 205

Phe Glu Met Leu Gln Asn Pro Leu Gly Leu Thr Gly Ala Leu Arg Gly
210 215 220

Pro Gly Arg Arg Gly Gly Arg Ala Arg Gly Gly Gln Gly Pro Arg Pro
225 230 235 240

Asn Ile Cys Gly Ile Cys Gly Lys Ser Phe Gly Arg Gly Ser Thr Leu
245 250 255

Ile Gln His Gln Arg Ile His Thr Gly Glu Lys Pro Tyr Lys Cys Glu
260 265 270

Val Cys Ser Lys Ala Phe Ser Gln Ser Ser Asp Leu Ile Lys His Gln
275 280 285

Arg Thr His Thr Gly Glu Arg Pro Tyr Lys Cys Pro Arg Cys Gly Lys
290 295 300

Ala Phe Ala Asp Ser Ser Tyr Leu Leu Arg His Gln Arg Thr His Ser
305 310 315 320

Gly Gln Lys Pro Tyr Lys Cys Pro His Cys Gly Lys Ala Phe Gly Asp
325 330 335

Ser Ser Tyr Leu Leu Arg His Gln Arg Thr His Ser His Glu Arg Pro
340 345 350

Tyr Ser Cys Thr Glu Cys Gly Lys Cys Tyr Ser Gln Asn Ser Ser Leu
355 360 365

Arg Ser His Gln Arg Val His Thr Gly Gln Arg Pro Phe Ser Cys Gly
370 375 380

Ile Cys Gly Lys Ser Phe Ser Gln Arg Ser Ala Leu Ile Pro His Ala

385 390 395 400

Arg Ser His Ala Arg Glu Lys Pro Phe Lys Cys Pro Glu Cys Gly Lys
405 410 415

Arg Phe Gly Gln Ser Ser Val Leu Ala Ile His Ala Arg Thr His Leu
420 425 430

Pro Gly Arg Thr Tyr Ser Cys Pro Asp Cys Gly Lys Thr Phe Asn Arg
435 440 445

Ser Ser Thr Leu Ile Gln His Gln Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro
450 455 460

Tyr Arg Cys Ala Val Cys Gly Lys Gly Phe Cys Arg Ser Ser Thr Leu
465 470 475 480

Leu Gln His His Arg Val His Ser Gly Glu Arg Pro Tyr Lys Cys Asp
485 490 495

Asp Cys Gly Lys Ala Phe Ser Gln Ser Ser Asp Leu Ile Arg His Gln
500 505 510

Arg Thr His Ala Ala Gly Arg Arg
515 520

<210> 123

<211> 383

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 123

Met Glu Arg Arg Ala Arg Ser Ser Ser Arg Glu Ser Arg Gly Arg Gly

1 5 10 15

Gly Arg Thr Pro His Lys Glu Asn Lys Arg Ala Lys Ala Glu Arg Ser
20 25 30

Gly Gly Gly Arg Gly Arg Gln Glu Ala Gly Pro Glu Pro Ser Gly Ser
35 40 45

Gly Arg Ala Gly Thr Pro Gly Glu Pro Arg Ala Pro Ala Ala Thr Val
50 55 60

Val Asp Val Asp Glu Val Arg Gly Ser Gly Glu Glu Gly Thr Glu Val
65 70 75 80

Val Ala Leu Leu Glu Ser Glu Arg Pro Glu Glu Gly Thr Lys Ser Ser
85 90 95

Gly Leu Gly Ala Cys Glu Trp Leu Leu Val Leu Ile Ser Leu Leu Phe
100 105 110

Ile Ile Met Thr Phe Pro Phe Ser Ile Trp Phe Cys Val Lys Val Val
115 120 125

Gln Glu Tyr Glu Arg Val Ile Ile Phe Arg Leu Gly His Leu Leu Pro
130 135 140

Gly Arg Ala Lys Gly Pro Gly Leu Phe Phe Phe Leu Pro Cys Leu Asp
145 150 155 160

Thr Tyr His Lys Val Asp Leu Arg Leu Gln Thr Leu Glu Ile Pro Phe
165 170 175

His Glu Ile Val Thr Lys Asp Met Phe Ile Met Glu Ile Asp Ala Ile
180 185 190

Cys Tyr Tyr Arg Met Glu Asn Ala Ser Leu Leu Leu Ser Ser Leu Ala

195 200 205

His Val Ser Lys Ala Val Gln Phe Leu Val Gln Thr Thr Met Lys Arg
210 215 220

Leu Leu Ala His Arg Ser Leu Thr Glu Ile Leu Leu Glu Arg Lys Ser
225 230 235 240

Ile Ala Gln Asp Ala Lys Val Ala Leu Asp Ser Val Thr Cys Ile Trp
245 250 255

Gly Ile Lys Val Glu Arg Ile Glu Ile Lys Asp Val Arg Leu Pro Ala
260 265 270

Gly Leu Gln His Ser Leu Ala Val Glu Ala Glu Ala Gln Arg Gln Ala
275 280 285

Lys Val Arg Met Ile Ala Ala Glu Ala Glu Lys Ala Ala Ser Glu Ser
290 295 300

Leu Arg Met Ala Ala Glu Ile Leu Ser Gly Thr Pro Ala Ala Val Gln
305 310 315 320

Leu Arg Tyr Leu His Thr Leu Gln Ser Leu Ser Thr Glu Lys Pro Ser
325 330 335

Thr Val Val Leu Pro Leu Pro Phe Asp Leu Leu Asn Cys Leu Ser Ser
340 345 350

Pro Ser Asn Arg Thr Gln Gly Ser Leu Pro Phe Pro Ser Pro Ser Lys
355 360 365

Pro Val Glu Pro Leu Asn Pro Lys Lys Lys Asp Ser Pro Met Leu
370 375 380

<210> 124

<211> 128

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 124

```
Met Thr Ser Leu Phe Ala Gln Glu Ile Arg Leu Ser Lys Arg His Glu
1               5                  10                  15

Glu Ile Val Ser Gln Arg Leu Met Leu Leu Gln Gln Met Glu Asn Lys
            20                  25                  30

Leu Gly Asp Gln His Thr Glu Lys Ala Ser Gln Leu Gln Thr Val Glu
        35                  40                  45

Thr Ala Phe Lys Arg Asn Leu Ser Leu Leu Lys Asp Ile Glu Ala Ala
    50                  55                  60

Glu Lys Ser Leu Gln Thr Arg Ile His Pro Leu Pro Arg Pro Glu Val
65                  70                  75                  80

Val Ser Leu Glu Thr Arg Tyr Trp Ala Ser Val Glu Glu Tyr Ile Pro
                85                  90                  95

Lys Trp Glu Gln Phe Leu Leu Gly Arg Ala Pro Tyr Pro Phe Ala Val
            100                 105                 110

Glu Asn Gln Asn Glu Ala Glu Asn Thr Ile Gln Asn Glu Ala Gln Arg
        115                 120                 125
```

<210> 125

<211> 363

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 125

Met Lys Gly Asn Ser Thr Leu Ala Thr Thr Ser Lys Asn Ile Thr Ser
1 5 10 15

Gly Leu His Phe Gly Leu Val Asn Ile Ser Gly Asn Asn Glu Ser Thr
20 25 30

Leu Asn Cys Ser Gln Lys Pro Ser Asp Lys His Leu Asp Ala Ile Pro
35 40 45

Ile Leu Tyr Tyr Ile Ile Phe Val Ile Gly Phe Leu Val Asn Ile Val
50 55 60

Val Val Thr Leu Phe Cys Cys Gln Lys Gly Pro Lys Lys Val Ser Ser
65 70 75 80

Ile Tyr Ile Phe Asn Leu Ala Val Ala Asp Leu Leu Leu Leu Ala Thr
85 90 95

Leu Pro Leu Trp Ala Thr Tyr Tyr Ser Tyr Arg Tyr Asp Trp Leu Phe
100 105 110

Gly Pro Val Met Cys Lys Val Phe Gly Ser Phe Leu Thr Leu Asn Met
115 120 125

Phe Ala Ser Ile Phe Phe Ile Thr Cys Met Ser Val Asp Arg Tyr Gln
130 135 140

```
Ser Val Ile Tyr Pro Phe Leu Ser Gln Arg Arg Asn Pro Trp Gln Ala
145                 150                 155                 160

Ser Tyr Ile Val Pro Leu Val Trp Cys Met Ala Cys Leu Ser Ser Leu
                165                 170                 175

Pro Thr Phe Tyr Phe Arg Asp Val Arg Thr Ile Glu Tyr Leu Gly Val
            180                 185                 190

Asn Ala Cys Ile Met Ala Phe Pro Pro Glu Lys Tyr Ala Gln Trp Ser
        195                 200                 205

Ala Gly Ile Ala Leu Met Lys Asn Ile Leu Gly Phe Ile Ile Pro Leu
    210                 215                 220

Ile Phe Ile Ala Thr Cys Tyr Phe Gly Ile Arg Lys His Leu Leu Lys
225                 230                 235                 240

Thr Asn Ser Tyr Gly Lys Asn Arg Ile Thr Arg Asp Gln Val Leu Lys
                245                 250                 255

Met Ala Ala Ala Val Val Leu Ala Phe Ile Ile Cys Trp Leu Pro Phe
            260                 265                 270

His Val Leu Thr Phe Leu Asp Ala Leu Ala Trp Met Gly Val Ile Asn
        275                 280                 285

Ser Cys Glu Val Ile Ala Val Ile Asp Leu Ala Leu Pro Phe Ala Ile
    290                 295                 300

Leu Leu Gly Phe Thr Asn Ser Cys Val Asn Pro Phe Leu Tyr Cys Phe
305                 310                 315                 320

Val Gly Asn Arg Phe Gln Gln Lys Leu Arg Ser Val Phe Arg Val Pro
                325                 330                 335

Ile Thr Trp Leu Gln Gly Lys Arg Glu Ser Met Ser Cys Arg Lys Ser
```

340 345 350

Ser Ser Leu Arg Glu Met Glu Thr Phe Val Ser
355 360

<210> 126

<211> 366

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 126

Met Asp Phe Leu Asn Ser Ser Asp Gln Asn Leu Thr Ser Glu Glu Leu
1 5 10 15

Leu Asn Arg Met Pro Ser Lys Ile Leu Val Ser Leu Thr Leu Ser Gly
20 25 30

Leu Ala Leu Met Thr Thr Thr Ile Asn Ser Leu Val Ile Ala Ala Ile
35 40 45

Ile Val Thr Arg Lys Leu His His Pro Ala Asn Tyr Leu Ile Cys Ser
50 55 60

Leu Ala Val Thr Asp Phe Leu Val Ala Val Leu Val Met Pro Phe Ser
65 70 75 80

Ile Val Tyr Ile Val Arg Glu Ser Trp Ile Met Gly Gln Val Val Cys
85 90 95

Asp Ile Trp Leu Ser Val Asp Ile Thr Cys Cys Thr Cys Ser Ile Leu
100 105 110

```
His Leu Ser Ala Ile Ala Leu Asp Arg Tyr Arg Ala Ile Thr Asp Ala
        115                 120                 125

Val Glu Tyr Ala Arg Lys Arg Thr Pro Lys His Ala Gly Ile Met Ile
    130                 135                 140

Thr Ile Val Trp Ile Ile Ser Val Phe Ile Ser Met Pro Pro Leu Phe
145                 150                 155                 160

Trp Arg His Gln Gly Thr Ser Arg Asp Asp Glu Cys Ile Ile Lys His
                165                 170                 175

Asp His Ile Val Ser Thr Ile Tyr Ser Thr Phe Gly Ala Phe Tyr Ile
            180                 185                 190

Pro Leu Ala Leu Ile Leu Ile Leu Tyr Tyr Lys Ile Tyr Arg Ala Ala
        195                 200                 205

Lys Thr Leu Tyr His Lys Arg Gln Ala Ser Arg Ile Ala Lys Glu Glu
    210                 215                 220

Val Asn Gly Gln Val Leu Leu Glu Ser Gly Glu Lys Ser Thr Lys Ser
225                 230                 235                 240

Val Ser Thr Ser Tyr Val Leu Glu Lys Ser Leu Ser Asp Pro Ser Thr
                245                 250                 255

Asp Phe Asp Lys Ile His Ser Thr Val Arg Ser Leu Arg Ser Glu Phe
            260                 265                 270

Lys His Glu Lys Ser Trp Arg Arg Gln Lys Ile Ser Gly Thr Arg Glu
        275                 280                 285

Arg Lys Ala Ala Thr Thr Leu Gly Leu Ile Leu Gly Ala Phe Val Ile
    290                 295                 300
```

```
Cys Trp Leu Pro Phe Phe Val Lys Glu Leu Val Val Asn Val Cys Asp
305                 310                 315                 320

Lys Cys Lys Ile Ser Glu Glu Met Ser Asn Phe Leu Ala Trp Leu Gly
                325                 330                 335

Tyr Leu Asn Ser Leu Ile Asn Pro Leu Ile Tyr Thr Ile Phe Asn Glu
            340                 345                 350

Asp Phe Lys Lys Ala Phe Gln Lys Leu Val Arg Cys Arg Cys
        355                 360                 365
```

<210> 127

<211> 747

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 127

```
Met Ser Lys Leu Lys Ser Ser Glu Ser Val Arg Val Val Val Arg Cys
1               5                   10                  15

Arg Pro Met Asn Gly Lys Glu Lys Ala Ala Ser Tyr Asp Lys Val Val
            20                  25                  30

Asp Val Asp Val Lys Leu Gly Gln Val Ser Val Lys Asn Pro Lys Gly
        35                  40                  45

Thr Ala His Glu Met Pro Lys Thr Phe Thr Phe Asp Ala Val Tyr Asp
    50                  55                  60
```

```
Trp Asn Ala Lys Gln Phe Glu Leu Tyr Asp Glu Thr Phe Arg Pro Leu
65                  70                  75                  80

Val Asp Ser Val Leu Gln Gly Phe Asn Gly Thr Ile Phe Ala Tyr Gly
                85                  90                  95

Gln Thr Gly Thr Gly Lys Thr Tyr Thr Met Glu Gly Ile Arg Gly Asp
            100                 105                 110

Pro Glu Lys Arg Gly Val Ile Pro Asn Ser Phe Asp His Ile Phe Thr
        115                 120                 125

His Ile Ser Arg Ser Gln Asn Gln Gln Tyr Leu Val Arg Ala Ser Tyr
    130                 135                 140

Leu Glu Ile Tyr Gln Glu Glu Ile Arg Asp Leu Leu Ser Lys Asp Gln
145                 150                 155                 160

Thr Lys Arg Leu Glu Leu Lys Glu Arg Pro Asp Thr Gly Val Tyr Val
                165                 170                 175

Lys Asp Leu Ser Ser Phe Val Thr Lys Ser Val Lys Glu Ile Glu His
            180                 185                 190

Val Met Asn Val Gly Asn Gln Asn Arg Ser Val Gly Ala Thr Asn Met
        195                 200                 205

Asn Glu His Ser Ser Arg Ser His Ala Ile Phe Val Ile Thr Ile Glu
    210                 215                 220

Cys Ser Glu Val Gly Leu Asp Gly Glu Asn His Ile Arg Val Gly Lys
225                 230                 235                 240

Leu Asn Leu Val Asp Leu Ala Gly Ser Glu Arg Gln Ala Lys Thr Gly
                245                 250                 255

Ala Gln Gly Glu Arg Leu Lys Glu Ala Thr Lys Ile Asn Leu Ser Leu
```

260 265 270

Ser Ala Leu Gly Asn Val Ile Ser Ala Leu Val Asp Gly Lys Ser Thr
275 280 285

His Ile Pro Tyr Arg Asp Ser Lys Leu Thr Arg Leu Leu Gln Asp Ser
290 295 300

Leu Gly Gly Asn Ala Lys Thr Val Met Val Ala Asn Val Gly Pro Ala
305 310 315 320

Ser Tyr Asn Val Glu Glu Thr Leu Thr Thr Leu Arg Tyr Ala Asn Arg
325 330 335

Ala Lys Asn Ile Lys Asn Lys Pro Arg Val Asn Glu Asp Pro Lys Asp
340 345 350

Ala Leu Leu Arg Glu Phe Gln Glu Glu Ile Ala Arg Leu Lys Ala Gln
355 360 365

Leu Glu Lys Arg Ser Ile Gly Arg Arg Lys Arg Arg Glu Lys Arg Arg
370 375 380

Glu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu Glu Glu Glu Glu Glu Gly
385 390 395 400

Glu Glu Gly Glu Glu Glu Gly Asp Asp Lys Asp Asp Tyr Trp Arg Glu
405 410 415

Gln Gln Glu Lys Leu Glu Ile Glu Lys Arg Ala Ile Val Glu Asp His
420 425 430

Ser Leu Val Ala Glu Glu Lys Met Arg Leu Leu Lys Glu Lys Glu Lys
435 440 445

Lys Met Glu Asp Leu Arg Arg Glu Lys Asp Ala Ala Glu Met Leu Gly

```
    450                 455                 460

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

Ile Val Asp His Thr Asn Glu Gln Gln Lys Ile Leu Glu Gln Lys Arg
                485                 490                 495

Gln Glu Ile Ala Glu Gln Lys Arg Arg Glu Arg Glu Ile Gln Gln Gln
            500                 505                 510

Met Glu Ser Arg Asp Glu Glu Thr Leu Glu Leu Lys Glu Thr Tyr Ser
        515                 520                 525

Ser Leu Gln Gln Glu Val Asp Ile Lys Thr Lys Lys Leu Lys Lys Leu
    530                 535                 540

Phe Ser Lys Leu Gln Ala Val Lys Ala Glu Ile His Asp Leu Gln Glu
545                 550                 555                 560

Glu His Ile Lys Glu Arg Gln Glu Leu Glu Gln Thr Gln Asn Glu Leu
                565                 570                 575

Thr Arg Glu Leu Lys Leu Lys His Leu Ile Ile Glu Asn Phe Ile Pro
            580                 585                 590

Leu Glu Glu Lys Ser Lys Ile Met Asn Arg Ala Phe Phe Asp Glu Glu
        595                 600                 605

Glu Asp His Trp Lys Leu His Pro Ile Thr Arg Leu Glu Asn Gln Gln
    610                 615                 620

Met Met Lys Arg Pro Val Ser Ala Val Gly Tyr Lys Arg Pro Leu Ser
625                 630                 635                 640

Gln His Ala Arg Met Ser Met Met Ile Arg Pro Glu Ala Arg Tyr Arg
                645                 650                 655
```

Ala Glu Asn Ile Val Leu Leu Glu Leu Asp Met Pro Ser Arg Thr Thr
660 665 670

Arg Asp Tyr Glu Gly Pro Ala Ile Ala Pro Lys Val Gln Ala Ala Leu
675 680 685

Asp Ala Ala Leu Gln Asp Glu Asp Glu Ile Gln Val Asp Ala Ser Ser
690 695 700

Phe Glu Ser Thr Ala Asn Lys Lys Ser Lys Ala Arg Pro Lys Ser Gly
705 710 715 720

Arg Lys Ser Gly Ser Ser Ser Ser Ser Ser Gly Thr Pro Ala Ser Gln
725 730 735

Leu Tyr Pro Gln Ser Arg Gly Leu Val Pro Lys
740 745

<210> 128

<211> 172

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 128

Met Lys Ala Thr Ile Ile Leu Leu Leu Leu Ala Gln Val Ser Trp Ala
1 5 10 15

Gly Pro Phe Gln Gln Arg Gly Leu Phe Asp Phe Met Leu Glu Asp Glu
20 25 30

```
Ala Ser Gly Ile Gly Pro Glu Val Pro Asp Asp Arg Asp Phe Glu Pro
        35                  40                  45

Ser Leu Gly Pro Val Cys Pro Phe Arg Cys Gln Cys His Leu Arg Val
    50                  55                  60

Val Gln Cys Ser Asp Leu Gly Leu Asp Lys Val Pro Lys Asp Leu Pro
65                  70                  75                  80

Pro Asp Thr Thr Leu Leu Asp Leu Gln Asn Asn Lys Ile Thr Glu Ile
                85                  90                  95

Lys Asp Gly Asp Phe Lys Asn Leu Lys Asn Leu His Val Val Tyr Leu
            100                 105                 110

His Asn Asn Asn Ile Ser Val Val Gly Ser Ser Asp Phe Cys Pro Pro
        115                 120                 125

Gly His Asn Thr Lys Lys Ala Ser Tyr Ser Gly Val Ser Leu Phe Ser
    130                 135                 140

Asn Pro Val Gln Tyr Trp Glu Ile Gln Pro Ser Thr Phe Arg Cys Val
145                 150                 155                 160

Tyr Val Arg Ser Ala Ile Gln Leu Gly Asn Tyr Lys
                165                 170
```

<210> 129

<211> 268

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 129

Met Glu Asp Phe Leu Leu Ser Asn Gly Tyr Gln Leu Gly Lys Thr Ile
1 5 10 15

Gly Glu Gly Thr Tyr Ser Lys Val Lys Glu Ala Phe Ser Lys Lys His
20 25 30

Gln Arg Lys Val Ala Ile Lys Val Ile Asp Lys Met Gly Gly Pro Glu
35 40 45

Glu Phe Ile Gln Arg Phe Leu Pro Arg Glu Leu Gln Ile Val Arg Thr
50 55 60

Leu Asp His Lys Asn Ile Ile Gln Val Tyr Glu Met Leu Glu Ser Ala
65 70 75 80

Asp Gly Lys Ile Cys Leu Val Met Glu Leu Ala Glu Gly Gly Asp Val
85 90 95

Phe Asp Cys Val Leu Asn Gly Gly Pro Leu Pro Glu Ser Arg Ala Lys
100 105 110

Ala Leu Phe Arg Gln Met Val Glu Ala Ile Arg Tyr Cys His Gly Cys
115 120 125

Gly Val Ala His Arg Asp Leu Lys Cys Glu Asn Ala Leu Leu Gln Gly
130 135 140

Phe Asn Leu Lys Leu Thr Asp Phe Gly Phe Ala Lys Val Leu Pro Lys
145 150 155 160

Ser His Arg Glu Leu Ser Gln Thr Phe Cys Gly Ser Thr Ala Tyr Ala
165 170 175

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

180 185 190

Val Trp Ser Met Gly Val Val Leu Tyr Val Met Leu Cys Ala Ser Leu
195 200 205

Pro Phe Asp Asp Thr Asp Ile Pro Lys Met Leu Trp Gln Gln Gln Lys
210 215 220

Gly Val Ser Phe Pro Thr His Leu Ser Ile Ser Ala Asp Cys Gln Asp
225 230 235 240

Leu Leu Lys Arg Leu Leu Glu Pro Asp Met Ile Leu Arg Pro Ser Ile
245 250 255

Glu Glu Val Ser Trp His Pro Trp Leu Ala Ser Thr
260 265

<210> 130

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 130

Met Arg Arg Ser Leu Arg Ala Gly Lys Arg Arg Gln Thr Ala Gly Arg
1 5 10 15

Lys Ser Lys Ser Pro Pro Lys Val Pro Ile Val Ile Gln Asp Asp Ser
20 25 30

Leu Pro Ala Gly Pro Pro Pro Gln Ile Arg Ile Leu Lys Arg Pro Thr
35 40 45

Ser Asn Gly Val Val Ser Ser Pro Asn Ser Thr Ser Arg Pro Thr Leu
50 55 60

Pro Val Lys Ser Leu Ala Gln Arg Glu Ala Glu Tyr Ala Glu Ala Arg
65 70 75 80

Lys Arg Ile Leu Gly Ser Ala Ser Pro Glu Glu Glu Gln Glu Lys Pro
85 90 95

Ile Leu Asp Arg Pro Thr Arg Ile Ser Gln Pro Glu Asp Ser Arg Gln
100 105 110

Pro Asn Asn Val Ile Arg Gln Pro Leu Gly Pro Asp Gly Ser Gln Gly
115 120 125

Phe Lys Gln Arg Arg
130

<210> 131

<211> 472

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 131

Met Lys Ser Ile Leu Asp Gly Leu Ala Asp Thr Thr Phe Arg Thr Ile
1 5 10 15

Thr Thr Asp Leu Leu Tyr Val Gly Ser Asn Asp Ile Gln Tyr Glu Asp
20 25 30

```
Ile Lys Gly Asp Met Ala Ser Lys Leu Gly Tyr Phe Pro Gln Lys Phe
        35                  40                  45

Pro Leu Thr Ser Phe Arg Gly Ser Pro Phe Gln Glu Lys Met Thr Ala
    50                  55                  60

Gly Asp Asn Pro Gln Leu Val Pro Ala Asp Gln Val Asn Ile Thr Glu
65                  70                  75                  80

Phe Tyr Asn Lys Ser Leu Ser Ser Phe Lys Glu Asn Glu Glu Asn Ile
                85                  90                  95

Gln Cys Gly Glu Asn Phe Met Asp Ile Glu Cys Phe Met Val Leu Asn
            100                 105                 110

Pro Ser Gln Gln Leu Ala Ile Ala Val Leu Ser Leu Thr Leu Gly Thr
        115                 120                 125

Phe Thr Val Leu Glu Asn Leu Leu Val Leu Cys Val Ile Leu His Ser
    130                 135                 140

Arg Ser Leu Arg Cys Arg Pro Ser Tyr His Phe Ile Gly Ser Leu Ala
145                 150                 155                 160

Val Ala Asp Leu Leu Gly Ser Val Ile Phe Val Tyr Ser Phe Ile Asp
                165                 170                 175

Phe His Val Phe His Arg Lys Asp Ser Arg Asn Val Phe Leu Phe Lys
            180                 185                 190

Leu Gly Gly Val Thr Ala Ser Phe Thr Ala Ser Val Gly Ser Leu Phe
        195                 200                 205

Leu Thr Ala Ile Asp Arg Tyr Ile Ser Ile His Arg Pro Leu Ala Tyr
    210                 215                 220
```

```
Lys Arg Ile Val Thr Arg Pro Lys Ala Val Val Ala Phe Cys Leu Met
225                 230                 235                 240

Trp Thr Ile Ala Ile Val Ile Ala Val Leu Pro Leu Leu Gly Trp Asn
                245                 250                 255

Cys Glu Lys Leu Gln Ser Val Cys Ser Asp Ile Phe Pro His Ile Asp
            260                 265                 270

Glu Thr Tyr Leu Met Phe Trp Ile Gly Val Thr Ser Val Leu Leu Leu
        275                 280                 285

Phe Ile Val Tyr Ala Tyr Met Tyr Ile Leu Trp Lys Ala His Ser His
    290                 295                 300

Ala Val Arg Met Ile Gln Arg Gly Thr Gln Lys Ser Ile Ile Ile His
305                 310                 315                 320

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

Met Asp Ile Arg Leu Ala Lys Thr Leu Val Leu Ile Leu Val Val Leu
            340                 345                 350

Ile Ile Cys Trp Gly Pro Leu Leu Ala Ile Met Val Tyr Asp Val Phe
        355                 360                 365

Gly Lys Met Asn Lys Leu Ile Lys Thr Val Phe Ala Phe Cys Ser Met
    370                 375                 380

Leu Cys Leu Leu Asn Ser Thr Val Asn Pro Ile Ile Tyr Ala Leu Arg
385                 390                 395                 400

Ser Lys Asp Leu Arg His Ala Phe Arg Ser Met Phe Pro Ser Cys Glu
                405                 410                 415

Gly Thr Ala Gln Pro Leu Asp Asn Ser Met Gly Asp Ser Asp Cys Leu
```

420 425 430

His Lys His Ala Asn Asn Ala Ala Ser Val His Arg Ala Ala Glu Ser
435 440 445

Cys Ile Lys Ser Thr Val Lys Ile Ala Lys Val Thr Met Ser Val Ser
450 455 460

Thr Asp Thr Ser Ala Glu Ala Leu
465 470

<210> 132

<211> 361

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 132

Met Ser Thr Ala Arg Glu Gln Pro Ile Phe Ser Thr Arg Ala His Val
1 5 10 15

Phe Gln Ile Asp Pro Ala Thr Lys Arg Asn Trp Ile Pro Ala Gly Lys
20 25 30

His Ala Leu Thr Val Ser Tyr Phe Tyr Asp Ala Thr Arg Asn Val Tyr
35 40 45

Arg Ile Ile Ser Ile Gly Gly Ala Lys Ala Ile Ile Asn Ser Thr Val
50 55 60

Thr Pro Asn Met Thr Phe Thr Lys Thr Ser Gln Lys Phe Gly Gln Trp
65 70 75 80

```
Ala Asp Ser Arg Ala Asn Thr Val Tyr Gly Leu Gly Phe Ala Ser Glu
                85                  90                  95

Gln His Leu Thr Gln Phe Ala Glu Lys Phe Gln Glu Val Lys Glu Ala
            100                 105                 110

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

Pro Ala Leu Gly Leu Ala Ser His Gln Val Pro Pro Ser Pro Leu Val
    130                 135                 140

Ser Ala Asn Gly Pro Gly Glu Glu Lys Leu Phe Arg Ser Gln Ser Ala
145                 150                 155                 160

Asp Ala Pro Gly Pro Thr Glu Arg Glu Arg Leu Lys Lys Met Leu Ser
                165                 170                 175

Glu Gly Ser Val Gly Glu Val Gln Trp Glu Ala Glu Phe Phe Ala Leu
            180                 185                 190

Gln Asp Ser Asn Asn Lys Leu Ala Gly Ala Leu Arg Glu Ala Asn Ala
        195                 200                 205

Ala Ala Ala Gln Trp Arg Gln Gln Leu Glu Ala Gln Arg Ala Glu Ala
    210                 215                 220

Glu Arg Leu Arg Gln Arg Val Ala Glu Leu Glu Ala Gln Ala Ala Ser
225                 230                 235                 240

Glu Val Thr Pro Thr Gly Glu Lys Glu Gly Leu Gly Gln Gly Gln Ser
                245                 250                 255

Leu Glu Gln Leu Glu Ala Leu Val Gln Thr Lys Asp Gln Glu Ile Gln
            260                 265                 270
```

Thr Leu Lys Ser Gln Thr Gly Gly Pro Arg Glu Ala Leu Glu Ala Ala
275 280 285

Glu Arg Glu Glu Thr Gln Gln Lys Val Gln Asp Leu Glu Thr Arg Asn
290 295 300

Ala Glu Leu Glu His Gln Leu Arg Ala Met Glu Arg Ser Leu Glu Glu
305 310 315 320

Ala Arg Ala Glu Arg Glu Arg Ala Arg Ala Glu Val Gly Arg Ala Ala
325 330 335

Gln Leu Leu Asp Val Arg Leu Phe Glu Leu Ser Glu Leu Arg Glu Gly
340 345 350

Leu Ala Arg Leu Ala Glu Ala Ala Pro
355 360

<210> 133

<211> 362

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 133

Met Gly Thr Glu Ala Thr Glu Gln Val Ser Trp Gly His Tyr Ser Gly
1 5 10 15

Asp Glu Glu Asp Ala Tyr Ser Ala Glu Pro Leu Pro Glu Leu Cys Tyr
20 25 30

```
Lys Ala Asp Val Gln Ala Phe Ser Arg Ala Phe Gln Pro Ser Val Ser
        35                  40                  45

Leu Thr Val Ala Ala Leu Gly Leu Ala Gly Asn Gly Leu Val Leu Ala
    50                  55                  60

Thr His Leu Ala Ala Arg Arg Ala Ala Arg Ser Pro Thr Ser Ala His
65                  70                  75                  80

Leu Leu Gln Leu Ala Leu Ala Asp Leu Leu Leu Ala Leu Thr Leu Pro
                85                  90                  95

Phe Ala Ala Ala Gly Ala Leu Gln Gly Trp Ser Leu Gly Ser Ala Thr
            100                 105                 110

Cys Arg Thr Ile Ser Gly Leu Tyr Ser Ala Ser Phe His Ala Gly Phe
        115                 120                 125

Leu Phe Leu Ala Cys Ile Ser Ala Asp Arg Tyr Val Ala Ile Ala Arg
    130                 135                 140

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

Val Ser Val Ile Val Trp Leu Leu Ser Leu Leu Leu Ala Leu Pro Ala
                165                 170                 175

Leu Leu Phe Ser Gln Asp Gly Gln Arg Glu Gly Gln Arg Arg Cys Arg
            180                 185                 190

Leu Ile Phe Pro Glu Gly Leu Thr Gln Thr Val Lys Gly Ala Ser Ala
        195                 200                 205

Val Ala Gln Val Ala Leu Gly Phe Ala Leu Pro Leu Gly Val Met Val
    210                 215                 220
```

```
Ala Cys Tyr Ala Leu Leu Gly Arg Thr Leu Leu Ala Ala Arg Gly Pro
225                 230                 235                 240

Glu Arg Arg Arg Ala Leu Arg Val Val Val Ala Leu Val Ala Ala Phe
                245                 250                 255

Val Val Leu Gln Leu Pro Tyr Ser Leu Ala Leu Leu Leu Asp Thr Ala
            260                 265                 270

Asp Leu Leu Ala Ala Arg Glu Arg Ser Cys Pro Ala Ser Lys Arg Lys
        275                 280                 285

Asp Val Ala Leu Leu Val Thr Ser Gly Leu Ala Leu Ala Arg Cys Gly
    290                 295                 300

Leu Asn Pro Val Leu Tyr Ala Phe Leu Gly Leu Arg Phe Arg Gln Asp
305                 310                 315                 320

Leu Arg Arg Leu Leu Arg Gly Gly Ser Ser Pro Ser Gly Pro Gln Pro
                325                 330                 335

Arg Arg Gly Cys Pro Arg Arg Pro Arg Leu Ser Ser Cys Ser Ala Pro
            340                 345                 350

Thr Glu Thr His Ser Leu Ser Trp Asp Asn
        355                 360
```

<210> 134

<211> 520

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 134

```
Met Arg Val Glu Ser Gly Ser Ala Gln Glu Arg Gly Ile Leu Leu Glu
1               5                  10                  15

Ser Leu Ser Thr Leu Leu Glu Lys Thr Thr Ala Ser His Glu Gly Arg
            20                  25                  30

Ala Pro Gly Asn Arg Glu Leu Thr Asp Leu Leu Pro Pro Glu Val Cys
        35                  40                  45

Ser Leu Leu Asn Pro Ala Ala Ile Tyr Ala Asn Asn Glu Ile Ser Leu
    50                  55                  60

Arg Asp Val Glu Val Tyr Gly Phe Asp Tyr Asp Tyr Thr Leu Ala Gln
65                  70                  75                  80

Tyr Ala Asp Ala Leu His Pro Glu Ile Phe Ser Thr Ala Arg Asp Ile
                85                  90                  95

Leu Ile Glu His Tyr Lys Tyr Pro Glu Gly Ile Arg Lys Tyr Asp Tyr
            100                 105                 110

Asn Pro Ser Phe Ala Ile Arg Gly Leu His Tyr Asp Ile Gln Lys Ser
        115                 120                 125

Leu Leu Met Lys Ile Asp Ala Phe His Tyr Val Gln Leu Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Tyr Arg Gly Leu Gln Pro Val Pro Asp Glu Glu Val Ile Glu Leu Tyr
145                 150                 155                 160

Gly Gly Thr Gln His Ile Pro Leu Tyr Gln Met Ser Gly Phe Tyr Gly
                165                 170                 175

Lys Gly Pro Ser Ile Lys Gln Phe Met Asp Ile Phe Ser Leu Pro Glu
            180                 185                 190
```

Met Ala Leu Leu Ser Cys Val Val Asp Tyr Phe Leu Gly His Ser Leu
195 200 205

Glu Phe Asp Gln Ala His Leu Tyr Lys Asp Val Thr Asp Ala Ile Arg
210 215 220

Asp Val His Val Lys Gly Leu Met Tyr Gln Trp Ile Glu Gln Asp Met
225 230 235 240

Glu Lys Tyr Ile Leu Arg Gly Asp Glu Thr Phe Ala Val Leu Ser Arg
245 250 255

Leu Val Ala His Gly Lys Gln Leu Phe Leu Ile Thr Asn Ser Pro Phe
260 265 270

Ser Phe Val Asp Lys Gly Met Arg His Met Val Gly Pro Asp Trp Arg
275 280 285

Gln Leu Phe Asp Val Val Ile Val Gln Ala Asp Lys Pro Ser Phe Phe
290 295 300

Thr Asp Arg Arg Lys Pro Phe Arg Lys Leu Asp Glu Lys Gly Ser Leu
305 310 315 320

Gln Trp Asp Arg Ile Thr Arg Leu Glu Lys Gly Lys Ile Tyr Arg Gln
325 330 335

Gly Asn Leu Phe Asp Phe Leu Arg Leu Thr Glu Trp Arg Gly Pro Arg
340 345 350

Val Leu Tyr Phe Gly Asp His Leu Tyr Ser Asp Leu Ala Asp Leu Met
355 360 365

Leu Arg His Gly Trp Arg Thr Gly Ala Ile Ile Pro Glu Leu Glu Arg
370 375 380

```
Glu Ile Arg Ile Ile Asn Thr Glu Gln Tyr Met His Ser Leu Thr Trp
385                 390                 395                 400

Gln Gln Ala Leu Thr Gly Leu Leu Glu Arg Met Gln Thr Tyr Gln Asp
                405                 410                 415

Ala Glu Ser Arg Gln Val Leu Ala Ala Trp Met Lys Glu Arg Gln Glu
            420                 425                 430

Leu Arg Cys Ile Thr Lys Ala Leu Phe Asn Ala Gln Phe Gly Ser Ile
        435                 440                 445

Phe Arg Thr Phe His Asn Pro Thr Tyr Phe Ser Arg Arg Leu Val Arg
    450                 455                 460

Phe Ser Asp Leu Tyr Met Ala Ser Leu Ser Cys Leu Leu Asn Tyr Arg
465                 470                 475                 480

Val Asp Phe Thr Phe Tyr Pro Arg Arg Thr Pro Leu Gln His Glu Ala
                485                 490                 495

Pro Leu Trp Met Asp Gln Leu Cys Thr Gly Cys Met Lys Thr Pro Phe
            500                 505                 510

Leu Gly Asp Met Ala His Ile Arg
        515                 520
```

<210> 135

<211> 322

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 135

```
Met Ala Arg Cys Phe Ser Leu Val Leu Leu Leu Thr Ser Ile Trp Thr
1               5                  10                  15

Thr Arg Leu Leu Val Gln Gly Ser Leu Arg Ala Glu Glu Leu Ser Ile
            20                  25                  30

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

Asn Gln Gln Leu Asn Phe Thr Glu Ala Lys Glu Ala Cys Arg Leu Leu
    50                  55                  60

Gly Leu Ser Leu Ala Gly Lys Asp Gln Val Glu Thr Ala Leu Lys Ala
65                  70                  75                  80

Ser Phe Glu Thr Cys Ser Tyr Gly Trp Val Gly Asp Gly Phe Val Val
                85                  90                  95

Ile Ser Arg Ile Ser Pro Asn Pro Lys Cys Gly Lys Asn Gly Val Gly
            100                 105                 110

Val Leu Ile Trp Lys Val Pro Val Ser Arg Gln Phe Ala Ala Tyr Cys
        115                 120                 125

Tyr Asn Ser Ser Asp Thr Trp Thr Asn Ser Cys Ile Pro Glu Ile Ile
    130                 135                 140

Thr Thr Lys Asp Pro Ile Phe Asn Thr Gln Thr Ala Thr Gln Thr Thr
145                 150                 155                 160

Glu Phe Ile Val Ser Asp Ser Thr Tyr Ser Val Ala Ser Pro Tyr Ser
                165                 170                 175

Thr Ile Pro Ala Pro Thr Thr Thr Pro Pro Ala Pro Ala Ser Thr Ser
```

180 185 190

Ile Pro Arg Arg Lys Lys Leu Ile Cys Val Thr Glu Val Phe Met Glu
195 200 205

Thr Ser Thr Met Ser Thr Glu Thr Glu Pro Phe Val Glu Asn Lys Ala
210 215 220

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

Leu Val Leu Ala Leu Leu Phe Phe Gly Ala Ala Ala Gly Leu Gly Phe
245 250 255

Cys Tyr Val Lys Arg Tyr Val Lys Ala Phe Pro Phe Thr Asn Lys Asn
260 265 270

Gln Gln Lys Glu Met Ile Glu Thr Lys Val Val Lys Glu Glu Lys Ala
275 280 285

Asn Asp Ser Asn Pro Asn Glu Glu Ser Lys Lys Thr Asp Lys Asn Pro
290 295 300

Glu Glu Ser Lys Ser Pro Ser Lys Thr Thr Val Arg Cys Leu Glu Ala
305 310 315 320

Glu Val

<210> 136

<211> 1202

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 136

Met Gly Arg Glu Gln Asp Leu Ile Leu Ala Val Lys Asn Gly Asp Val
1 5 10 15

Thr Gly Val Gln Lys Leu Val Ala Lys Val Lys Ala Thr Lys Thr Lys
20 25 30

Leu Leu Gly Ser Thr Lys Arg Leu Asn Val Asn Tyr Gln Asp Ala Asp
35 40 45

Gly Phe Ser Ala Leu His His Ala Ala Leu Gly Gly Ser Leu Glu Leu
50 55 60

Ile Ala Leu Leu Leu Glu Ala Gln Ala Thr Val Asp Ile Lys Asp Ser
65 70 75 80

Asn Gly Met Arg Pro Leu His Tyr Ala Ala Trp Gln Gly Arg Leu Glu
85 90 95

Pro Val Arg Leu Leu Leu Arg Ala Ser Ala Ala Val Asn Ala Ala Ser
100 105 110

Leu Asp Gly Gln Ile Pro Leu His Leu Ala Ala Gln Tyr Gly His Tyr
115 120 125

Glu Val Ser Glu Met Leu Leu Gln His Gln Ser Asn Pro Cys Leu Val
130 135 140

Asn Lys Ala Lys Lys Thr Pro Leu Asp Leu Ala Cys Glu Phe Gly Arg
145 150 155 160

Leu Lys Val Ala Gln Leu Leu Leu Asn Ser His Leu Cys Val Ala Leu
165 170 175

Leu Glu Gly Glu Ala Lys Asp Pro Cys Asp Pro Asn Tyr Thr Thr Pro
180 185 190

Leu His Leu Ala Ala Lys Asn Gly His Arg Glu Val Ile Arg Gln Leu
195 200 205

Leu Arg Ala Gly Ile Glu Ile Asn Arg Gln Thr Lys Thr Gly Thr Ala
210 215 220

Leu His Glu Ala Ala Leu Tyr Gly Lys Thr Glu Val Val Arg Leu Leu
225 230 235 240

Leu Glu Gly Gly Val Asp Val Asn Ile Arg Asn Thr Tyr Asn Gln Thr
245 250 255

Ala Leu Asp Ile Val Asn Gln Phe Thr Thr Ser Gln Ala Ser Arg Glu
260 265 270

Ile Lys Gln Leu Leu Arg Glu Ala Ser Gly Ile Leu Lys Val Arg Ala
275 280 285

Leu Lys Asp Phe Trp Asn Leu His Asp Pro Thr Ala Leu Asn Val Arg
290 295 300

Ala Gly Asp Val Ile Thr Val Leu Glu Gln His Pro Asp Gly Arg Trp
305 310 315 320

Lys Gly His Ile His Glu Ser Gln Arg Gly Thr Asp Arg Ile Gly Tyr
325 330 335

Phe Pro Pro Gly Ile Val Glu Val Val Ser Lys Arg Val Gly Ile Pro
340 345 350

Ala Ala Arg Leu Pro Ser Ala Pro Thr Pro Leu Arg Pro Gly Phe Ser
355 360 365

```
Arg Thr Pro Gln Pro Pro Ala Glu Glu Pro Pro His Pro Leu Thr Tyr
    370                 375                 380

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

Arg Asn Ser Val Gly Ser Glu Gly Ser Val Gly Ser Ile Arg Ser Ala
                405                 410                 415

Gly Ser Gly Gln Ser Ser Glu Gly Thr Asn Gly His Gly Pro Gly Leu
            420                 425                 430

Leu Ile Glu Asn Ala Gln Pro Leu Pro Ser Ala Gly Glu Asp Gln Val
        435                 440                 445

Leu Pro Gly Leu His Pro Pro Ser Leu Ala Asp Asn Leu Ser His Arg
    450                 455                 460

Pro Leu Ala Asn Cys Arg Ser Gly Glu Gln Ile Phe Thr Gln Asp Val
465                 470                 475                 480

Arg Pro Glu Gln Leu Leu Glu Gly Lys Asp Ala Gln Ala Ile His Asn
                485                 490                 495

Trp Leu Ser Glu Phe Gln Leu Glu Gly Tyr Thr Ala His Phe Leu Gln
            500                 505                 510

Ala Gly Tyr Asp Val Pro Thr Ile Ser Arg Met Thr Pro Glu Asp Leu
        515                 520                 525

Thr Ala Ile Gly Val Thr Lys Pro Gly His Arg Lys Lys Ile Ala Ser
    530                 535                 540

Glu Ile Ala Gln Leu Ser Ile Ala Glu Trp Leu Pro Ser Tyr Ile Pro
545                 550                 555                 560
```

Thr Asp Leu Leu Glu Trp Leu Cys Ala Leu Gly Leu Pro Gln Tyr His
565 570 575

Lys Gln Leu Val Ser Ser Gly Tyr Asp Ser Met Gly Leu Val Ala Asp
580 585 590

Leu Thr Trp Glu Glu Leu Gln Glu Ile Gly Val Asn Lys Leu Gly His
595 600 605

Gln Lys Lys Leu Met Leu Gly Val Lys Arg Leu Ala Glu Leu Arg Arg
610 615 620

Gly Leu Leu Gln Gly Glu Ala Leu Ser Glu Gly Gly Arg Arg Leu Ala
625 630 635 640

Lys Gly Pro Glu Leu Met Ala Ile Glu Gly Leu Glu Asn Gly Glu Gly
645 650 655

Pro Ala Thr Ala Gly Pro Arg Leu Leu Thr Phe Gln Gly Ser Glu Leu
660 665 670

Ser Pro Glu Leu Gln Ala Ala Met Ala Gly Gly Gly Pro Glu Pro Leu
675 680 685

Pro Leu Pro Pro Ala Arg Ser Pro Ser Gln Glu Ser Ile Gly Ala Arg
690 695 700

Ser Arg Gly Ser Gly His Ser Gln Glu Gln Pro Ala Pro Gln Pro Ser
705 710 715 720

Gly Gly Asp Pro Ser Pro Pro Gln Glu Arg Asn Leu Pro Glu Gly Thr
725 730 735

Glu Arg Pro Pro Lys Leu Cys Ser Ser Leu Pro Gly Gln Gly Pro Pro
740 745 750

Pro Tyr Val Phe Met Tyr Pro Gln Gly Ser Pro Ser Ser Pro Ala Pro

```
        755                 760                 765

Gly Pro Pro Pro Gly Ala Pro Trp Ala Phe Ser Tyr Leu Ala Gly Pro
    770                 775                 780

Pro Ala Thr Pro Pro Asp Pro Pro Arg Pro Lys Arg Arg Ser His Ser
785                 790                 795                 800

Leu Ser Arg Pro Gly Pro Thr Glu Gly Asp Ala Glu Gly Glu Ala Glu
                805                 810                 815

Gly Pro Val Gly Ser Thr Leu Gly Ser Tyr Ala Thr Leu Thr Arg Arg
            820                 825                 830

Pro Gly Arg Ser Ala Leu Val Arg Thr Ser Pro Ser Val Thr Pro Thr
        835                 840                 845

Pro Ala Arg Gly Thr Pro Arg Ser Gln Ser Phe Ala Leu Arg Ala Arg
    850                 855                 860

Arg Lys Gly Pro Pro Pro Pro Pro Pro Lys Arg Leu Ser Ser Val Ser
865                 870                 875                 880

Gly Pro Ser Pro Glu Pro Pro Pro Leu Asp Gly Ser Pro Gly Pro Lys
                885                 890                 895

Glu Gly Ala Thr Gly Pro Arg Arg Arg Thr Leu Ser Glu Pro Ala Gly
            900                 905                 910

Pro Ser Glu Pro Pro Gly Pro Pro Ala Pro Ala Gly Pro Ala Ser Asp
        915                 920                 925

Thr Glu Glu Glu Glu Pro Gly Pro Glu Gly Thr Pro Pro Ser Arg Gly
    930                 935                 940

Ser Ser Gly Glu Gly Leu Pro Phe Ala Glu Glu Gly Asn Leu Thr Ile
```

945 950 955 960

Lys Gln Arg Pro Lys Pro Ala Gly Pro Pro Pro Arg Glu Thr Pro Val
965 970 975

Pro Pro Gly Leu Asp Phe Asn Leu Thr Glu Ser Asp Thr Val Lys Arg
980 985 990

Arg Pro Lys Cys Arg Glu Arg Glu Pro Leu Gln Thr Ala Leu Leu Ala
995 1000 1005

Phe Gly Val Ala Ser Ala Thr Pro Gly Pro Ala Ala Pro Leu Pro
1010 1015 1020

Ser Pro Thr Pro Gly Glu Ser Pro Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln
1025 1030 1035

Pro Glu Pro Ser Ser Leu Pro Ala Gln Gly Val Pro Thr Pro Leu
1040 1045 1050

Ala Pro Ser Pro Ala Met Gln Pro Pro Val Pro Pro Cys Pro Gly
1055 1060 1065

Pro Gly Leu Glu Ser Ser Ala Ala Ser Arg Trp Asn Gly Glu Thr
1070 1075 1080

Glu Pro Pro Ala Ala Pro Ala Ala Leu Leu Lys Val Pro Gly Ala
1085 1090 1095

Gly Thr Ala Pro Lys Pro Val Ser Val Ala Cys Thr Gln Leu Ala
1100 1105 1110

Phe Ser Gly Pro Lys Leu Ala Pro Arg Leu Gly Pro Arg Pro Val
1115 1120 1125

Pro Pro Pro Arg Pro Glu Ser Thr Gly Thr Val Gly Pro Gly Gln

1130 1135 1140

Ala Gln Gln Arg Leu Glu Gln Thr Ser Ser Ser Leu Ala Ala Ala
1145 1150 1155

Leu Arg Ala Ala Glu Lys Ser Ile Gly Thr Lys Glu Gln Glu Gly
1160 1165 1170

Thr Pro Ser Ala Ser Thr Lys His Ile Leu Asp Asp Ile Ser Thr
1175 1180 1185

Met Phe Asp Ala Leu Ala Asp Gln Leu Asp Ala Met Leu Asp
1190 1195 1200

<210> 137

<211> 1496

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 137

Met Met Ala Asn Trp Ala Glu Ala Arg Pro Leu Leu Ile Leu Ile Val
1 5 10 15

Leu Leu Gly Gln Phe Val Ser Ile Lys Ala Gln Glu Glu Asp Glu Asp
20 25 30

Glu Gly Tyr Gly Glu Glu Ile Ala Cys Thr Gln Asn Gly Gln Met Tyr
35 40 45

Leu Asn Arg Asp Ile Trp Lys Pro Ala Pro Cys Gln Ile Cys Val Cys
50 55 60

Asp Asn Gly Ala Ile Leu Cys Asp Lys Ile Glu Cys Gln Asp Val Leu
65 70 75 80

Asp Cys Ala Asp Pro Val Thr Pro Pro Gly Glu Cys Cys Pro Val Cys
85 90 95

Ser Gln Thr Pro Gly Gly Gly Asn Thr Asn Phe Gly Arg Gly Arg Lys
100 105 110

Gly Gln Lys Gly Glu Pro Gly Leu Val Pro Val Val Thr Gly Ile Arg
115 120 125

Gly Arg Pro Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly Ser Gln Gly Pro Arg Gly
130 135 140

Glu Arg Gly Pro Lys Gly Arg Pro Gly Pro Arg Gly Pro Gln Gly Ile
145 150 155 160

Asp Gly Glu Pro Gly Val Pro Gly Gln Pro Gly Ala Pro Gly Pro Pro
165 170 175

Gly His Pro Ser His Pro Gly Pro Asp Gly Leu Ser Arg Pro Phe Ser
180 185 190

Ala Gln Met Ala Gly Leu Asp Glu Lys Ser Gly Leu Gly Ser Gln Val
195 200 205

Gly Leu Met Pro Gly Ser Val Gly Pro Val Gly Pro Arg Gly Pro Gln
210 215 220

Gly Leu Gln Gly Gln Gln Gly Gly Ala Gly Pro Thr Gly Pro Pro Gly
225 230 235 240

Glu Pro Gly Asp Pro Gly Pro Met Gly Pro Ile Gly Ser Arg Gly Pro
245 250 255

Glu Gly Pro Pro Gly Lys Pro Gly Glu Asp Gly Glu Pro Gly Arg Asn
260 265 270

Gly Asn Pro Gly Glu Val Gly Phe Ala Gly Ser Pro Gly Ala Arg Gly
275 280 285

Phe Pro Gly Ala Pro Gly Leu Pro Gly Leu Lys Gly His Arg Gly His
290 295 300

Lys Gly Leu Glu Gly Pro Lys Gly Glu Val Gly Ala Pro Gly Ser Lys
305 310 315 320

Gly Glu Ala Gly Pro Thr Gly Pro Met Gly Ala Met Gly Pro Leu Gly
325 330 335

Pro Arg Gly Met Pro Gly Glu Arg Gly Arg Leu Gly Pro Gln Gly Ala
340 345 350

Pro Gly Gln Arg Gly Ala His Gly Met Pro Gly Lys Pro Gly Pro Met
355 360 365

Gly Pro Leu Gly Ile Pro Gly Ser Ser Gly Phe Pro Gly Asn Pro Gly
370 375 380

Met Lys Gly Glu Ala Gly Pro Thr Gly Ala Arg Gly Pro Glu Gly Pro
385 390 395 400

Gln Gly Gln Arg Gly Glu Thr Gly Pro Pro Gly Pro Val Gly Ser Pro
405 410 415

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

Pro Thr Gly Ser Pro Gly Thr Ser Gly Pro Pro Gly Ser Ala Gly Pro
435 440 445

Pro Gly Ser Pro Gly Pro Gln Gly Ser Thr Gly Pro Gln Gly Asn Ser
450 455 460

Gly Leu Pro Gly Asp Pro Gly Phe Lys Gly Glu Ala Gly Pro Lys Gly
465 470 475 480

Glu Pro Gly Pro His Gly Ile Gln Gly Pro Ile Gly Pro Pro Gly Glu
485 490 495

Glu Gly Lys Arg Gly Pro Arg Gly Asp Pro Gly Thr Leu Gly Pro Pro
500 505 510

Gly Pro Val Gly Glu Arg Gly Ala Pro Gly Asn Arg Gly Phe Pro Gly
515 520 525

Ser Asp Gly Leu Pro Gly Pro Lys Gly Ala Gln Gly Glu Arg Gly Pro
530 535 540

Val Gly Ser Ser Gly Pro Lys Gly Ser Gln Gly Asp Pro Gly Arg Pro
545 550 555 560

Gly Glu Pro Gly Leu Pro Gly Ala Arg Gly Leu Thr Gly Asn Pro Gly
565 570 575

Val Gln Gly Pro Glu Gly Lys Leu Gly Pro Leu Gly Ala Pro Gly Glu
580 585 590

Asp Gly Arg Pro Gly Pro Pro Gly Ser Ile Gly Ile Lys Gly Gln Pro
595 600 605

Gly Thr Met Gly Leu Pro Gly Pro Lys Gly Ser Asn Gly Asp Pro Gly
610 615 620

Lys Pro Gly Glu Ala Gly Asn Pro Gly Val Pro Gly Gln Arg Gly Ala
625 630 635 640

Pro Gly Lys Asp Gly Lys Val Gly Pro Tyr Gly Pro Pro Gly Pro Pro
645 650 655

Gly Leu Arg Gly Glu Arg Gly Glu Gln Gly Pro Pro Gly Pro Thr Gly
660 665 670

Phe Gln Gly His Pro Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Glu Gly Gly Lys
675 680 685

Pro Gly Asp Gln Gly Val Pro Gly Gly Pro Gly Ala Val Gly Pro Leu
690 695 700

Gly Pro Arg Gly Glu Arg Gly Asn Pro Gly Glu Arg Gly Glu Pro Gly
705 710 715 720

Ile Thr Gly Leu Pro Gly Glu Lys Gly Met Ala Gly Gly His Gly Pro
725 730 735

Asp Gly Pro Lys Gly Ser Pro Gly Pro Ser Gly Thr Pro Gly Asp Thr
740 745 750

Gly Pro Pro Gly Leu Gln Gly Met Pro Gly Glu Arg Gly Ile Ala Gly
755 760 765

Thr Pro Gly Pro Lys Gly Asp Arg Gly Gly Ile Gly Glu Lys Gly Ala
770 775 780

Glu Gly Thr Ala Gly Asn Asp Gly Ala Gly Gly Leu Pro Gly Pro Leu
785 790 795 800

Gly Pro Pro Gly Pro Ala Gly Leu Leu Gly Glu Lys Gly Glu Pro Gly
805 810 815

Pro Arg Gly Leu Val Gly Pro Pro Gly Ser Arg Gly Asn Pro Gly Ser
820 825 830

Arg Gly Glu Asn Gly Pro Thr Gly Ala Val Gly Phe Ala Gly Pro Gln
835 840 845

Gly Ser Asp Gly Gln Pro Gly Val Lys Gly Glu Pro Gly Glu Pro Gly
850 855 860

Gln Lys Gly Asp Ala Gly Ser Pro Gly Pro Gln Gly Leu Ala Gly Ser
865 870 875 880

Pro Gly Pro His Gly Pro Asn Gly Val Pro Gly Leu Lys Gly Gly Arg
885 890 895

Gly Thr Gln Gly Pro Pro Gly Ala Thr Gly Phe Pro Gly Ser Ala Gly
900 905 910

Arg Val Gly Pro Pro Gly Pro Ala Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly Pro
915 920 925

Leu Gly Glu Pro Gly Lys Glu Gly Pro Pro Gly Pro Arg Gly Asp Pro
930 935 940

Gly Ser His Gly Arg Val Gly Val Arg Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly
945 950 955 960

Gly Pro Gly Asp Lys Gly Asp Pro Gly Glu Asp Gly Gln Pro Gly Pro
965 970 975

Asp Gly Pro Pro Gly Pro Ala Gly Thr Thr Gly Gln Arg Gly Ile Val
980 985 990

Gly Met Pro Gly Gln Arg Gly Glu Arg Gly Met Pro Gly Leu Pro Gly
995 1000 1005

Pro Ala Gly Thr Pro Gly Lys Val Gly Pro Thr Gly Ala Thr Gly
1010 1015 1020

Asp Lys Gly Pro Pro Gly Pro Val Gly Pro Pro Gly Ser Asn Gly
1025 1030 1035

Pro Val Gly Glu Pro Gly Pro Glu Gly Pro Ala Gly Asn Asp Gly
1040 1045 1050

Thr Pro Gly Arg Asp Gly Ala Val Gly Glu Arg Gly Asp Arg Gly
1055 1060 1065

Asp Pro Gly Pro Ala Gly Leu Pro Gly Ser Gln Gly Ala Pro Gly
1070 1075 1080

Thr Pro Gly Pro Val Gly Ala Pro Gly Asp Ala Gly Gln Arg Gly
1085 1090 1095

Asp Pro Gly Ser Arg Gly Pro Ile Gly His Leu Gly Arg Ala Gly
1100 1105 1110

Lys Arg Gly Leu Pro Gly Pro Gln Gly Pro Arg Gly Asp Lys Gly
1115 1120 1125

Asp His Gly Asp Arg Gly Asp Arg Gly Gln Lys Gly His Arg Gly
1130 1135 1140

Phe Thr Gly Leu Gln Gly Leu Pro Gly Pro Pro Gly Pro Asn Gly
1145 1150 1155

Glu Gln Gly Ser Ala Gly Ile Pro Gly Pro Phe Gly Pro Arg Gly
1160 1165 1170

Pro Pro Gly Pro Val Gly Pro Ser Gly Lys Glu Gly Asn Pro Gly
1175 1180 1185

Pro Leu Gly Pro Leu Gly Pro Pro Gly Val Arg Gly Ser Val Gly

1190 1195 1200

Glu Ala Gly Pro Glu Gly Pro Pro Gly Glu Pro Gly Pro Pro Gly
1205 1210 1215

Pro Pro Gly Pro Pro Gly His Leu Thr Ala Ala Leu Gly Asp Ile
1220 1225 1230

Met Gly His Tyr Asp Glu Ser Met Pro Asp Pro Leu Pro Glu Phe
1235 1240 1245

Thr Glu Asp Gln Ala Ala Pro Asp Asp Lys Asn Lys Thr Asp Pro
1250 1255 1260

Gly Val His Ala Thr Leu Lys Ser Leu Ser Ser Gln Ile Glu Thr
1265 1270 1275

Met Arg Ser Pro Asp Gly Ser Lys Lys His Pro Ala Arg Thr Cys
1280 1285 1290

Asp Asp Leu Lys Leu Cys His Ser Ala Lys Gln Ser Gly Glu Tyr
1295 1300 1305

Trp Ile Asp Pro Asn Gln Gly Ser Val Glu Asp Ala Ile Lys Val
1310 1315 1320

Tyr Cys Asn Met Glu Thr Gly Glu Thr Cys Ile Ser Ala Asn Pro
1325 1330 1335

Ser Ser Val Pro Arg Lys Thr Trp Trp Ala Ser Lys Ser Pro Asp
1340 1345 1350

Asn Lys Pro Val Trp Tyr Gly Leu Asp Met Asn Arg Gly Ser Gln
1355 1360 1365

Phe Ala Tyr Gly Asp His Gln Ser Pro Asn Thr Ala Ile Thr Gln
1370 1375 1380

Met Thr Phe Leu Arg Leu Leu Ser Lys Glu Ala Ser Gln Asn Ile
1385 1390 1395

Thr Tyr Ile Cys Lys Asn Ser Val Gly Tyr Met Asp Asp Gln Ala
1400 1405 1410

Lys Asn Leu Lys Lys Ala Val Val Leu Lys Gly Ala Asn Asp Leu
1415 1420 1425

Asp Ile Lys Ala Glu Gly Asn Ile Arg Phe Arg Tyr Ile Val Leu
1430 1435 1440

Gln Asp Thr Cys Ser Lys Arg Asn Gly Asn Val Gly Lys Thr Val
1445 1450 1455

Phe Glu Tyr Arg Thr Gln Asn Val Ala Arg Leu Pro Ile Ile Asp
1460 1465 1470

Leu Ala Pro Val Asp Val Gly Gly Thr Asp Gln Glu Phe Gly Val
1475 1480 1485

Glu Ile Gly Pro Val Cys Phe Val
1490 1495

<210> 138

<211> 726

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 138

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

Gly Pro Val Asn Pro Pro Pro Pro Glu Val Ser Asn Pro Ser Lys Pro
20 25 30

Gly Arg Lys Thr Asn Gln Leu Gln Tyr Met Gln Asn Val Val Val Lys
35 40 45

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

Ala Ile Lys Leu Asn Leu Pro Asp Tyr His Lys Ile Ile Lys Asn Pro
65 70 75 80

Met Asp Met Gly Thr Ile Lys Lys Arg Leu Glu Asn Asn Tyr Tyr Trp
85 90 95

Ser Ala Ser Glu Cys Met Gln Asp Phe Asn Thr Met Phe Thr Asn Cys
100 105 110

Tyr Ile Tyr Asn Lys Pro Thr Asp Asp Ile Val Leu Met Ala Gln Ala
115 120 125

Leu Glu Lys Ile Phe Leu Gln Lys Val Ala Gln Met Pro Gln Glu Glu
130 135 140

Val Glu Leu Leu Pro Pro Ala Pro Lys Gly Lys Gly Arg Lys Pro Ala
145 150 155 160

Ala Gly Ala Gln Ser Ala Gly Thr Gln Gln Val Ala Ala Val Ser Ser
165 170 175

Val Ser Pro Ala Thr Pro Phe Gln Ser Val Pro Pro Thr Val Ser Gln

180 185 190

Thr Pro Val Ile Ala Ala Thr Pro Val Pro Thr Ile Thr Ala Asn Val
195 200 205

Thr Ser Val Pro Val Pro Pro Ala Ala Ala Pro Pro Pro Pro Ala Thr
210 215 220

Pro Ile Val Pro Val Val Pro Pro Thr Pro Pro Val Val Lys Lys Lys
225 230 235 240

Gly Val Lys Arg Lys Ala Asp Thr Thr Thr Pro Thr Thr Ser Ala Ile
245 250 255

Thr Ala Ser Arg Ser Glu Ser Pro Pro Pro Leu Ser Asp Pro Lys Gln
260 265 270

Ala Lys Val Val Ala Arg Arg Glu Ser Gly Gly Arg Pro Ile Lys Pro
275 280 285

Pro Lys Lys Asp Leu Glu Asp Gly Glu Val Pro Gln His Ala Gly Lys
290 295 300

Lys Gly Lys Leu Ser Glu His Leu Arg Tyr Cys Asp Ser Ile Leu Arg
305 310 315 320

Glu Met Leu Ser Lys Lys His Ala Ala Tyr Ala Trp Pro Phe Tyr Lys
325 330 335

Pro Val Asp Ala Glu Ala Leu Glu Leu His Asp Tyr His Asp Ile Ile
340 345 350

Lys His Pro Met Asp Leu Ser Thr Val Lys Arg Lys Met Asp Gly Arg
355 360 365

Glu Tyr Pro Asp Ala Gln Gly Phe Ala Ala Asp Val Arg Leu Met Phe

370 375 380

Ser Asn Cys Tyr Lys Tyr Asn Pro Pro Asp His Glu Val Val Ala Met
385 390 395 400

Ala Arg Lys Leu Gln Asp Val Phe Glu Met Arg Phe Ala Lys Met Pro
405 410 415

Asp Glu Pro Val Glu Ala Pro Ala Leu Pro Ala Pro Ala Ala Pro Met
420 425 430

Val Ser Lys Gly Ala Glu Ser Ser Arg Ser Ser Glu Glu Ser Ser Ser
435 440 445

Asp Ser Gly Ser Ser Asp Ser Glu Glu Glu Arg Ala Thr Arg Leu Ala
450 455 460

Glu Leu Gln Glu Gln Leu Lys Ala Val His Glu Gln Leu Ala Ala Leu
465 470 475 480

Ser Gln Ala Pro Val Asn Lys Pro Lys Lys Lys Lys Glu Lys Lys Glu
485 490 495

Lys Glu Lys Lys Lys Lys Asp Lys Glu Lys Glu Lys Glu Lys His Lys
500 505 510

Val Lys Ala Glu Glu Glu Lys Lys Ala Lys Val Ala Pro Pro Ala Lys
515 520 525

Gln Ala Gln Gln Lys Lys Ala Pro Ala Lys Lys Ala Asn Ser Thr Thr
530 535 540

Thr Ala Gly Arg Gln Leu Lys Lys Gly Gly Lys Gln Ala Ser Ala Ser
545 550 555 560

Tyr Asp Ser Glu Glu Glu Glu Glu Gly Leu Pro Met Ser Tyr Asp Glu
565 570 575

Lys Arg Gln Leu Ser Leu Asp Ile Asn Arg Leu Pro Gly Glu Lys Leu
580 585 590

Gly Arg Val Val His Ile Ile Gln Ser Arg Glu Pro Ser Leu Arg Asp
595 600 605

Ser Asn Pro Asp Glu Ile Glu Ile Asp Phe Glu Thr Leu Lys Pro Thr
610 615 620

Thr Leu Arg Glu Leu Glu Arg Tyr Val Lys Ser Cys Leu Gln Lys Lys
625 630 635 640

Gln Arg Lys Pro Phe Ser Ala Ser Gly Lys Lys Gln Ala Ala Lys Ser
645 650 655

Lys Glu Glu Leu Ala Gln Glu Lys Lys Lys Glu Leu Glu Lys Arg Leu
660 665 670

Gln Asp Val Ser Gly Gln Leu Ser Ser Ser Lys Lys Pro Ala Arg Lys
675 680 685

Glu Lys Pro Gly Ser Ala Pro Ser Gly Gly Pro Ser Arg Leu Ser Ser
690 695 700

Ser Ser Ser Ser Glu Ser Gly Ser Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser
705 710 715 720

Asp Ser Ser Asp Ser Glu
725

<210> 139

<211> 840

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 139

Met Ala Ser Val Phe Arg Ser Glu Glu Met Cys Leu Ser Gln Leu Phe
1 5 10 15

Leu Gln Val Glu Ala Ala Tyr Cys Cys Val Ala Glu Leu Gly Glu Leu
20 25 30

Gly Leu Val Gln Phe Lys Asp Leu Asn Met Asn Val Asn Ser Phe Gln
35 40 45

Arg Lys Phe Val Asn Glu Val Arg Arg Cys Glu Ser Leu Glu Arg Ile
50 55 60

Leu Arg Phe Leu Glu Asp Glu Met Gln Asn Glu Ile Val Val Gln Leu
65 70 75 80

Leu Glu Lys Ser Pro Leu Thr Pro Leu Pro Arg Glu Met Ile Thr Leu
85 90 95

Glu Thr Val Leu Glu Lys Leu Glu Gly Glu Leu Gln Glu Ala Asn Gln
100 105 110

Asn Gln Gln Ala Leu Lys Gln Ser Phe Leu Glu Leu Thr Glu Leu Lys
115 120 125

Tyr Leu Leu Lys Lys Thr Gln Asp Phe Phe Glu Thr Glu Thr Asn Leu
130 135 140

Ala Asp Asp Phe Phe Thr Glu Asp Thr Ser Gly Leu Leu Glu Leu Lys
145 150 155 160

Ala Val Pro Ala Tyr Met Thr Gly Lys Leu Gly Phe Ile Ala Gly Val
165 170 175

Ile Asn Arg Glu Arg Met Ala Ser Phe Glu Arg Leu Leu Trp Arg Ile
180 185 190

Cys Arg Gly Asn Val Tyr Leu Lys Phe Ser Glu Met Asp Ala Pro Leu
195 200 205

Glu Asp Pro Val Thr Lys Glu Glu Ile Gln Lys Asn Ile Phe Ile Ile
210 215 220

Phe Tyr Gln Gly Glu Gln Leu Arg Gln Lys Ile Lys Lys Ile Cys Asp
225 230 235 240

Gly Phe Arg Ala Thr Val Tyr Pro Cys Pro Glu Pro Ala Val Glu Arg
245 250 255

Arg Glu Met Leu Glu Ser Val Asn Val Arg Leu Glu Asp Leu Ile Thr
260 265 270

Val Ile Thr Gln Thr Glu Ser His Arg Gln Arg Leu Leu Gln Glu Ala
275 280 285

Ala Ala Asn Trp His Ser Trp Leu Ile Lys Val Gln Lys Met Lys Ala
290 295 300

Val Tyr His Ile Leu Asn Met Cys Asn Ile Asp Val Thr Gln Gln Cys
305 310 315 320

Val Ile Ala Glu Ile Trp Phe Pro Val Ala Asp Ala Thr Arg Ile Lys
325 330 335

Arg Ala Leu Glu Gln Gly Met Glu Leu Ser Gly Ser Ser Met Ala Pro
340 345 350

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

355 360 365

Thr Asn Lys Phe Thr Ala Gly Phe Gln Asn Ile Val Asp Ala Tyr Gly
370 375 380

Val Gly Ser Tyr Arg Glu Ile Asn Pro Ala Pro Tyr Thr Ile Ile Thr
385 390 395 400

Phe Pro Phe Leu Phe Ala Val Met Phe Gly Asp Cys Gly His Gly Thr
405 410 415

Val Met Leu Leu Ala Ala Leu Trp Met Ile Leu Asn Glu Arg Arg Leu
420 425 430

Leu Ser Gln Lys Thr Asp Asn Glu Ile Trp Asn Thr Phe Phe His Gly
435 440 445

Arg Tyr Leu Ile Leu Leu Met Gly Ile Phe Ser Ile Tyr Thr Gly Leu
450 455 460

Ile Tyr Asn Asp Cys Phe Ser Lys Ser Leu Asn Ile Phe Gly Ser Ser
465 470 475 480

Trp Ser Val Gln Pro Met Phe Arg Asn Gly Thr Trp Asn Thr His Val
485 490 495

Met Glu Glu Ser Leu Tyr Leu Gln Leu Asp Pro Ala Ile Pro Gly Val
500 505 510

Tyr Phe Gly Asn Pro Tyr Pro Phe Gly Ile Asp Pro Ile Trp Asn Leu
515 520 525

Ala Ser Asn Lys Leu Thr Phe Leu Asn Ser Tyr Lys Met Lys Met Ser
530 535 540

Val Ile Leu Gly Ile Val Gln Met Val Phe Gly Val Ile Leu Ser Leu

545 550 555 560

Phe Asn His Ile Tyr Phe Arg Arg Thr Leu Asn Ile Ile Leu Gln Phe
565 570 575

Ile Pro Glu Met Ile Phe Ile Leu Cys Leu Phe Gly Tyr Leu Val Phe
580 585 590

Met Ile Ile Phe Lys Trp Cys Cys Phe Asp Val His Val Ser Gln His
595 600 605

Ala Pro Ser Ile Leu Ile His Phe Ile Asn Met Phe Leu Phe Asn Tyr
610 615 620

Ser Asp Ser Ser Asn Ala Pro Leu Tyr Lys His Gln Gln Glu Val Gln
625 630 635 640

Ser Phe Phe Val Val Met Ala Leu Ile Ser Val Pro Trp Met Leu Leu
645 650 655

Ile Lys Pro Phe Ile Leu Arg Ala Ser His Arg Lys Ser Gln Leu Gln
660 665 670

Ala Ser Arg Ile Gln Glu Asp Ala Thr Glu Asn Ile Glu Gly Asp Ser
675 680 685

Ser Ser Pro Ser Ser Arg Ser Gly Gln Arg Thr Ser Ala Asp Thr His
690 695 700

Gly Ala Leu Asp Asp His Gly Glu Glu Phe Asn Phe Gly Asp Val Phe
705 710 715 720

Val His Gln Ala Ile His Thr Ile Glu Tyr Cys Leu Gly Cys Ile Ser
725 730 735

Asn Thr Ala Ser Tyr Leu Arg Leu Trp Ala Leu Ser Leu Ala His Ala
740 745 750

Gln Leu Ser Glu Val Leu Trp Thr Met Val Met Asn Ser Gly Leu Gln
755 760 765

Thr Arg Gly Trp Gly Gly Ile Val Gly Val Phe Ile Ile Phe Ala Val
770 775 780

Phe Ala Val Leu Thr Val Ala Ile Leu Leu Ile Met Glu Gly Leu Ser
785 790 795 800

Ala Phe Leu His Ala Leu Arg Leu His Trp Val Glu Phe Gln Asn Lys
805 810 815

Phe Tyr Val Gly Asp Gly Tyr Lys Phe Ser Pro Phe Ser Phe Lys His
820 825 830

Ile Leu Asp Gly Thr Ala Glu Glu
835 840

<210> 140

<211> 826

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 140

Pro Ser Gly Leu Pro Leu Leu Pro Val Leu Phe Ala Leu Gly Gly Leu
1 5 10 15

Leu Leu Leu Ser Asn Ala Ser Cys Val Gly Gly Val Leu Trp Gln Arg
20 25 30

Arg Leu Arg Arg Leu Ala Glu Ala Leu Asn Phe Pro Pro His Leu His

```
        35                  40                  45

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

Gln Trp Thr Gly Glu Arg Asp Thr Gln Ser Ser Thr Val Ser Thr Thr
65                  70                  75                  80

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

Pro Pro Thr Gln Glu Glu Val Ser Tyr Ser Arg Gly Phe Thr Gly Glu
            100                 105                 110

Asp Glu Asp Met Ala Phe Pro Gly His Leu Tyr Asp Glu Val Glu Arg
        115                 120                 125

Thr Tyr Pro Pro Ser Gly Ala Trp Gly Pro Leu Tyr Asp Glu Val Gln
    130                 135                 140

Met Gly Pro Trp Asp Leu His Trp Pro Glu Asp Thr Tyr Gln Asp Pro
145                 150                 155                 160

Arg Gly Ile Tyr Asp Gln Val Ala Gly Asp Leu Asp Thr Leu Glu Pro
                165                 170                 175

Asp Ser Leu Pro Phe Glu Leu Arg Gly His Leu Val Trp Gly Phe Asn
            180                 185                 190

His Val Ser Gln Ala Gly Leu Lys Leu Leu Ala Ser Ser Asp Pro Pro
        195                 200                 205

Ala Ser Ala Ser Gln Ser Ala Glu Ile Thr Glu Ser His Ser Val Val
    210                 215                 220

Gln Val Gly Val Gln Trp Arg Tyr Phe Gly Ser Leu His Pro Leu Pro
```

225 230 235 240

Pro Gly Ser Arg Asp Ser Leu Ala Ser Ala Ser Arg Ile Ala Gly Ile
245 250 255

Thr Ala Pro Trp Glu Ala Glu Val Ser Arg Ser Pro Gln Gly Thr Gln
260 265 270

Asp Ser Pro Val Thr Arg Ser Gly Pro Pro Ser Arg Gly Trp Gln Ser
275 280 285

Leu Ser Phe Asp Gly Gly Ala Phe His Leu Lys Gly Thr Gly Glu Leu
290 295 300

Thr Arg Ala Leu Leu Val Leu Arg Leu Cys Ala Trp Pro Pro Leu Val
305 310 315 320

Thr His Gly Leu Leu Leu Gln Ala Trp Ser Arg Arg Leu Leu Gly Ser
325 330 335

Arg Leu Ser Gly Ala Phe Leu Arg Ala Ser Val Tyr Gly Gln Phe Val
340 345 350

Ala Gly Glu Thr Ala Glu Glu Val Lys Gly Cys Val Gln Gln Leu Arg
355 360 365

Thr Leu Ser Leu Arg Pro Leu Leu Ala Val Pro Thr Glu Glu Glu Pro
370 375 380

Asp Ser Ala Ala Lys Arg Met Arg Leu His His Val Gly Gln Ala Gly
385 390 395 400

Leu Glu Leu Leu Thr Pro Ala Ala Ser Gly Ser Val Ala Gln Ala Gly
405 410 415

Val Gln Trp Arg Gln Ser Ser Asp Arg Gly Gly Gly Asn Gln Ala Ala
420 425 430

Ala Ser Arg Ser Ser Leu Leu Gln Glu Ala Ala Phe Ser Pro Pro Cys
435 440 445

Gly Arg Leu Gln Leu Pro Ala Gln Pro Ala Ser Arg His Gly Ala Arg
450 455 460

Gly Arg Gly Ser Met Lys Ala Lys Ser Leu Thr Ser Arg His Leu Leu
465 470 475 480

Ala Ser Gln Gly Gln Glu Thr Ile Ile Lys Thr Lys Val Arg Ile Pro
485 490 495

Ala Leu Trp Lys Ala Glu Pro Gly Gln His Ser Lys Thr Pro Ser Gln
500 505 510

Gln Asn Lys Ser Gln Tyr Val Thr Thr Leu Trp Glu Ala Asp Val Gly
515 520 525

Arg Ser Leu Glu Asn Leu Gln Val Ser Cys Leu Asn Ala Glu Gln Asn
530 535 540

Gln His Leu Arg Ala Ser Leu Ser Arg Leu His Arg Val Thr Pro Pro
545 550 555 560

Ala Gly Thr Ser Thr Ser Gly Pro Pro Ser Ala Ala Cys Ile Gly Trp
565 570 575

His Ser Arg Leu His Arg Val Ala Gln Tyr Ala Arg Ala Gln His Val
580 585 590

Arg Leu Leu Val Asp Ala Glu Tyr Thr Ser Leu Asn Pro Ala Leu Ser
595 600 605

Leu Leu Val Ala Ala Leu Ala Val Arg Trp Asn Ser Pro Gly Glu Gly
610 615 620

```
Gly Pro Trp Val Trp Asn Thr Tyr Gln Ala Cys Leu Lys Asp Thr Phe
625                 630                 635                 640

Glu Arg Leu Gly Arg Asp Ala Glu Ala Ala His Arg Ala Gly Leu Ala
                645                 650                 655

Phe Gly Val Lys Leu Val Arg Gly Ala Tyr Leu Asp Lys Glu Arg Ala
            660                 665                 670

Val Ala Gln Leu His Gly Met Glu Asp Pro Thr Gln Pro Asp Tyr Glu
        675                 680                 685

Ala Thr Ser Glu Leu Asn Arg Ala Ser Pro Phe Ser Tyr Ser Arg Cys
    690                 695                 700

Leu Glu Leu Met Leu Thr His Val Ala Arg His Gly Pro Met Cys His
705                 710                 715                 720

Leu Met Val Ala Ser His Asn Glu Glu Ser Val Arg Gln Ala Thr Lys
                725                 730                 735

Arg Met Trp Glu Leu Gly Ile Pro Leu Asp Gly Thr Val Cys Phe Gly
            740                 745                 750

Gln Leu Leu Gly Met Cys Asp His Val Ser Leu Ala Leu Gly Gln Ala
        755                 760                 765

Gly Tyr Val Val Tyr Lys Ser Ile Pro Tyr Gly Ser Leu Glu Glu Val
    770                 775                 780

Ile Pro Tyr Leu Ile Arg Arg Ala Gln Glu Asn Arg Ser Val Leu Gln
785                 790                 795                 800

Gly Ala Arg Arg Glu Gln Glu Leu Leu Ser Gln Glu Leu Trp Arg Arg
                805                 810                 815
```

Leu Leu Pro Gly Cys Arg Arg Ile Pro His
820 825

<210> 141

<211> 987

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 141

Met Ala Leu Arg Arg Leu Gly Ala Ala Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu
1 5 10 15

Ala Ala Val Glu Glu Thr Leu Met Asp Ser Thr Thr Ala Thr Ala Glu
20 25 30

Leu Gly Trp Met Val His Pro Pro Ser Gly Trp Glu Glu Val Ser Gly
35 40 45

Tyr Asp Glu Asn Met Asn Thr Ile Arg Thr Tyr Gln Val Cys Asn Val
50 55 60

Phe Glu Ser Ser Gln Asn Asn Trp Leu Arg Thr Lys Phe Ile Arg Arg
65 70 75 80

Arg Gly Ala His Arg Ile His Val Glu Met Lys Phe Ser Val Arg Asp
85 90 95

Cys Ser Ser Ile Pro Ser Val Pro Gly Ser Cys Lys Glu Thr Phe Asn
100 105 110

```
Leu Tyr Tyr Tyr Glu Ala Asp Phe Asp Ser Ala Thr Lys Thr Phe Pro
        115                 120                 125

Asn Trp Met Glu Asn Pro Trp Val Lys Val Asp Thr Ile Ala Ala Asp
    130                 135                 140

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

Thr Glu Val Arg Ser Phe Gly Pro Val Ser Arg Ser Gly Phe Tyr Leu
                165                 170                 175

Ala Phe Gln Asp Tyr Gly Gly Cys Met Ser Leu Ile Ala Val Arg Val
            180                 185                 190

Phe Tyr Arg Lys Cys Pro Arg Ile Ile Gln Asn Gly Ala Ile Phe Gln
        195                 200                 205

Glu Thr Leu Ser Gly Ala Glu Ser Thr Ser Leu Val Ala Ala Arg Gly
    210                 215                 220

Ser Cys Ile Ala Asn Ala Glu Glu Val Asp Val Pro Ile Lys Leu Tyr
225                 230                 235                 240

Cys Asn Gly Asp Gly Glu Trp Leu Val Pro Ile Gly Arg Cys Met Cys
                245                 250                 255

Lys Ala Gly Phe Glu Ala Val Glu Asn Gly Thr Val Cys Arg Gly Cys
            260                 265                 270

Pro Ser Gly Thr Phe Lys Ala Asn Gln Gly Asp Glu Ala Cys Thr His
        275                 280                 285

Cys Pro Ile Asn Ser Arg Thr Thr Ser Glu Gly Ala Thr Asn Cys Val
    290                 295                 300

Cys Arg Asn Gly Tyr Tyr Arg Ala Asp Leu Asp Pro Leu Asp Met Pro
```

305 310 315 320

Cys Thr Thr Ile Pro Ser Ala Pro Gln Ala Val Ile Ser Ser Val Asn
325 330 335

Glu Thr Ser Leu Met Leu Glu Trp Thr Pro Pro Arg Asp Ser Gly Gly
340 345 350

Arg Glu Asp Leu Val Tyr Asn Ile Ile Cys Lys Ser Cys Gly Ser Gly
355 360 365

Arg Gly Ala Cys Thr Arg Cys Gly Asp Asn Val Gln Tyr Ala Pro Arg
370 375 380

Gln Leu Gly Leu Thr Glu Pro Arg Ile Tyr Ile Ser Asp Leu Leu Ala
385 390 395 400

His Thr Gln Tyr Thr Phe Glu Ile Gln Ala Val Asn Gly Val Thr Asp
405 410 415

Gln Ser Pro Phe Ser Pro Gln Phe Ala Ser Val Asn Ile Thr Thr Asn
420 425 430

Gln Ala Ala Pro Ser Ala Val Ser Ile Met His Gln Val Ser Arg Thr
435 440 445

Val Asp Ser Ile Thr Leu Ser Trp Ser Gln Pro Asp Gln Pro Asn Gly
450 455 460

Val Ile Leu Asp Tyr Glu Leu Gln Tyr Tyr Glu Lys Glu Leu Ser Glu
465 470 475 480

Tyr Asn Ala Thr Ala Ile Lys Ser Pro Thr Asn Thr Val Thr Val Gln
485 490 495

Gly Leu Lys Ala Gly Ala Ile Tyr Val Phe Gln Val Arg Ala Arg Thr
500 505 510

Val Ala Gly Tyr Gly Arg Tyr Ser Gly Lys Met Tyr Phe Gln Thr Met
515 520 525

Thr Glu Ala Glu Tyr Gln Thr Ser Ile Gln Glu Lys Leu Pro Leu Ile
530 535 540

Ile Gly Ser Ser Ala Ala Gly Leu Val Phe Leu Ile Ala Val Val Val
545 550 555 560

Ile Ala Ile Val Cys Asn Arg Arg Arg Gly Phe Glu Arg Ala Asp Ser
565 570 575

Glu Tyr Thr Asp Lys Leu Gln His Tyr Thr Ser Gly His Met Thr Pro
580 585 590

Gly Met Lys Ile Tyr Ile Asp Pro Phe Thr Tyr Glu Asp Pro Asn Glu
595 600 605

Ala Val Arg Glu Phe Ala Lys Glu Ile Asp Ile Ser Cys Val Lys Ile
610 615 620

Glu Gln Val Ile Gly Ala Gly Glu Phe Gly Glu Val Cys Ser Gly His
625 630 635 640

Leu Lys Leu Pro Gly Lys Arg Glu Ile Phe Val Ala Ile Lys Thr Leu
645 650 655

Lys Ser Gly Tyr Thr Glu Lys Gln Arg Arg Asp Phe Leu Ser Glu Ala
660 665 670

Ser Ile Met Gly Gln Phe Asp His Pro Asn Val Ile His Leu Glu Gly
675 680 685

Val Val Thr Lys Ser Thr Pro Val Met Ile Ile Thr Glu Phe Met Glu
690 695 700

```
Asn Gly Ser Leu Asp Ser Phe Leu Arg Gln Asn Asp Gly Gln Phe Thr
705                 710                 715                 720

Val Ile Gln Leu Val Gly Met Leu Arg Gly Ile Ala Ala Gly Met Lys
                725                 730                 735

Tyr Leu Ala Asp Met Asn Tyr Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn
            740                 745                 750

Ile Leu Val Asn Ser Asn Leu Val Cys Lys Val Ser Asp Phe Gly Leu
        755                 760                 765

Ser Arg Phe Leu Glu Asp Asp Thr Ser Asp Pro Thr Tyr Thr Ser Ala
    770                 775                 780

Leu Gly Gly Lys Ile Pro Ile Arg Trp Thr Ala Pro Glu Ala Ile Gln
785                 790                 795                 800

Tyr Arg Lys Phe Thr Ser Ala Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Val
                805                 810                 815

Met Trp Glu Val Met Ser Tyr Gly Glu Arg Pro Tyr Trp Asp Met Thr
            820                 825                 830

Asn Gln Asp Val Ile Asn Ala Ile Glu Gln Asp Tyr Arg Leu Pro Pro
        835                 840                 845

Pro Met Asp Cys Pro Ser Ala Leu His Gln Leu Met Leu Asp Cys Trp
    850                 855                 860

Gln Lys Asp Arg Asn His Arg Pro Lys Phe Gly Gln Ile Val Asn Thr
865                 870                 875                 880

Leu Asp Lys Met Ile Arg Asn Pro Asn Ser Leu Lys Ala Met Ala Pro
                885                 890                 895
```

Leu Ser Ser Gly Ile Asn Leu Pro Leu Leu Asp Arg Thr Ile Pro Asp
900 905 910

Tyr Thr Ser Phe Asn Thr Val Asp Glu Trp Leu Glu Ala Ile Lys Met
915 920 925

Gly Gln Tyr Lys Glu Ser Phe Ala Asn Ala Gly Phe Thr Ser Phe Asp
930 935 940

Val Val Ser Gln Met Met Met Glu Asp Ile Leu Arg Val Gly Val Thr
945 950 955 960

Leu Ala Gly His Gln Lys Lys Ile Leu Asn Ser Ile Gln Val Met Arg
965 970 975

Ala Gln Met Asn Gln Ile Gln Ser Val Glu Val
980 985

<210> 142

<211> 379

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 142

Met Val Phe Phe Thr Cys Asn Ala Cys Gly Glu Ser Val Lys Lys Ile
1 5 10 15

Gln Val Glu Lys His Val Ser Val Cys Arg Asn Cys Glu Cys Leu Ser
20 25 30

Cys Ile Asp Cys Gly Lys Asp Phe Trp Gly Asp Asp Tyr Lys Asn His

35 40 45

Val Lys Cys Ile Ser Glu Asp Gln Lys Tyr Gly Gly Lys Gly Tyr Glu
50 55 60

Gly Lys Thr His Lys Gly Asp Ile Lys Gln Gln Ala Trp Ile Gln Lys
65 70 75 80

Ile Ser Glu Leu Ile Lys Arg Pro Asn Val Ser Pro Lys Val Arg Glu
85 90 95

Leu Leu Glu Gln Ile Ser Ala Phe Asp Asn Val Pro Arg Lys Lys Ala
100 105 110

Lys Phe Gln Asn Trp Met Lys Asn Ser Leu Lys Val His Asn Glu Ser
115 120 125

Ile Leu Asp Gln Val Trp Asn Ile Phe Ser Glu Ala Ser Asn Ser Glu
130 135 140

Pro Val Asn Lys Glu Gln Asp Gln Arg Pro Leu His Pro Val Ala Asn
145 150 155 160

Pro His Ala Glu Ile Ser Thr Lys Val Pro Ala Ser Lys Val Lys Asp
165 170 175

Ala Val Glu Gln Gln Gly Glu Val Lys Lys Asn Lys Arg Glu Arg Lys
180 185 190

Glu Glu Arg Gln Lys Lys Arg Lys Arg Glu Lys Lys Glu Leu Lys Leu
195 200 205

Glu Asn His Gln Glu Asn Ser Arg Asn Gln Lys Pro Lys Lys Arg Lys
210 215 220

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

225 230 235 240

Ala Asn Gly Ser Ala Gly Lys Arg Ser Lys Lys Lys Lys Gln Arg Lys
245 250 255

Asp Ser Ala Ser Glu Glu Glu Ala Arg Val Gly Ala Gly Lys Arg Lys
260 265 270

Arg Arg His Ser Glu Val Glu Thr Asp Ser Lys Lys Lys Lys Met Lys
275 280 285

Leu Pro Glu His Pro Glu Gly Gly Glu Pro Glu Asp Asp Glu Ala Pro
290 295 300

Ala Lys Gly Lys Phe Asn Trp Lys Gly Thr Ile Lys Ala Ile Leu Lys
305 310 315 320

Gln Ala Pro Asp Asn Glu Ile Thr Ile Lys Lys Leu Arg Lys Lys Val
325 330 335

Leu Ala Gln Tyr Tyr Thr Val Thr Asp Glu His His Arg Ser Glu Glu
340 345 350

Glu Leu Leu Val Ile Phe Asn Lys Lys Ile Ser Lys Asn Pro Thr Phe
355 360 365

Lys Leu Leu Lys Asp Lys Val Lys Leu Val Lys
370 375

<210> 143

<211> 86

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 143

Met Ala Glu Asp Met Glu Thr Lys Ile Lys Asn Tyr Lys Thr Ala Pro
1 5 10 15

Phe Asp Ser Arg Phe Pro Asn Gln Asn Gln Thr Arg Asn Cys Trp Gln
20 25 30

Asn Tyr Leu Asp Phe His Arg Cys Gln Lys Ala Met Thr Ala Lys Gly
35 40 45

Gly Asp Ile Ser Val Cys Glu Trp Tyr Gln Arg Val Tyr Gln Ser Leu
50 55 60

Cys Pro Thr Ser Trp Val Thr Asp Trp Asp Glu Gln Arg Ala Glu Gly
65 70 75 80

Thr Phe Pro Gly Lys Ile
85

<210> 144

<211> 166

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 144

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

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

20 25 30

Ser Asp Gly Gly Asp Ser Glu Gln Phe Ile Asp Glu Glu Arg Gln Gly
35 40 45

Pro Pro Leu Gly Gly Gln Gln Ser Gln Pro Ser Ala Gly Asp Gly Asn
50 55 60

Gln Asp Asp Gly Pro Gln Gln Gly Pro Pro Gln Gln Gly Gly Gln Gln
65 70 75 80

Gln Gln Gly Pro Pro Pro Pro Gln Gly Lys Pro Gln Gly Pro Pro Gln
85 90 95

Gln Gly Gly His Pro Pro Pro Pro Gln Gly Arg Pro Gln Gly Pro Pro
100 105 110

Gln Gln Gly Gly His Pro Arg Pro Pro Arg Gly Arg Pro Gln Gly Pro
115 120 125

Pro Gln Gln Gly Gly His Gln Gln Gly Pro Pro Pro Pro Pro Pro Gly
130 135 140

Lys Pro Gln Gly Pro Pro Pro Gln Gly Gly Arg Pro Gln Gly Pro Pro
145 150 155 160

Gln Gly Gln Ser Pro Gln
165

<210> 145

<211> 262

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 145

Met Asp Pro Arg Leu Ser Thr Val Arg Gln Thr Cys Cys Cys Phe Asn
1 5 10 15

Val Arg Ile Ala Thr Thr Ala Leu Ala Ile Tyr His Val Ile Met Ser
20 25 30

Val Leu Leu Phe Ile Glu His Ser Val Glu Val Ala His Gly Lys Ala
35 40 45

Ser Cys Lys Leu Ser Gln Met Gly Tyr Leu Arg Ile Ala Asp Leu Ile
50 55 60

Ser Ser Phe Leu Leu Ile Thr Met Leu Phe Ile Ile Ser Leu Ser Leu
65 70 75 80

Leu Ile Gly Val Val Lys Asn Arg Glu Lys Tyr Leu Leu Pro Phe Leu
85 90 95

Ser Leu Gln Ile Met Asp Tyr Leu Leu Cys Leu Leu Thr Leu Leu Gly
100 105 110

Ser Tyr Ile Glu Leu Pro Ala Tyr Leu Lys Leu Ala Ser Arg Ser Arg
115 120 125

Ala Ser Ser Ser Lys Phe Pro Leu Met Thr Leu Gln Leu Leu Asp Phe
130 135 140

Cys Leu Ser Ile Leu Thr Leu Cys Ser Ser Tyr Met Glu Val Pro Thr
145 150 155 160

Tyr Leu Asn Phe Lys Ser Met Asn His Met Asn Tyr Leu Pro Ser Gln
165 170 175

Glu Asp Met Pro His Asn Gln Phe Ile Lys Met Met Ile Ile Phe Ser
180 185 190

Ile Ala Phe Ile Thr Val Leu Ile Phe Lys Val Tyr Met Phe Lys Cys
195 200 205

Val Trp Arg Cys Tyr Arg Leu Ile Lys Cys Met Asn Ser Val Glu Glu
210 215 220

Lys Arg Asn Ser Lys Met Leu Gln Lys Val Val Leu Pro Ser Tyr Glu
225 230 235 240

Glu Ala Leu Ser Leu Pro Ser Lys Thr Pro Glu Gly Gly Pro Ala Pro
245 250 255

Pro Pro Tyr Ser Glu Val
260

<210> 146

<211> 772

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 146

Met Gly Asp Glu Asp Asp Asp Glu Ser Cys Ala Val Glu Leu Arg Ile
1 5 10 15

Thr Glu Ala Asn Leu Thr Gly His Glu Glu Lys Val Ser Val Glu Asn
20 25 30

```
Phe Glu Leu Leu Lys Val Leu Gly Thr Gly Ala Tyr Gly Lys Val Phe
        35                  40                  45

Leu Val Arg Lys Ala Gly Gly His Asp Ala Gly Lys Leu Tyr Ala Met
    50                  55                  60

Lys Val Leu Arg Lys Ala Ala Leu Val Gln Arg Ala Lys Thr Gln Glu
65                  70                  75                  80

His Thr Arg Thr Glu Arg Ser Val Leu Glu Leu Val Arg Gln Ala Pro
                85                  90                  95

Phe Leu Val Thr Leu His Tyr Ala Phe Gln Thr Asp Ala Lys Leu His
            100                 105                 110

Leu Ile Leu Asp Tyr Val Ser Gly Gly Glu Met Phe Thr His Leu Tyr
        115                 120                 125

Gln Arg Gln Tyr Phe Lys Glu Ala Glu Val Arg Val Tyr Gly Gly Glu
    130                 135                 140

Ile Val Leu Ala Leu Glu His Leu His Lys Leu Gly Ile Ile Tyr Arg
145                 150                 155                 160

Asp Leu Lys Leu Glu Asn Val Leu Leu Asp Ser Glu Gly His Ile Val
                165                 170                 175

Leu Thr Asp Phe Gly Leu Ser Lys Glu Phe Leu Thr Glu Glu Lys Glu
            180                 185                 190

Arg Thr Phe Ser Phe Cys Gly Thr Ile Glu Tyr Met Ala Pro Glu Ile
        195                 200                 205

Ile Arg Ser Lys Thr Gly His Gly Lys Ala Val Asp Trp Trp Ser Leu
    210                 215                 220
```

```
Gly Ile Leu Leu Phe Glu Leu Leu Thr Gly Ala Ser Pro Phe Thr Leu
225                 230                 235                 240

Glu Gly Glu Arg Asn Thr Gln Ala Glu Val Ser Arg Arg Ile Leu Lys
                245                 250                 255

Cys Ser Pro Pro Phe Pro Pro Arg Ile Gly Pro Val Ala Gln Asp Leu
            260                 265                 270

Leu Gln Arg Leu Leu Cys Lys Asp Pro Lys Lys Arg Leu Gly Ala Gly
        275                 280                 285

Pro Gln Gly Ala Gln Glu Val Arg Asn His Pro Phe Phe Gln Gly Leu
    290                 295                 300

Asp Trp Val Ala Leu Ala Ala Arg Lys Ile Pro Ala Pro Phe Arg Pro
305                 310                 315                 320

Gln Ile Arg Ser Glu Leu Asp Val Gly Asn Phe Ala Glu Glu Phe Thr
                325                 330                 335

Arg Leu Glu Pro Val Tyr Ser Pro Pro Gly Ser Pro Pro Pro Gly Asp
            340                 345                 350

Pro Arg Ile Phe Gln Gly Tyr Ser Phe Val Ala Pro Ser Ile Leu Phe
        355                 360                 365

Asp His Asn Asn Ala Val Met Thr Asp Gly Leu Glu Ala Pro Gly Ala
    370                 375                 380

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

Asp Ser Pro Phe Phe Gln Gln Tyr Glu Leu Asp Leu Arg Glu Pro Ala
                405                 410                 415

Leu Gly Gln Gly Ser Phe Ser Val Cys Arg Arg Cys Arg Gln Arg Gln
```

420 425 430

Ser Gly Gln Glu Phe Ala Val Lys Ile Leu Ser Arg Arg Leu Glu Ala
435 440 445

Asn Thr Gln Arg Glu Val Ala Ala Leu Arg Leu Cys Gln Ser His Pro
450 455 460

Asn Val Val Asn Leu His Glu Val His His Asp Gln Leu His Thr Tyr
465 470 475 480

Leu Val Leu Glu Leu Leu Arg Gly Gly Glu Leu Leu Glu His Ile Arg
485 490 495

Lys Lys Arg His Phe Ser Glu Ser Glu Ala Ser Gln Ile Leu Arg Ser
500 505 510

Leu Val Ser Ala Val Ser Phe Met His Glu Glu Ala Gly Val Val His
515 520 525

Arg Asp Leu Lys Pro Glu Asn Ile Leu Tyr Ala Asp Asp Thr Pro Gly
530 535 540

Ala Pro Val Lys Ile Ile Asp Phe Gly Phe Ala Arg Leu Arg Pro Gln
545 550 555 560

Ser Pro Gly Val Pro Met Gln Thr Pro Cys Phe Thr Leu Gln Tyr Ala
565 570 575

Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gln Gln Gly Tyr Asp Glu Ser Cys Asp Leu
580 585 590

Trp Ser Leu Gly Val Ile Leu Tyr Met Met Leu Ser Gly Gln Val Pro
595 600 605

Phe Gln Gly Ala Ser Gly Gln Gly Gly Gln Ser Gln Ala Ala Glu Ile

610 615 620

Met Cys Lys Ile Arg Glu Gly Arg Phe Ser Leu Asp Gly Glu Ala Trp
625 630 635 640

Gln Gly Val Ser Glu Glu Ala Lys Glu Leu Val Arg Gly Leu Leu Thr
645 650 655

Val Asp Pro Ala Lys Arg Leu Lys Leu Glu Gly Leu Arg Gly Ser Ser
660 665 670

Trp Leu Gln Asp Gly Ser Ala Arg Ser Ser Pro Pro Leu Arg Thr Pro
675 680 685

Asp Val Leu Glu Ser Ser Gly Pro Ala Val Arg Ser Gly Leu Asn Ala
690 695 700

Thr Phe Met Ala Phe Asn Arg Gly Lys Arg Glu Gly Phe Phe Leu Lys
705 710 715 720

Ser Val Glu Asn Ala Pro Leu Ala Lys Arg Arg Lys Gln Lys Leu Arg
725 730 735

Ser Ala Thr Ala Ser Arg Arg Gly Ser Pro Ala Pro Ala Asn Pro Gly
740 745 750

Arg Ala Pro Val Ala Ser Lys Gly Ala Pro Arg Arg Ala Asn Gly Pro
755 760 765

Leu Pro Pro Ser
770

<210> 147

<211> 1684

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 147

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

Thr Gly Lys Ser Lys Leu Glu Thr Leu Pro Lys Glu Asp Leu Ile Lys
            20                  25                  30

Phe Ala Lys Lys Gln Met Met Leu Ile Gln Lys Ala Lys Ser Arg Cys
        35                  40                  45

Thr Glu Leu Glu Lys Glu Ile Glu Glu Leu Arg Ser Lys Pro Val Thr
    50                  55                  60

Glu Gly Thr Gly Asp Ile Ile Lys Ala Leu Thr Glu Arg Leu Asp Ala
65                  70                  75                  80

Leu Leu Leu Glu Lys Ala Glu Thr Glu Gln Gln Cys Leu Ser Leu Lys
                85                  90                  95

Lys Glu Asn Ile Lys Met Lys Gln Glu Val Glu Asp Ser Val Thr Lys
            100                 105                 110

Met Gly Asp Ala His Lys Glu Leu Glu Gln Ser His Ile Asn Tyr Val
        115                 120                 125

Lys Glu Ile Glu Asn Leu Lys Asn Glu Leu Met Ala Val Arg Ser Lys
    130                 135                 140

Tyr Ser Glu Asp Lys Ala Asn Leu Gln Lys Gln Leu Glu Glu Ala Met
145                 150                 155                 160
```

Asn Thr Gln Leu Glu Leu Ser Glu Gln Leu Lys Phe Gln Asn Asn Ser
165 170 175

Glu Asp Asn Val Lys Lys Leu Gln Glu Glu Ile Glu Lys Ile Arg Pro
180 185 190

Gly Phe Glu Glu Gln Ile Leu Tyr Leu Gln Lys Gln Leu Asp Ala Thr
195 200 205

Thr Asp Glu Lys Lys Glu Thr Val Thr Gln Leu Gln Asn Ile Ile Glu
210 215 220

Ala Asn Ser Gln His Tyr Gln Lys Asn Ile Asn Ser Leu Gln Glu Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gln Leu Lys Ala Ile His Gln Glu Glu Val Lys Glu Leu Met
245 250 255

Cys Gln Ile Glu Ala Ser Ala Lys Glu His Glu Ala Glu Ile Asn Lys
260 265 270

Leu Asn Glu Leu Lys Glu Asn Leu Val Lys Gln Cys Glu Ala Ser Glu
275 280 285

Lys Asn Ile Gln Lys Lys Tyr Glu Cys Glu Leu Glu Asn Leu Arg Lys
290 295 300

Ala Thr Ser Asn Ala Asn Gln Asp Asn Gln Ile Cys Ser Ile Leu Leu
305 310 315 320

Gln Glu Asn Thr Phe Val Glu Gln Val Val Asn Glu Lys Val Lys His
325 330 335

Leu Glu Asp Thr Leu Lys Glu Leu Glu Ser Gln His Ser Ile Leu Lys
340 345 350

```
Asp Glu Val Thr Tyr Met Asn Asn Leu Lys Leu Lys Leu Glu Met Asp
        355                 360                 365

Ala Gln His Ile Lys Asp Glu Phe Phe His Glu Arg Glu Asp Leu Glu
    370                 375                 380

Phe Lys Ile Asn Glu Leu Leu Leu Ala Lys Glu Glu Gln Gly Cys Val
385                 390                 395                 400

Ile Glu Lys Leu Lys Ser Glu Leu Ala Gly Leu Asn Lys Gln Phe Cys
                405                 410                 415

Tyr Thr Val Glu Gln His Asn Arg Glu Val Gln Ser Leu Lys Glu Gln
            420                 425                 430

His Gln Lys Glu Ile Ser Glu Leu Asn Glu Thr Phe Leu Ser Asp Ser
        435                 440                 445

Glu Lys Glu Lys Leu Thr Leu Met Phe Glu Ile Gln Gly Leu Lys Glu
    450                 455                 460

Gln Cys Glu Asn Leu Gln Gln Glu Lys Gln Glu Ala Ile Leu Asn Tyr
465                 470                 475                 480

Glu Ser Leu Arg Glu Ile Met Glu Ile Leu Gln Thr Glu Leu Gly Glu
                485                 490                 495

Ser Ala Gly Lys Ile Ser Gln Glu Phe Glu Ser Met Lys Gln Gln Gln
            500                 505                 510

Ala Ser Asp Val His Glu Leu Gln Gln Lys Leu Arg Thr Ala Phe Thr
        515                 520                 525

Glu Lys Asp Ala Leu Leu Glu Thr Val Asn Arg Leu Gln Gly Glu Asn
    530                 535                 540
```

```
Glu Lys Leu Leu Ser Gln Gln Glu Leu Val Pro Glu Leu Glu Asn Thr
545                 550                 555                 560

Ile Lys Asn Leu Gln Glu Lys Asn Gly Val Tyr Leu Leu Ser Leu Ser
                565                 570                 575

Gln Arg Asp Thr Met Leu Lys Glu Leu Glu Gly Lys Ile Asn Ser Leu
            580                 585                 590

Thr Glu Glu Lys Asp Asp Phe Ile Asn Lys Leu Lys Asn Ser His Glu
        595                 600                 605

Glu Met Asp Asn Phe His Lys Lys Cys Glu Arg Glu Glu Arg Leu Ile
    610                 615                 620

Leu Glu Leu Gly Lys Lys Val Glu Gln Thr Ile Gln Tyr Asn Ser Glu
625                 630                 635                 640

Leu Glu Gln Lys Val Asn Glu Leu Thr Gly Gly Leu Glu Glu Thr Leu
                645                 650                 655

Lys Glu Lys Asp Gln Asn Asp Gln Lys Leu Glu Lys Leu Met Val Gln
            660                 665                 670

Met Lys Val Leu Ser Glu Asp Lys Glu Val Leu Ser Ala Glu Val Lys
        675                 680                 685

Ser Leu Tyr Glu Glu Asn Asn Lys Leu Ser Ser Glu Lys Lys Gln Leu
    690                 695                 700

Ser Arg Asp Leu Glu Val Phe Leu Ser Gln Lys Glu Asp Val Ile Leu
705                 710                 715                 720

Lys Glu His Ile Thr Gln Leu Glu Lys Lys Leu Gln Leu Met Val Glu
                725                 730                 735
```

Glu Gln Asp Asn Leu Asn Lys Leu Leu Glu Asn Glu Gln Val Gln Lys
740 745 750

Leu Phe Val Lys Thr Gln Leu Tyr Gly Phe Leu Lys Glu Met Gly Ser
755 760 765

Glu Val Ser Glu Asp Ser Glu Glu Lys Asp Val Val Asn Val Leu Gln
770 775 780

Ala Val Gly Glu Ser Leu Ala Lys Ile Asn Glu Glu Lys Cys Asn Leu
785 790 795 800

Ala Phe Gln Arg Asp Glu Lys Val Leu Glu Leu Glu Lys Glu Ile Lys
805 810 815

Cys Leu Gln Glu Glu Ser Val Val Gln Cys Glu Glu Leu Lys Ser Leu
820 825 830

Leu Arg Asp Tyr Glu Gln Glu Lys Val Leu Leu Arg Lys Glu Leu Glu
835 840 845

Glu Ile Gln Ser Glu Lys Glu Ala Leu Gln Ser Asp Leu Leu Glu Met
850 855 860

Lys Asn Ala Asn Glu Lys Thr Arg Leu Glu Asn Gln Asn Leu Leu Ile
865 870 875 880

Gln Val Glu Glu Val Ser Gln Thr Cys Ser Lys Ser Glu Ile His Asn
885 890 895

Glu Lys Glu Lys Cys Phe Ile Lys Glu His Glu Asn Leu Lys Pro Leu
900 905 910

Leu Glu Gln Lys Glu Leu Arg Asp Arg Arg Ala Glu Leu Ile Leu Leu
915 920 925

Lys Asp Ser Leu Ala Lys Ser Pro Ser Val Lys Asn Asp Pro Leu Ser

930 935 940

Ser Val Lys Glu Leu Glu Glu Lys Ile Glu Asn Leu Glu Lys Glu Cys
945 950 955 960

Lys Glu Lys Glu Glu Lys Ile Asn Lys Ile Lys Leu Val Ala Val Lys
965 970 975

Ala Lys Lys Glu Leu Asp Ser Ser Arg Lys Glu Thr Gln Thr Val Lys
980 985 990

Glu Glu Leu Glu Ser Leu Arg Ser Glu Lys Asp Gln Leu Ser Ala Ser
995 1000 1005

Met Arg Asp Leu Ile Gln Gly Ala Glu Ser Tyr Lys Asn Leu Leu
1010 1015 1020

Leu Glu Tyr Glu Lys Gln Ser Glu Gln Leu Asp Val Glu Lys Glu
1025 1030 1035

Arg Ala Asn Asn Phe Glu His Arg Ile Glu Asp Leu Thr Arg Gln
1040 1045 1050

Leu Arg Asn Ser Thr Leu Gln Cys Glu Thr Ile Asn Ser Asp Asn
1055 1060 1065

Glu Asp Leu Leu Ala Arg Ile Glu Thr Leu Gln Ser Asn Ala Lys
1070 1075 1080

Leu Leu Glu Val Gln Ile Leu Glu Val Gln Arg Ala Lys Ala Met
1085 1090 1095

Val Asp Lys Glu Leu Glu Ala Glu Lys Leu Gln Lys Glu Gln Lys
1100 1105 1110

Ile Lys Glu His Ala Thr Thr Val Asn Glu Leu Glu Glu Leu Gln

1115 1120 1125

Val Gln Leu Gln Lys Glu Lys Lys Gln Leu Gln Lys Thr Met Gln
1130 1135 1140

Glu Leu Glu Leu Val Lys Lys Asp Ala Gln Gln Thr Thr Leu Met
1145 1150 1155

Asn Met Glu Ile Ala Asp Tyr Glu Arg Leu Met Lys Glu Leu Asn
1160 1165 1170

Gln Lys Leu Thr Asn Lys Asn Asn Lys Ile Glu Asp Leu Glu Gln
1175 1180 1185

Glu Ile Lys Ile Gln Lys Gln Lys Gln Glu Thr Leu Gln Glu Glu
1190 1195 1200

Ile Thr Ser Leu Gln Ser Ser Val Gln Gln Tyr Glu Glu Lys Asn
1205 1210 1215

Thr Lys Ile Lys Gln Leu Leu Val Lys Thr Lys Lys Glu Leu Ala
1220 1225 1230

Asp Ser Lys Gln Ala Glu Thr Asp His Leu Ile Leu Gln Ala Ser
1235 1240 1245

Leu Lys Gly Glu Leu Glu Ala Ser Gln Gln Gln Val Glu Val Tyr
1250 1255 1260

Lys Ile Gln Leu Ala Glu Ile Thr Ser Glu Lys His Lys Ile His
1265 1270 1275

Glu His Leu Lys Thr Ser Ala Glu Gln His Gln Arg Thr Leu Ser
1280 1285 1290

```
Ala Tyr  Gln Gln Arg Val Thr  Ala Leu Gln Glu Glu  Cys Arg Ala
    1295                 1300                 1305

Ala Lys  Ala Glu Gln Ala Thr  Val Thr Ser Glu Phe  Glu Ser Tyr
    1310                 1315                 1320

Lys Val  Arg Val His Asn Val  Leu Lys Gln Gln Lys  Asn Lys Ser
    1325                 1330                 1335

Met Ser  Gln Ala Glu Thr Glu  Gly Ala Lys Gln Glu  Arg Glu His
    1340                 1345                 1350

Leu Glu  Met Leu Ile Asp Gln  Leu Lys Ile Lys Leu  Gln Asp Ser
    1355                 1360                 1365

Gln Asn  Asn Leu Gln Ile Asn  Val Ser Glu Leu Gln  Thr Leu Gln
    1370                 1375                 1380

Ser Glu  His Asp Thr Leu Leu  Glu Arg His Asn Lys  Met Leu Gln
    1385                 1390                 1395

Glu Thr  Val Ser Lys Glu Ala  Glu Leu Arg Glu Lys  Leu Cys Ser
    1400                 1405                 1410

Ile Gln  Ser Glu Asn Met Met  Met Lys Ser Glu His  Thr Gln Thr
    1415                 1420                 1425

Val Ser  Gln Leu Thr Ser Gln  Asn Glu Val Leu Arg  Asn Ser Phe
    1430                 1435                 1440

Arg Asp  Gln Val Arg His Leu  Gln Glu Glu His Arg  Lys Thr Val
    1445                 1450                 1455

Glu Thr  Leu Gln Gln Gln Leu  Ser Lys Met Glu Ala  Gln Leu Phe
    1460                 1465                 1470
```

```
Gln Leu  Lys Asn Glu Pro Thr  Thr Arg Ser Pro Val  Ser Ser Gln
    1475                 1480                 1485

Gln Ser  Leu Lys Asn Leu Arg  Glu Arg Arg Asn Thr  Asp Leu Pro
    1490                 1495                 1500

Leu Leu  Asp Met His Thr Val  Thr Arg Glu Glu Gly  Glu Gly Met
    1505                 1510                 1515

Glu Thr  Thr Asp Thr Glu Ser  Val Ser Ser Ala Ser  Thr Tyr Thr
    1520                 1525                 1530

Gln Ser  Leu Glu Gln Leu Leu  Asn Ser Pro Glu Thr  Lys Leu Glu
    1535                 1540                 1545

Pro Pro  Leu Trp His Ala Glu  Phe Thr Lys Glu Glu  Leu Val Gln
    1550                 1555                 1560

Lys Leu  Ser Ser Thr Thr Lys  Ser Ala Asp His Leu  Asn Gly Leu
    1565                 1570                 1575

Leu Arg  Glu Thr Glu Ala Thr  Asn Ala Ile Leu Met  Glu Gln Ile
    1580                 1585                 1590

Lys Leu  Leu Lys Ser Glu Ile  Arg Arg Leu Glu Arg  Asn Gln Glu
    1595                 1600                 1605

Arg Glu  Lys Ser Ala Ala Asn  Leu Glu Tyr Leu Lys  Asn Val Leu
    1610                 1615                 1620

Leu Gln  Phe Ile Phe Leu Lys  Pro Gly Ser Glu Arg  Glu Arg Leu
    1625                 1630                 1635

Leu Pro  Val Ile Asn Thr Met  Leu Gln Leu Ser Pro  Glu Glu Lys
```

1640 1645 1650

Gly Lys Leu Ala Ala Val Ala Gln Gly Glu Glu Glu Asn Ala Ser
1655 1660 1665

Arg Ser Ser Gly Trp Ala Ser Tyr Leu His Ser Trp Ser Gly Leu
1670 1675 1680

Arg

<210> 148

<211> 288

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 148

Met Val Gly Val Gly Gly Gly Asp Val Glu Asp Val Thr Pro Arg Pro
1 5 10 15

Gly Gly Cys Gln Ile Ser Gly Arg Ala Ala Arg Gly Cys Asn Gly Ile
20 25 30

Pro Gly Ala Ala Ala Trp Glu Ala Ala Leu Pro Arg Arg Arg Pro Arg
35 40 45

Arg His Pro Ser Val Asn Pro Arg Ser Arg Ala Ala Gly Ser Pro Arg
50 55 60

Thr Arg Gly Arg Arg Thr Glu Glu Arg Pro Ser Gly Ser Arg Leu Gly
65 70 75 80

Asp Arg Gly Arg Gly Arg Ala Leu Pro Gly Gly Arg Leu Gly Gly Arg
85 90 95

Gly Arg Gly Arg Ala Pro Glu Arg Val Gly Gly Arg Gly Arg Gly Arg
100 105 110

Gly Thr Ala Ala Pro Arg Ala Ala Pro Ala Ala Arg Gly Ser Arg Pro
115 120 125

Gly Pro Ala Gly Thr Met Ala Ala Gly Ser Ile Thr Thr Leu Pro Ala
130 135 140

Leu Pro Glu Asp Gly Gly Ser Gly Ala Phe Pro Pro Gly His Phe Lys
145 150 155 160

Asp Pro Lys Arg Leu Tyr Cys Lys Asn Gly Gly Phe Phe Leu Arg Ile
165 170 175

His Pro Asp Gly Arg Val Asp Gly Val Arg Glu Lys Ser Asp Pro His
180 185 190

Ile Lys Leu Gln Leu Gln Ala Glu Glu Arg Gly Val Val Ser Ile Lys
195 200 205

Gly Val Cys Ala Asn Arg Tyr Leu Ala Met Lys Glu Asp Gly Arg Leu
210 215 220

Leu Ala Ser Lys Cys Val Thr Asp Glu Cys Phe Phe Phe Glu Arg Leu
225 230 235 240

Glu Ser Asn Asn Tyr Asn Thr Tyr Arg Ser Arg Lys Tyr Thr Ser Trp
245 250 255

Tyr Val Ala Leu Lys Arg Thr Gly Gln Tyr Lys Leu Gly Ser Lys Thr
260 265 270

Gly Pro Gly Gln Lys Ala Ile Leu Phe Leu Pro Met Ser Ala Lys Ser
275 280 285

<210> 149

<211> 582

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 149

Met Ser Pro Ala Pro Arg Pro Pro Arg Cys Leu Leu Leu Pro Leu Leu
1 5 10 15

Thr Leu Gly Thr Ala Leu Ala Ser Leu Gly Ser Ala Gln Ser Ser Ser
20 25 30

Phe Ser Pro Glu Ala Trp Leu Gln Gln Tyr Gly Tyr Leu Pro Pro Gly
35 40 45

Asp Leu Arg Thr His Thr Gln Arg Ser Pro Gln Ser Leu Ser Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Ala Met Gln Lys Phe Tyr Gly Leu Gln Val Thr Gly Lys Ala
65 70 75 80

Asp Ala Asp Thr Met Lys Ala Met Arg Arg Pro Arg Cys Gly Val Pro
85 90 95

Asp Lys Phe Gly Ala Glu Ile Lys Ala Asn Val Arg Arg Lys Arg Tyr
100 105 110

```
Ala Ile Gln Gly Leu Lys Trp Gln His Asn Glu Ile Thr Phe Cys Ile
        115                 120                 125

Gln Asn Tyr Thr Pro Lys Val Gly Glu Tyr Ala Thr Tyr Glu Ala Ile
    130                 135                 140

Arg Lys Ala Phe Arg Val Trp Glu Ser Ala Thr Pro Leu Arg Phe Arg
145                 150                 155                 160

Glu Val Pro Tyr Ala Tyr Ile Arg Glu Gly His Glu Lys Gln Ala Asp
                165                 170                 175

Ile Met Ile Phe Phe Ala Glu Gly Phe His Gly Asp Ser Thr Pro Phe
            180                 185                 190

Asp Gly Glu Gly Gly Phe Leu Ala His Ala Tyr Phe Pro Gly Pro Asn
        195                 200                 205

Ile Gly Gly Asp Thr His Phe Asp Ser Ala Glu Pro Trp Thr Val Arg
    210                 215                 220

Asn Glu Asp Leu Asn Gly Asn Asp Ile Phe Leu Val Ala Val His Glu
225                 230                 235                 240

Leu Gly His Ala Leu Gly Leu Glu His Ser Ser Asp Pro Ser Ala Ile
                245                 250                 255

Met Ala Pro Phe Tyr Gln Trp Met Asp Thr Glu Asn Phe Val Leu Pro
            260                 265                 270

Asp Asp Asp Arg Arg Gly Ile Gln Gln Leu Tyr Gly Gly Glu Ser Gly
        275                 280                 285

Phe Pro Thr Lys Met Pro Pro Gln Pro Arg Thr Thr Ser Arg Pro Ser
    290                 295                 300
```

Val Pro Asp Lys Pro Lys Asn Pro Thr Tyr Gly Pro Asn Ile Cys Asp
305 310 315 320

Gly Asn Phe Asp Thr Val Ala Met Leu Arg Gly Glu Met Phe Val Phe
325 330 335

Lys Glu Arg Trp Phe Trp Arg Val Arg Asn Asn Gln Val Met Asp Gly
340 345 350

Tyr Pro Met Pro Ile Gly Gln Phe Trp Arg Gly Leu Pro Ala Ser Ile
355 360 365

Asn Thr Ala Tyr Glu Arg Lys Asp Gly Lys Phe Val Phe Phe Lys Gly
370 375 380

Asp Lys His Trp Val Phe Asp Glu Ala Ser Leu Glu Pro Gly Tyr Pro
385 390 395 400

Lys His Ile Lys Glu Leu Gly Arg Gly Leu Pro Thr Asp Lys Ile Asp
405 410 415

Ala Ala Leu Phe Trp Met Pro Asn Gly Lys Thr Tyr Phe Phe Arg Gly
420 425 430

Asn Lys Tyr Tyr Arg Phe Asn Glu Glu Leu Arg Ala Val Asp Ser Glu
435 440 445

Tyr Pro Lys Asn Ile Lys Val Trp Glu Gly Ile Pro Glu Ser Pro Arg
450 455 460

Gly Ser Phe Met Gly Ser Asp Glu Val Phe Thr Tyr Phe Tyr Lys Gly
465 470 475 480

Asn Lys Tyr Trp Lys Phe Asn Asn Gln Lys Leu Lys Val Glu Pro Gly
485 490 495

Tyr Pro Lys Ser Ala Leu Arg Asp Trp Met Gly Cys Pro Ser Gly Gly
500 505 510

Arg Pro Asp Glu Gly Thr Glu Glu Glu Thr Glu Val Ile Ile Ile Glu
515 520 525

Val Asp Glu Glu Gly Gly Gly Ala Val Ser Ala Ala Ala Val Val Leu
530 535 540

Pro Val Leu Leu Leu Leu Leu Val Leu Ala Val Gly Leu Ala Val Phe
545 550 555 560

Phe Phe Arg Arg His Gly Thr Pro Arg Arg Leu Leu Tyr Cys Gln Arg
565 570 575

Ser Leu Leu Asp Lys Val
580

<210> 150

<211> 1255

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 150

Met Glu Leu Ala Ala Leu Cys Arg Trp Gly Leu Leu Leu Ala Leu Leu
1 5 10 15

Pro Pro Gly Ala Ala Ser Thr Gln Val Cys Thr Gly Thr Asp Met Lys
20 25 30

Leu Arg Leu Pro Ala Ser Pro Glu Thr His Leu Asp Met Leu Arg His
35 40 45

Leu Tyr Gln Gly Cys Gln Val Val Gln Gly Asn Leu Glu Leu Thr Tyr
50 55 60

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

Gln Gly Tyr Val Leu Ile Ala His Asn Gln Val Arg Gln Val Pro Leu
85 90 95

Gln Arg Leu Arg Ile Val Arg Gly Thr Gln Leu Phe Glu Asp Asn Tyr
100 105 110

Ala Leu Ala Val Leu Asp Asn Gly Asp Pro Leu Asn Asn Thr Thr Pro
115 120 125

Val Thr Gly Ala Ser Pro Gly Gly Leu Arg Glu Leu Gln Leu Arg Ser
130 135 140

Leu Thr Glu Ile Leu Lys Gly Gly Val Leu Ile Gln Arg Asn Pro Gln
145 150 155 160

Leu Cys Tyr Gln Asp Thr Ile Leu Trp Lys Asp Ile Phe His Lys Asn
165 170 175

Asn Gln Leu Ala Leu Thr Leu Ile Asp Thr Asn Arg Ser Arg Ala Cys
180 185 190

His Pro Cys Ser Pro Met Cys Lys Gly Ser Arg Cys Trp Gly Glu Ser
195 200 205

Ser Glu Asp Cys Gln Ser Leu Thr Arg Thr Val Cys Ala Gly Gly Cys
210 215 220

Ala Arg Cys Lys Gly Pro Leu Pro Thr Asp Cys Cys His Glu Gln Cys

225 230 235 240

Ala Ala Gly Cys Thr Gly Pro Lys His Ser Asp Cys Leu Ala Cys Leu
245 250 255

His Phe Asn His Ser Gly Ile Cys Glu Leu His Cys Pro Ala Leu Val
260 265 270

Thr Tyr Asn Thr Asp Thr Phe Glu Ser Met Pro Asn Pro Glu Gly Arg
275 280 285

Tyr Thr Phe Gly Ala Ser Cys Val Thr Ala Cys Pro Tyr Asn Tyr Leu
290 295 300

Ser Thr Asp Val Gly Ser Cys Thr Leu Val Cys Pro Leu His Asn Gln
305 310 315 320

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

Pro Cys Ala Arg Val Cys Tyr Gly Leu Gly Met Glu His Leu Arg Glu
340 345 350

Val Arg Ala Val Thr Ser Ala Asn Ile Gln Glu Phe Ala Gly Cys Lys
355 360 365

Lys Ile Phe Gly Ser Leu Ala Phe Leu Pro Glu Ser Phe Asp Gly Asp
370 375 380

Pro Ala Ser Asn Thr Ala Pro Leu Gln Pro Glu Gln Leu Gln Val Phe
385 390 395 400

Glu Thr Leu Glu Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Tyr Ile Ser Ala Trp Pro
405 410 415

Asp Ser Leu Pro Asp Leu Ser Val Phe Gln Asn Leu Gln Val Ile Arg
420 425 430

Gly Arg Ile Leu His Asn Gly Ala Tyr Ser Leu Thr Leu Gln Gly Leu
435 440 445

Gly Ile Ser Trp Leu Gly Leu Arg Ser Leu Arg Glu Leu Gly Ser Gly
450 455 460

Leu Ala Leu Ile His His Asn Thr His Leu Cys Phe Val His Thr Val
465 470 475 480

Pro Trp Asp Gln Leu Phe Arg Asn Pro His Gln Ala Leu Leu His Thr
485 490 495

Ala Asn Arg Pro Glu Asp Glu Cys Val Gly Glu Gly Leu Ala Cys His
500 505 510

Gln Leu Cys Ala Arg Gly His Cys Trp Gly Pro Gly Pro Thr Gln Cys
515 520 525

Val Asn Cys Ser Gln Phe Leu Arg Gly Gln Glu Cys Val Glu Glu Cys
530 535 540

Arg Val Leu Gln Gly Leu Pro Arg Glu Tyr Val Asn Ala Arg His Cys
545 550 555 560

Leu Pro Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Gln Asn Gly Ser Val Thr Cys
565 570 575

Phe Gly Pro Glu Ala Asp Gln Cys Val Ala Cys Ala His Tyr Lys Asp
580 585 590

Pro Pro Phe Cys Val Ala Arg Cys Pro Ser Gly Val Lys Pro Asp Leu
595 600 605

Ser Tyr Met Pro Ile Trp Lys Phe Pro Asp Glu Glu Gly Ala Cys Gln
610 615 620

```
Pro Cys Pro Ile Asn Cys Thr His Ser Cys Val Asp Leu Asp Asp Lys
625                 630                 635                 640

Gly Cys Pro Ala Glu Gln Arg Ala Ser Pro Leu Thr Ser Ile Ile Ser
                645                 650                 655

Ala Val Val Gly Ile Leu Leu Val Val Val Leu Gly Val Val Phe Gly
            660                 665                 670

Ile Leu Ile Lys Arg Arg Gln Gln Lys Ile Arg Lys Tyr Thr Met Arg
        675                 680                 685

Arg Leu Leu Gln Glu Thr Glu Leu Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly
    690                 695                 700

Ala Met Pro Asn Gln Ala Gln Met Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Leu
705                 710                 715                 720

Arg Lys Val Lys Val Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys
                725                 730                 735

Gly Ile Trp Ile Pro Asp Gly Glu Asn Val Lys Ile Pro Val Ala Ile
            740                 745                 750

Lys Val Leu Arg Glu Asn Thr Ser Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu
        755                 760                 765

Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Gly Val Gly Ser Pro Tyr Val Ser Arg
    770                 775                 780

Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser Thr Val Gln Leu Val Thr Gln Leu
785                 790                 795                 800

Met Pro Tyr Gly Cys Leu Leu Asp His Val Arg Glu Asn Arg Gly Arg
                805                 810                 815
```

```
Leu Gly Ser Gln Asp Leu Leu Asn Trp Cys Met Gln Ile Ala Lys Gly
            820                 825                 830

Met Ser Tyr Leu Glu Asp Val Arg Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala
        835                 840                 845

Arg Asn Val Leu Val Lys Ser Pro Asn His Val Lys Ile Thr Asp Phe
    850                 855                 860

Gly Leu Ala Arg Leu Leu Asp Ile Asp Glu Thr Glu Tyr His Ala Asp
865                 870                 875                 880

Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu Arg
                885                 890                 895

Arg Arg Phe Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val
            900                 905                 910

Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala
        915                 920                 925

Arg Glu Ile Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro
    930                 935                 940

Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met
945                 950                 955                 960

Ile Asp Ser Glu Cys Arg Pro Arg Phe Arg Glu Leu Val Ser Glu Phe
                965                 970                 975

Ser Arg Met Ala Arg Asp Pro Gln Arg Phe Val Val Ile Gln Asn Glu
            980                 985                 990

Asp Leu Gly Pro Ala Ser Pro Leu  Asp Ser Thr Phe Tyr  Arg Ser Leu
        995                 1000                1005
```

```
Leu Glu  Asp Asp Asp Met Gly  Asp Leu Val Asp Ala  Glu Glu Tyr
    1010                1015                1020

Leu Val  Pro Gln Gln Gly Phe  Phe Cys Pro Asp Pro  Ala Pro Gly
    1025                1030                1035

Ala Gly  Gly Met Val His His  Arg His Arg Ser Ser  Ser Thr Arg
    1040                1045                1050

Ser Gly  Gly Gly Asp Leu Thr  Leu Gly Leu Glu Pro  Ser Glu Glu
    1055                1060                1065

Glu Ala  Pro Arg Ser Pro Leu  Ala Pro Ser Glu Gly  Ala Gly Ser
    1070                1075                1080

Asp Val  Phe Asp Gly Asp Leu  Gly Met Gly Ala Ala  Lys Gly Leu
    1085                1090                1095

Gln Ser  Leu Pro Thr His Asp  Pro Ser Pro Leu Gln  Arg Tyr Ser
    1100                1105                1110

Glu Asp  Pro Thr Val Pro Leu  Pro Ser Glu Thr Asp  Gly Tyr Val
    1115                1120                1125

Ala Pro  Leu Thr Cys Ser Pro  Gln Pro Glu Tyr Val  Asn Gln Pro
    1130                1135                1140

Asp Val  Arg Pro Gln Pro Pro  Ser Pro Arg Glu Gly  Pro Leu Pro
    1145                1150                1155

Ala Ala  Arg Pro Ala Gly Ala  Thr Leu Glu Arg Pro  Lys Thr Leu
    1160                1165                1170

Ser Pro  Gly Lys Asn Gly Val  Val Lys Asp Val Phe  Ala Phe Gly
```

1175 1180 1185

Gly Ala Val Glu Asn Pro Glu Tyr Leu Thr Pro Gln Gly Gly Ala
1190 1195 1200

Ala Pro Gln Pro His Pro Pro Pro Ala Phe Ser Pro Ala Phe Asp
1205 1210 1215

Asn Leu Tyr Tyr Trp Asp Gln Asp Pro Pro Glu Arg Gly Ala Pro
1220 1225 1230

Pro Ser Thr Phe Lys Gly Thr Pro Thr Ala Glu Asn Pro Glu Tyr
1235 1240 1245

Leu Gly Leu Asp Val Pro Val
1250 1255

<210> 151

<211> 552

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 151

Met Ala Glu Lys Gln Lys His Asp Gly Arg Val Lys Ile Gly His Tyr
1 5 10 15

Val Leu Gly Asp Thr Leu Gly Val Gly Thr Phe Gly Lys Val Lys Ile
20 25 30

Gly Glu His Gln Leu Thr Gly His Lys Val Ala Val Lys Ile Leu Asn
35 40 45

Arg Gln Lys Ile Arg Ser Leu Asp Val Val Gly Lys Ile Lys Arg Glu
50 55 60

Ile Gln Asn Leu Lys Leu Phe Arg His Pro His Ile Ile Lys Leu Tyr
65 70 75 80

Gln Val Ile Ser Thr Pro Thr Asp Phe Phe Met Val Met Glu Tyr Val
85 90 95

Ser Gly Gly Glu Leu Phe Asp Tyr Ile Cys Lys His Gly Arg Val Glu
100 105 110

Glu Met Glu Ala Arg Arg Leu Phe Gln Gln Ile Leu Ser Ala Val Asp
115 120 125

Tyr Cys His Arg His Met Val Val His Arg Asp Leu Lys Pro Glu Asn
130 135 140

Val Leu Leu Asp Ala His Met Asn Ala Lys Ile Ala Asp Phe Gly Leu
145 150 155 160

Ser Asn Met Met Ser Asp Gly Glu Phe Leu Arg Thr Ser Cys Gly Ser
165 170 175

Pro Asn Tyr Ala Ala Pro Glu Val Ile Ser Gly Arg Leu Tyr Ala Gly
180 185 190

Pro Glu Val Asp Ile Trp Ser Cys Gly Val Ile Leu Tyr Ala Leu Leu
195 200 205

Cys Gly Thr Leu Pro Phe Asp Asp Glu His Val Pro Thr Leu Phe Lys
210 215 220

Lys Ile Arg Gly Gly Val Phe Tyr Ile Pro Glu Tyr Leu Asn Arg Ser

225 230 235 240

Val Ala Thr Leu Leu Met His Met Leu Gln Val Asp Pro Leu Lys Arg
245 250 255

Ala Thr Ile Lys Asp Ile Arg Glu His Glu Trp Phe Lys Gln Asp Leu
260 265 270

Pro Ser Tyr Leu Phe Pro Glu Asp Pro Ser Tyr Asp Ala Asn Val Ile
275 280 285

Asp Asp Glu Ala Val Lys Glu Val Cys Glu Lys Phe Glu Cys Thr Glu
290 295 300

Ser Glu Val Met Asn Ser Leu Tyr Ser Gly Asp Pro Gln Asp Gln Leu
305 310 315 320

Ala Val Ala Tyr His Leu Ile Ile Asp Asn Arg Arg Ile Met Asn Gln
325 330 335

Ala Ser Glu Phe Tyr Leu Ala Ser Ser Pro Pro Ser Gly Ser Phe Met
340 345 350

Asp Asp Ser Ala Met His Ile Pro Pro Gly Leu Lys Pro His Pro Glu
355 360 365

Arg Met Pro Pro Leu Ile Ala Asp Ser Pro Lys Ala Arg Cys Pro Leu
370 375 380

Asp Ala Leu Asn Thr Thr Lys Pro Lys Ser Leu Ala Val Lys Lys Ala
385 390 395 400

Lys Trp His Leu Gly Ile Arg Ser Gln Ser Lys Pro Tyr Asp Ile Met
405 410 415

Ala Glu Val Tyr Arg Ala Met Lys Gln Leu Asp Phe Glu Trp Lys Val
420 425 430

Val Asn Ala Tyr His Leu Arg Val Arg Arg Lys Asn Pro Val Thr Gly
435 440 445

Asn Tyr Val Lys Met Ser Leu Gln Leu Tyr Leu Val Asp Asn Arg Ser
450 455 460

Tyr Leu Leu Asp Phe Lys Ser Ile Asp Asp Glu Val Val Glu Gln Arg
465 470 475 480

Ser Gly Ser Ser Thr Pro Gln Arg Ser Cys Ser Ala Ala Gly Leu His
485 490 495

Arg Pro Arg Ser Ser Phe Asp Ser Thr Thr Ala Glu Ser His Ser Leu
500 505 510

Ser Gly Ser Leu Thr Gly Ser Leu Thr Gly Ser Thr Leu Ser Ser Val
515 520 525

Ser Pro Arg Leu Gly Ser His Thr Met Asp Phe Phe Glu Met Cys Ala
530 535 540

Ser Leu Ile Thr Thr Leu Ala Arg
545 550

<210> 152

<211> 837

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 152

```
Met Phe Leu Trp Leu Phe Leu Ile Leu Ser Ala Leu Ile Ser Ser Thr
1               5                  10                  15

Asn Ala Asp Ser Asp Ile Ser Val Glu Ile Cys Asn Val Cys Ser Cys
            20                  25                  30

Val Ser Val Glu Asn Val Leu Tyr Val Asn Cys Glu Lys Val Ser Val
        35                  40                  45

Tyr Arg Pro Asn Gln Leu Lys Pro Pro Trp Ser Asn Phe Tyr His Leu
    50                  55                  60

Asn Phe Gln Asn Asn Phe Leu Asn Ile Leu Tyr Pro Asn Thr Phe Leu
65                  70                  75                  80

Asn Phe Ser His Ala Val Ser Leu His Leu Gly Asn Asn Lys Leu Gln
                85                  90                  95

Asn Ile Glu Gly Gly Ala Phe Leu Gly Leu Ser Ala Leu Lys Gln Leu
            100                 105                 110

His Leu Asn Asn Asn Glu Leu Lys Ile Leu Arg Ala Asp Thr Phe Leu
        115                 120                 125

Gly Ile Glu Asn Leu Glu Tyr Leu Gln Ala Asp Tyr Asn Leu Ile Lys
    130                 135                 140

Tyr Ile Glu Arg Gly Ala Phe Asn Lys Leu His Lys Leu Lys Val Leu
145                 150                 155                 160

Ile Leu Asn Asp Asn Leu Ile Ser Phe Leu Pro Asp Asn Ile Phe Arg
                165                 170                 175

Phe Ala Ser Leu Thr His Leu Asp Ile Arg Gly Asn Arg Ile Gln Lys
            180                 185                 190
```

```
Leu Pro Tyr Ile Gly Val Leu Glu His Ile Gly Arg Val Val Glu Leu
        195                 200                 205

Gln Leu Glu Asp Asn Pro Trp Asn Cys Ser Cys Asp Leu Leu Pro Leu
    210                 215                 220

Lys Ala Trp Leu Glu Asn Met Pro Tyr Asn Ile Tyr Ile Gly Glu Ala
225                 230                 235                 240

Ile Cys Glu Thr Pro Ser Asp Leu Tyr Gly Arg Leu Leu Lys Glu Thr
                245                 250                 255

Asn Lys Gln Glu Leu Cys Pro Met Gly Thr Gly Ser Asp Phe Asp Val
            260                 265                 270

Arg Ile Leu Pro Pro Ser Gln Leu Glu Asn Gly Tyr Thr Thr Pro Asn
        275                 280                 285

Gly His Thr Thr Gln Thr Ser Leu His Arg Leu Val Thr Lys Pro Pro
    290                 295                 300

Lys Thr Thr Asn Pro Ser Lys Ile Ser Gly Ile Val Ala Gly Lys Ala
305                 310                 315                 320

Leu Ser Asn Arg Asn Leu Ser Gln Ile Val Ser Tyr Gln Thr Arg Val
                325                 330                 335

Pro Pro Leu Thr Pro Cys Pro Ala Pro Cys Phe Cys Lys Thr His Pro
            340                 345                 350

Ser Asp Leu Gly Leu Ser Val Asn Cys Gln Glu Lys Asn Ile Gln Ser
        355                 360                 365

Met Ser Glu Leu Ile Pro Lys Pro Leu Asn Ala Lys Lys Leu His Val
    370                 375                 380

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

385 390 395 400

Glu Gly Leu Asp Leu Leu His Leu Gly Ser Asn Gln Ile Thr Val Ile
405 410 415

Lys Gly Asp Val Phe His Asn Leu Thr Asn Leu Arg Arg Leu Tyr Leu
420 425 430

Asn Gly Asn Gln Ile Glu Arg Leu Tyr Pro Glu Ile Phe Ser Gly Leu
435 440 445

His Asn Leu Gln Tyr Leu Tyr Leu Glu Tyr Asn Leu Ile Lys Glu Ile
450 455 460

Ser Ala Gly Thr Phe Asp Ser Met Pro Asn Leu Gln Leu Leu Tyr Leu
465 470 475 480

Asn Asn Asn Leu Leu Lys Ser Leu Pro Val Tyr Ile Phe Ser Gly Ala
485 490 495

Pro Leu Ala Arg Leu Asn Leu Arg Asn Asn Lys Phe Met Tyr Leu Pro
500 505 510

Val Ser Gly Val Leu Asp Gln Leu Gln Ser Leu Thr Gln Ile Asp Leu
515 520 525

Glu Gly Asn Pro Trp Asp Cys Thr Cys Asp Leu Val Ala Leu Lys Leu
530 535 540

Trp Val Glu Lys Leu Ser Asp Gly Ile Val Val Lys Glu Leu Lys Cys
545 550 555 560

Glu Thr Pro Val Gln Phe Ala Asn Ile Glu Leu Lys Ser Leu Lys Asn
565 570 575

Glu Ile Leu Cys Pro Lys Leu Leu Asn Lys Pro Ser Ala Pro Phe Thr
580 585 590

Ser Pro Ala Pro Ala Ile Thr Phe Thr Thr Pro Leu Gly Pro Ile Arg
595 600 605

Ser Pro Pro Gly Gly Pro Val Pro Leu Ser Ile Leu Ile Leu Ser Ile
610 615 620

Leu Val Val Leu Ile Leu Thr Val Phe Val Ala Phe Cys Leu Leu Val
625 630 635 640

Phe Val Leu Arg Arg Asn Lys Lys Pro Thr Val Lys His Glu Gly Leu
645 650 655

Gly Asn Pro Asp Cys Gly Ser Met Gln Leu Gln Leu Arg Lys His Asp
660 665 670

His Lys Thr Asn Lys Lys Asp Gly Leu Ser Thr Glu Ala Phe Ile Pro
675 680 685

Gln Thr Ile Glu Gln Met Ser Lys Ser His Thr Cys Gly Leu Lys Glu
690 695 700

Ser Glu Thr Gly Phe Met Phe Ser Asp Pro Pro Gly Gln Lys Val Val
705 710 715 720

Met Arg Asn Val Ala Asp Lys Glu Lys Asp Leu Leu His Val Asp Thr
725 730 735

Arg Lys Arg Leu Ser Thr Ile Asp Glu Leu Asp Glu Leu Phe Pro Ser
740 745 750

Arg Asp Ser Asn Val Phe Ile Gln Asn Phe Leu Glu Ser Lys Lys Glu
755 760 765

Tyr Asn Ser Ile Gly Val Ser Gly Phe Glu Ile Arg Tyr Pro Glu Lys
770 775 780

Gln Pro Asp Lys Lys Ser Lys Lys Ser Leu Ile Gly Gly Asn His Ser
785 790 795 800

Lys Ile Val Val Glu Gln Arg Lys Ser Glu Tyr Phe Glu Leu Lys Ala
805 810 815

Lys Leu Gln Ser Ser Pro Asp Tyr Leu Gln Val Leu Glu Glu Gln Thr
820 825 830

Ala Leu Asn Lys Ile
835

<210> 153

<211> 379

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 153

Met Pro Arg Ser Ser Arg Ser Pro Gly Asp Pro Gly Ala Leu Leu Glu
1 5 10 15

Asp Val Ala His Asn Pro Arg Pro Arg Arg Ile Ala Gln Arg Gly Arg
20 25 30

Asn Thr Ser Arg Met Ala Glu Asp Thr Ser Pro Asn Met Asn Asp Asn
35 40 45

Ile Leu Leu Pro Val Arg Asn Asn Asp Gln Ala Leu Gly Leu Thr Gln
50 55 60

```
Cys Met Leu Gly Cys Val Ser Trp Phe Thr Cys Phe Ala Cys Ser Leu
65                  70                  75                  80

Arg Thr Gln Ala Gln Gln Val Leu Phe Asn Thr Cys Arg Cys Lys Leu
                85                  90                  95

Leu Cys Gln Lys Leu Met Glu Lys Thr Gly Ile Leu Leu Leu Cys Ala
            100                 105                 110

Phe Gly Phe Trp Met Phe Ser Ile His Leu Pro Ser Lys Met Lys Val
        115                 120                 125

Trp Gln Asp Asp Ser Ile Asn Gly Pro Leu Gln Ser Leu Arg Leu Tyr
    130                 135                 140

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

Ser Met Asn Gln Leu Ile Ala Lys Leu Gln Glu Met Glu Ala Met Ser
                165                 170                 175

Asp Glu Gln Lys Met Ala Gln Lys Ile Met Lys Met Ile His Gly Asp
            180                 185                 190

Tyr Ile Glu Lys Pro Asp Phe Ala Leu Lys Ser Ile Gly Ala Ser Ile
        195                 200                 205

Asp Phe Glu His Thr Ser Val Thr Tyr Asn His Glu Lys Ala His Ser
    210                 215                 220

Tyr Trp Asn Trp Ile Gln Leu Trp Asn Tyr Ala Gln Pro Pro Asp Val
225                 230                 235                 240

Ile Leu Glu Pro Asn Val Thr Pro Gly Asn Cys Trp Ala Phe Glu Gly
                245                 250                 255

Asp Arg Gly Gln Val Thr Ile Gln Leu Ala Gln Lys Val Tyr Leu Ser
```

260 265 270

Asn Leu Thr Leu Gln His Ile Pro Lys Thr Ile Ser Leu Ser Gly Ser
275 280 285

Leu Asp Thr Ala Pro Lys Asp Phe Val Ile Tyr Gly Met Glu Gly Ser
290 295 300

Pro Lys Glu Glu Val Phe Leu Gly Ala Phe Gln Phe Gln Pro Glu Asn
305 310 315 320

Ile Ile Gln Met Phe Pro Leu Gln Asn Gln Pro Ala Arg Ala Phe Ser
325 330 335

Ala Val Lys Val Lys Ile Ser Ser Asn Trp Gly Asn Pro Gly Phe Thr
340 345 350

Cys Leu Tyr Arg Val Arg Val His Gly Ser Val Ala Pro Pro Arg Glu
355 360 365

Gln Pro His Gln Asn Pro Tyr Pro Lys Arg Asp
370 375

<210> 154

<211> 601

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 154

Met His Pro Leu Gln Cys Val Leu Gln Val Gln Arg Ser Leu Gly Trp
1 5 10 15

```
Gly Pro Leu Ala Ser Val Ser Trp Leu Ser Leu Arg Met Cys Arg Ala
            20                  25                  30

His Ser Ser Leu Ser Ser Thr Met Cys Pro Ser Pro Glu Arg Gln Glu
        35                  40                  45

Asp Gly Ala Arg Lys Asp Phe Ser Ser Arg Leu Ala Ala Gly Pro Thr
    50                  55                  60

Phe Gln His Phe Leu Lys Ser Ala Ser Ala Pro Gln Glu Lys Leu Ser
65                  70                  75                  80

Ser Glu Val Glu Asp Pro Pro Pro Tyr Leu Met Met Asp Glu Leu Leu
                85                  90                  95

Gly Arg Gln Arg Lys Val Tyr Leu Glu Thr Tyr Gly Cys Gln Met Asn
            100                 105                 110

Val Asn Asp Thr Glu Ile Ala Trp Ser Ile Leu Gln Lys Ser Gly Tyr
        115                 120                 125

Leu Arg Thr Ser Asn Leu Gln Glu Ala Asp Val Ile Leu Leu Val Thr
    130                 135                 140

Cys Ser Ile Arg Glu Lys Ala Glu Gln Thr Ile Trp Asn Arg Leu His
145                 150                 155                 160

Gln Leu Lys Ala Leu Lys Thr Arg Arg Pro Arg Ser Arg Val Pro Leu
                165                 170                 175

Arg Ile Gly Ile Leu Gly Cys Met Ala Glu Arg Leu Lys Glu Glu Ile
            180                 185                 190

Leu Asn Arg Glu Lys Met Val Asp Ile Leu Ala Gly Pro Asp Ala Tyr
        195                 200                 205
```

Arg Asp Leu Pro Arg Leu Leu Ala Val Ala Glu Ser Gly Gln Gln Ala
210 215 220

Ala Asn Val Leu Leu Ser Leu Asp Glu Thr Tyr Ala Asp Val Met Pro
225 230 235 240

Val Gln Thr Ser Ala Ser Ala Thr Ser Ala Phe Val Ser Ile Met Arg
245 250 255

Gly Cys Asp Asn Met Cys Ser Tyr Cys Ile Val Pro Phe Thr Arg Gly
260 265 270

Arg Glu Arg Ser Arg Pro Ile Ala Ser Ile Leu Glu Glu Val Lys Lys
275 280 285

Leu Ser Glu Gln Val Phe Leu Pro Pro Arg Pro Pro Lys Val Leu Gly
290 295 300

Leu Gln Gly Leu Lys Glu Val Thr Leu Leu Gly Gln Asn Val Asn Ser
305 310 315 320

Phe Arg Asp Asn Ser Glu Val Gln Phe Asn Ser Ala Val Pro Thr Asn
325 330 335

Leu Ser Arg Gly Phe Thr Thr Asn Tyr Lys Thr Lys Gln Gly Gly Leu
340 345 350

Arg Phe Ala His Leu Leu Asp Gln Val Ser Arg Val Asp Pro Glu Met
355 360 365

Arg Ile Arg Phe Thr Ser Pro His Pro Lys Asp Phe Pro Asp Glu Val
370 375 380

Leu Gln Leu Ile His Glu Arg Asp Asn Ile Cys Lys Gln Ile His Leu
385 390 395 400

Pro Ala Gln Ser Gly Ser Ser Arg Val Leu Glu Ala Met Arg Arg Gly
405 410 415

Tyr Ser Arg Glu Ala Tyr Val Glu Leu Val His His Ile Arg Glu Ser
420 425 430

Ile Pro Gly Val Ser Leu Ser Ser Asp Phe Ile Ala Gly Phe Cys Gly
435 440 445

Glu Thr Glu Glu Asp His Val Gln Thr Val Ser Leu Leu Arg Glu Val
450 455 460

Gln Tyr Asn Met Gly Phe Leu Phe Ala Tyr Ser Met Arg Gln Lys Thr
465 470 475 480

Arg Ala Tyr His Arg Leu Lys Asp Asp Val Pro Glu Glu Val Lys Leu
485 490 495

Arg Arg Leu Glu Glu Leu Ile Thr Ile Phe Arg Glu Glu Ala Thr Lys
500 505 510

Ala Asn Gln Thr Ser Val Gly Cys Thr Gln Leu Val Leu Val Glu Gly
515 520 525

Leu Ser Lys Arg Ser Ala Thr Asp Leu Cys Gly Arg Asn Asp Gly Asn
530 535 540

Leu Lys Val Ile Phe Pro Asp Ala Glu Met Glu Asp Val Asn Asn Pro
545 550 555 560

Gly Leu Arg Val Arg Ala Gln Pro Gly Asp Tyr Val Leu Val Lys Ile
565 570 575

Thr Ser Ala Ser Ser Gln Thr Leu Arg Gly His Val Leu Cys Arg Thr
580 585 590

Thr Leu Arg Asp Ser Ser Ala Tyr Cys
595 600

<210> 155

<211> 356

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 155

Met Ser Pro Cys Gly Arg Ala Arg Arg Gln Thr Ser Arg Gly Ala Met
1 5 10 15

Ala Val Leu Ala Trp Lys Phe Pro Arg Thr Arg Leu Pro Met Gly Ala
20 25 30

Ser Ala Leu Cys Val Val Val Leu Cys Trp Leu Tyr Ile Phe Pro Val
35 40 45

Tyr Arg Leu Pro Asn Glu Lys Glu Ile Val Gln Gly Val Leu Gln Gln
50 55 60

Gly Thr Ala Trp Arg Arg Asn Gln Thr Ala Ala Arg Ala Phe Arg Lys
65 70 75 80

Gln Met Glu Asp Cys Cys Asp Pro Ala His Leu Phe Ala Met Thr Lys
85 90 95

Met Asn Ser Pro Met Gly Lys Ser Met Trp Tyr Asp Gly Glu Phe Leu
100 105 110

```
Tyr Ser Phe Thr Ile Asp Asn Ser Thr Tyr Ser Leu Phe Pro Gln Ala
        115                 120                 125

Thr Pro Phe Gln Leu Pro Leu Lys Lys Cys Ala Val Val Gly Asn Gly
    130                 135                 140

Gly Ile Leu Lys Lys Ser Gly Cys Gly Arg Gln Ile Asp Glu Ala Asn
145                 150                 155                 160

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

Asp Val Gly Ser Lys Ser Gln Leu Val Thr Ala Asn Pro Ser Ile Ile
            180                 185                 190

Arg Gln Arg Phe Gln Asn Leu Leu Trp Ser Arg Lys Thr Phe Val Asp
        195                 200                 205

Asn Met Lys Ile Tyr Asn His Ser Tyr Ile Tyr Met Pro Ala Phe Ser
    210                 215                 220

Met Lys Thr Gly Thr Glu Pro Ser Leu Arg Val Tyr Tyr Thr Leu Ser
225                 230                 235                 240

Asp Val Gly Ala Asn Gln Thr Val Leu Phe Ala Asn Pro Asn Phe Leu
                245                 250                 255

Arg Ser Ile Gly Lys Phe Trp Lys Ser Arg Gly Ile His Ala Lys Arg
            260                 265                 270

Leu Ser Thr Gly Leu Phe Leu Val Ser Ala Ala Leu Gly Leu Cys Glu
        275                 280                 285

Glu Val Ala Ile Tyr Gly Phe Trp Pro Phe Ser Val Asn Met His Glu
    290                 295                 300

Gln Pro Ile Ser His His Tyr Tyr Asp Asn Val Leu Pro Phe Ser Gly
```

305 310 315 320

Phe His Ala Met Pro Glu Glu Phe Leu Gln Leu Trp Tyr Leu His Lys
325 330 335

Ile Gly Ala Leu Arg Met Gln Leu Asp Pro Cys Glu Asp Thr Ser Leu
340 345 350

Gln Pro Thr Ser
355

<210> 156

<211> 404

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 156

Met Ser His Ile Gln Ile Pro Pro Gly Leu Thr Glu Leu Leu Gln Gly
1 5 10 15

Tyr Thr Val Glu Val Leu Arg Gln Gln Pro Pro Asp Leu Val Glu Phe
20 25 30

Ala Val Glu Tyr Phe Thr Arg Leu Arg Glu Ala Arg Ala Pro Ala Ser
35 40 45

Val Leu Pro Ala Ala Thr Pro Arg Gln Ser Leu Gly His Pro Pro Pro
50 55 60

Glu Pro Gly Pro Asp Arg Val Ala Asp Ala Lys Gly Asp Ser Glu Ser
65 70 75 80

Glu Glu Asp Glu Asp Leu Glu Val Pro Val Pro Ser Arg Phe Asn Arg
85 90 95

Arg Val Ser Val Cys Ala Glu Thr Tyr Asn Pro Asp Glu Glu Glu Glu
100 105 110

Asp Thr Asp Pro Arg Val Ile His Pro Lys Thr Asp Glu Gln Arg Cys
115 120 125

Arg Leu Gln Glu Ala Cys Lys Asp Ile Leu Leu Phe Lys Asn Leu Asp
130 135 140

Gln Glu Gln Leu Ser Gln Val Leu Asp Ala Met Phe Glu Arg Ile Val
145 150 155 160

Lys Ala Asp Glu His Val Ile Asp Gln Gly Asp Asp Gly Asp Asn Phe
165 170 175

Tyr Val Ile Glu Arg Gly Thr Tyr Asp Ile Leu Val Thr Lys Asp Asn
180 185 190

Gln Thr Arg Ser Val Gly Gln Tyr Asp Asn Arg Gly Ser Phe Gly Glu
195 200 205

Leu Ala Leu Met Tyr Asn Thr Pro Arg Ala Ala Thr Ile Val Ala Thr
210 215 220

Ser Glu Gly Ser Leu Trp Gly Leu Asp Arg Val Thr Phe Arg Arg Ile
225 230 235 240

Ile Val Lys Asn Asn Ala Lys Lys Arg Lys Met Phe Glu Ser Phe Ile
245 250 255

Glu Ser Val Pro Leu Leu Lys Ser Leu Glu Val Ser Glu Arg Met Lys
260 265 270

Ile Val Asp Val Ile Gly Glu Lys Ile Tyr Lys Asp Gly Glu Arg Ile
275 280 285

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

Glu Val Ser Ile Leu Ile Arg Ser Arg Thr Lys Ser Asn Lys Asp Gly
305 310 315 320

Gly Asn Gln Glu Val Glu Ile Ala Arg Cys His Lys Gly Gln Tyr Phe
325 330 335

Gly Glu Leu Ala Leu Val Thr Asn Lys Pro Arg Ala Ala Ser Ala Tyr
340 345 350

Ala Val Gly Asp Val Lys Cys Leu Val Met Asp Val Gln Ala Phe Glu
355 360 365

Arg Leu Leu Gly Pro Cys Met Asp Ile Met Lys Arg Asn Ile Ser His
370 375 380

Tyr Glu Glu Gln Leu Val Lys Met Phe Gly Ser Ser Val Asp Leu Gly
385 390 395 400

Asn Leu Gly Gln

<210> 157

<211> 505

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 157

```
Met Ser Gly Ala Ser Ser Ser Glu Gln Asn Asn Asn Ser Tyr Glu Thr
1               5                  10                  15

Lys Thr Pro Asn Leu Arg Met Ser Glu Lys Lys Cys Ser Trp Ala Ser
            20                  25                  30

Tyr Met Thr Asn Ser Pro Thr Leu Ile Val Met Ile Gly Leu Pro Ala
        35                  40                  45

Arg Gly Lys Thr Tyr Val Ser Lys Lys Leu Thr Arg Tyr Leu Asn Trp
    50                  55                  60

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

Ala Val Lys Ser Tyr Lys Ser Tyr Asp Phe Phe Arg His Asp Asn Glu
                85                  90                  95

Glu Ala Met Lys Ile Arg Lys Gln Cys Ala Leu Val Ala Leu Glu Asp
            100                 105                 110

Val Lys Ala Tyr Leu Thr Glu Glu Asn Gly Gln Ile Ala Val Phe Asp
        115                 120                 125

Ala Thr Asn Thr Thr Arg Glu Arg Arg Asp Met Ile Leu Asn Phe Ala
    130                 135                 140

Glu Gln Asn Ser Phe Lys Val Phe Phe Val Glu Ser Val Cys Asp Asp
145                 150                 155                 160

Pro Asp Val Ile Ala Ala Asn Ile Leu Glu Val Lys Val Ser Ser Pro
                165                 170                 175

Asp Tyr Pro Glu Arg Asn Arg Glu Asn Val Met Glu Asp Phe Leu Lys
```

180 185 190

Arg Ile Glu Cys Tyr Lys Val Thr Tyr Arg Pro Leu Asp Pro Asp Asn
195 200 205

Tyr Asp Lys Asp Leu Ser Phe Ile Lys Val Ile Asn Val Gly Gln Arg
210 215 220

Phe Leu Val Asn Arg Val Gln Asp Tyr Ile Gln Ser Lys Ile Val Tyr
225 230 235 240

Tyr Leu Met Asn Ile His Val Gln Pro Arg Thr Ile Tyr Leu Cys Arg
245 250 255

His Gly Glu Ser Glu Phe Asn Leu Leu Gly Lys Ile Gly Gly Asp Ser
260 265 270

Gly Leu Ser Val Arg Gly Lys Gln Phe Ala Gln Ala Leu Arg Lys Phe
275 280 285

Leu Glu Glu Gln Glu Ile Thr Asp Leu Lys Val Trp Thr Ser Gln Leu
290 295 300

Lys Arg Thr Ile Gln Thr Ala Glu Ser Leu Gly Val Pro Tyr Glu Gln
305 310 315 320

Trp Lys Ile Leu Asn Glu Ile Asp Ala Gly Val Cys Glu Glu Met Thr
325 330 335

Tyr Ala Glu Ile Glu Lys Arg Tyr Pro Glu Glu Phe Ala Leu Arg Asp
340 345 350

Gln Glu Lys Tyr Leu Tyr Arg Tyr Pro Gly Gly Glu Ser Tyr Gln Asp
355 360 365

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

370 375 380

Asn Val Leu Val Ile Ser His Gln Ala Val Met Arg Cys Leu Leu Ala
385 390 395 400

Tyr Phe Leu Asp Lys Gly Ala Asp Glu Leu Pro Tyr Leu Arg Cys Pro
405 410 415

Leu His Thr Ile Phe Lys Leu Thr Pro Val Ala Tyr Gly Cys Lys Val
420 425 430

Glu Thr Ile Lys Leu Asn Val Glu Ala Val Asn Thr His Arg Asp Lys
435 440 445

Pro Thr Asn Asn Phe Pro Lys Asn Gln Thr Pro Val Arg Met Arg Arg
450 455 460

Asn Ser Phe Thr Pro Leu Ser Ser Ser Asn Thr Ile Arg Arg Pro Arg
465 470 475 480

Asn Tyr Ser Val Gly Ser Arg Pro Leu Lys Pro Leu Ser Pro Leu Arg
485 490 495

Ala Gln Asp Met Gln Glu Gly Ala Asp
500 505

<210> 158

<211> 543

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 158

Met Met Pro Thr Pro Val Ile Leu Leu Lys Glu Gly Thr Asp Ser Ser

1 5 10 15

Gln Gly Ile Pro Gln Leu Val Ser Asn Ile Ser Ala Cys Gln Val Ile
20 25 30

Ala Glu Ala Val Arg Thr Thr Leu Gly Pro Arg Gly Met Asp Lys Leu
35 40 45

Ile Val Asp Gly Arg Gly Lys Ala Thr Ile Ser Asn Asp Gly Ala Thr
50 55 60

Ile Leu Lys Leu Leu Asp Val Val His Pro Ala Ala Lys Thr Leu Val
65 70 75 80

Asp Ile Ala Lys Ser Gln Asp Ala Glu Val Gly Asp Gly Thr Thr Ser
85 90 95

Val Thr Leu Leu Ala Ala Glu Phe Leu Lys Gln Val Lys Pro Tyr Val
100 105 110

Glu Glu Gly Leu His Pro Gln Ile Ile Ile Arg Ala Phe Arg Thr Ala
115 120 125

Thr Gln Leu Ala Val Asn Lys Ile Lys Glu Ile Ala Val Thr Val Lys
130 135 140

Lys Ala Asp Lys Val Glu Gln Arg Lys Leu Leu Glu Lys Cys Ala Met
145 150 155 160

Thr Ala Leu Ser Ser Lys Leu Ile Ser Gln Gln Lys Ala Phe Phe Ala
165 170 175

Lys Met Val Val Asp Ala Val Met Met Leu Asp Asp Leu Leu Gln Leu
180 185 190

Lys Met Ile Gly Ile Lys Lys Val Gln Gly Gly Ala Leu Glu Asp Ser

195 200 205

Gln Leu Val Ala Gly Val Ala Phe Lys Lys Thr Phe Ser Tyr Ala Gly
210 215 220

Phe Glu Met Gln Pro Lys Lys Tyr His Asn Pro Lys Ile Ala Leu Leu
225 230 235 240

Asn Val Glu Leu Glu Leu Lys Ala Glu Lys Asp Asn Ala Glu Ile Arg
245 250 255

Val His Thr Val Glu Asp Tyr Gln Ala Ile Val Asp Ala Glu Trp Asn
260 265 270

Ile Leu Tyr Asp Lys Leu Glu Lys Ile His His Ser Gly Ala Lys Val
275 280 285

Val Leu Ser Lys Leu Pro Ile Gly Asp Val Ala Thr Gln Tyr Phe Ala
290 295 300

Asp Arg Asp Met Phe Cys Ala Gly Arg Val Pro Glu Glu Asp Leu Lys
305 310 315 320

Arg Thr Met Met Ala Cys Gly Gly Ser Ile Gln Thr Ser Val Asn Ala
325 330 335

Leu Ser Ala Asp Val Leu Gly Arg Cys Gln Val Phe Glu Glu Thr Gln
340 345 350

Ile Gly Gly Glu Arg Tyr Asn Phe Phe Thr Gly Cys Pro Lys Ala Lys
355 360 365

Thr Cys Thr Phe Ile Leu Arg Gly Gly Ala Glu Gln Phe Met Glu Glu
370 375 380

Thr Glu Arg Ser Leu His Asp Ala Ile Met Ile Val Arg Arg Ala Ile

385 390 395 400

Lys Asn Asp Ser Val Val Ala Gly Gly Gly Ala Ile Glu Met Glu Leu
405 410 415

Ser Lys Tyr Leu Arg Asp Tyr Ser Arg Thr Ile Pro Gly Lys Gln Gln
420 425 430

Leu Leu Ile Gly Ala Tyr Ala Lys Ala Leu Glu Ile Ile Pro Arg Gln
435 440 445

Leu Cys Asp Asn Ala Gly Phe Asp Ala Thr Asn Ile Leu Asn Lys Leu
450 455 460

Arg Ala Arg His Ala Gln Gly Gly Thr Trp Tyr Gly Val Asp Ile Asn
465 470 475 480

Asn Glu Asp Ile Ala Asp Asn Phe Glu Ala Phe Val Trp Glu Pro Ala
485 490 495

Met Val Arg Ile Asn Ala Leu Thr Ala Ala Ser Glu Ala Ala Cys Leu
500 505 510

Ile Val Ser Val Asp Glu Thr Ile Lys Asn Pro Arg Ser Thr Val Asp
515 520 525

Ala Pro Thr Ala Ala Gly Arg Gly Arg Gly Arg Gly Arg Pro His
530 535 540

<210> 159

<211> 359

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 159

Met Thr Leu Glu Ser Met Met Ala Cys Cys Leu Ser Asp Glu Val Lys
1 5 10 15

Glu Ser Lys Arg Ile Asn Ala Glu Ile Glu Lys Gln Leu Arg Arg Asp
20 25 30

Lys Arg Asp Ala Arg Arg Glu Leu Lys Leu Leu Leu Leu Gly Thr Gly
35 40 45

Glu Ser Gly Lys Ser Thr Phe Ile Lys Gln Met Arg Ile Ile His Gly
50 55 60

Ala Gly Tyr Ser Glu Glu Asp Lys Arg Gly Phe Thr Lys Leu Val Tyr
65 70 75 80

Gln Asn Ile Phe Thr Ala Met Gln Ala Met Ile Arg Ala Met Glu Thr
85 90 95

Leu Lys Ile Leu Tyr Lys Tyr Glu Gln Asn Lys Ala Asn Ala Leu Leu
100 105 110

Ile Arg Glu Val Asp Val Glu Lys Val Thr Thr Phe Glu His Gln Tyr
115 120 125

Val Ser Ala Ile Lys Thr Leu Trp Glu Asp Pro Gly Ile Gln Glu Cys
130 135 140

Tyr Asp Arg Arg Arg Glu Tyr Gln Leu Ser Asp Ser Ala Lys Tyr Tyr
145 150 155 160

Leu Thr Asp Val Asp Arg Ile Ala Thr Leu Gly Tyr Leu Pro Thr Gln
165 170 175

```
Gln Asp Val Leu Arg Val Arg Val Pro Thr Thr Gly Ile Ile Glu Tyr
            180                 185                 190

Pro Phe Asp Leu Glu Asn Ile Ile Phe Arg Met Val Asp Val Gly Gly
        195                 200                 205

Gln Arg Ser Glu Arg Arg Lys Trp Ile His Cys Phe Glu Asn Val Thr
    210                 215                 220

Ser Ile Met Phe Leu Val Ala Leu Ser Glu Tyr Asp Gln Val Leu Val
225                 230                 235                 240

Glu Ser Asp Asn Glu Asn Arg Met Glu Glu Ser Lys Ala Leu Phe Arg
                245                 250                 255

Thr Ile Ile Thr Tyr Pro Trp Phe Gln Asn Ser Ser Val Ile Leu Phe
            260                 265                 270

Leu Asn Lys Lys Asp Leu Leu Glu Asp Lys Ile Leu Tyr Ser His Leu
        275                 280                 285

Val Asp Tyr Phe Pro Glu Phe Asp Gly Pro Gln Arg Asp Ala Gln Ala
    290                 295                 300

Ala Arg Glu Phe Ile Leu Lys Met Phe Val Asp Leu Asn Pro Asp Ser
305                 310                 315                 320

Asp Lys Ile Ile Tyr Ser His Phe Thr Cys Ala Thr Asp Thr Glu Asn
                325                 330                 335

Ile Arg Phe Val Phe Ala Ala Val Lys Asp Thr Ile Leu Gln Leu Asn
            340                 345                 350

Leu Lys Glu Tyr Asn Leu Val
        355
```

<210> 160

<211> 704

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 160

Met Ala Asn Glu Asn His Gly Ser Pro Arg Glu Glu Ala Ser Leu Leu
1 5 10 15

Ser His Ser Pro Gly Thr Ser Asn Gln Ser Gln Pro Cys Ser Pro Lys
20 25 30

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

Trp Glu Lys Cys Trp Ser Arg Arg Glu Asn Arg Pro Tyr Tyr Phe Asn
50 55 60

Arg Phe Thr Asn Gln Ser Leu Trp Glu Met Pro Val Leu Gly Gln His
65 70 75 80

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

Asp Ser Ser Leu Val Glu Thr Pro Pro Ala Glu Asn Lys Pro Arg Lys
100 105 110

Arg Gln Leu Ser Glu Glu Gln Pro Ser Gly Asn Gly Val Lys Lys Pro
115 120 125

```
Lys Ile Glu Ile Pro Val Thr Pro Thr Gly Gln Ser Val Pro Ser Ser
    130                 135                 140

Pro Ser Ile Pro Gly Thr Pro Thr Leu Lys Met Trp Gly Thr Ser Pro
145                 150                 155                 160

Glu Asp Lys Gln Gln Ala Ala Leu Leu Arg Pro Thr Glu Val Tyr Trp
                165                 170                 175

Asp Leu Asp Ile Gln Thr Asn Ala Val Ile Lys His Arg Gly Pro Ser
            180                 185                 190

Glu Val Leu Pro Pro His Pro Glu Val Glu Leu Leu Arg Ser Gln Leu
        195                 200                 205

Ile Leu Lys Leu Arg Gln His Tyr Arg Glu Leu Cys Gln Gln Arg Glu
    210                 215                 220

Gly Ile Glu Pro Pro Arg Glu Ser Phe Asn Arg Trp Met Leu Glu Arg
225                 230                 235                 240

Lys Val Val Asp Lys Gly Ser Asp Pro Leu Leu Pro Ser Asn Cys Glu
                245                 250                 255

Pro Val Val Ser Pro Ser Met Phe Arg Glu Ile Met Asn Asp Ile Pro
            260                 265                 270

Ile Arg Leu Ser Arg Ile Lys Phe Arg Glu Glu Ala Lys Arg Leu Leu
        275                 280                 285

Phe Lys Tyr Ala Glu Ala Ala Arg Arg Leu Ile Glu Ser Arg Ser Ala
    290                 295                 300

Ser Pro Asp Ser Arg Lys Val Val Lys Trp Asn Val Glu Asp Thr Phe
305                 310                 315                 320

Ser Trp Leu Arg Lys Asp His Ser Ala Ser Lys Glu Asp Tyr Met Asp
```

325 330 335

Arg Leu Glu His Leu Arg Arg Gln Cys Gly Pro His Val Ser Ala Ala
340 345 350

Ala Lys Asp Ser Val Glu Gly Ile Cys Ser Lys Ile Tyr His Ile Ser
355 360 365

Leu Glu Tyr Val Lys Arg Ile Arg Glu Lys His Leu Ala Ile Leu Lys
370 375 380

Glu Asn Asn Ile Ser Glu Glu Val Glu Ala Pro Glu Val Glu Pro Arg
385 390 395 400

Leu Val Tyr Cys Tyr Pro Val Arg Leu Ala Val Ser Ala Pro Pro Met
405 410 415

Pro Ser Val Glu Met His Met Glu Asn Asn Val Val Cys Ile Arg Tyr
420 425 430

Lys Gly Glu Met Val Lys Val Ser Arg Asn Tyr Phe Ser Lys Leu Trp
435 440 445

Leu Leu Tyr Arg Tyr Ser Cys Ile Asp Asp Ser Ala Phe Glu Arg Phe
450 455 460

Leu Pro Arg Val Trp Cys Leu Leu Arg Arg Tyr Gln Met Met Phe Gly
465 470 475 480

Val Gly Leu Tyr Glu Gly Thr Gly Leu Gln Gly Ser Leu Pro Val His
485 490 495

Val Phe Glu Ala Leu His Arg Leu Phe Gly Val Ser Phe Glu Cys Phe
500 505 510

Ala Ser Pro Leu Asn Cys Tyr Phe Arg Gln Tyr Cys Ser Ala Phe Pro

```
        515                 520                 525

Asp Thr Asp Gly Tyr Phe Gly Ser Arg Gly Pro Cys Leu Asp Phe Ala
    530                 535                 540

Pro Leu Ser Gly Ser Phe Glu Ala Asn Pro Pro Phe Cys Glu Glu Leu
545                 550                 555                 560

Met Asp Ala Met Val Ser His Phe Glu Arg Leu Leu Glu Ser Ser Pro
                565                 570                 575

Glu Pro Leu Ser Phe Ile Val Phe Ile Pro Glu Trp Arg Glu Pro Pro
            580                 585                 590

Thr Pro Ala Leu Thr Arg Met Glu Gln Ser Arg Phe Lys Arg His Gln
        595                 600                 605

Leu Ile Leu Pro Ala Phe Glu His Glu Tyr Arg Ser Gly Ser Gln His
    610                 615                 620

Ile Cys Lys Lys Glu Glu Met His Tyr Lys Ala Val His Asn Thr Ala
625                 630                 635                 640

Val Leu Phe Leu Gln Asn Asp Pro Gly Phe Ala Lys Trp Ala Pro Thr
                645                 650                 655

Pro Glu Arg Leu Gln Glu Leu Ser Ala Ala Tyr Arg Gln Ser Gly Arg
            660                 665                 670

Ser His Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Glu Ala Lys Asp
        675                 680                 685

Arg Asp Ser Gly Arg Glu Gln Gly Pro Ser Arg Glu Pro His Pro Thr
    690                 695                 700
```

<210> 161
<211> 573

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 161

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

Ala Pro Pro Asn Arg Arg Thr Cys Val Phe Phe Glu Ala Pro Gly Val
20 25 30

Arg Gly Ser Thr Lys Thr Leu Gly Glu Leu Leu Asp Thr Gly Thr Glu
35 40 45

Leu Pro Arg Ala Ile Arg Cys Leu Tyr Ser Arg Cys Cys Phe Gly Ile
50 55 60

Trp Asn Leu Thr Gln Asp Arg Ala Gln Val Glu Met Gln Gly Cys Arg
65 70 75 80

Asp Ser Asp Glu Pro Gly Cys Glu Ser Leu His Cys Asp Pro Ser Pro
85 90 95

Arg Ala His Pro Ser Pro Gly Ser Thr Leu Phe Thr Cys Ser Cys Gly
100 105 110

Thr Asp Phe Cys Asn Ala Asn Tyr Ser His Leu Pro Pro Pro Gly Ser
115 120 125

Pro Gly Thr Pro Gly Ser Gln Gly Pro Gln Ala Ala Pro Gly Glu Ser
130 135 140

Ile Trp Met Ala Leu Val Leu Leu Gly Leu Phe Leu Leu Leu Leu Leu
145 150 155 160

Leu Leu Gly Ser Ile Ile Leu Ala Leu Leu Gln Arg Lys Asn Tyr Arg
165 170 175

Val Arg Gly Glu Pro Val Pro Glu Pro Arg Pro Asp Ser Gly Arg Asp
180 185 190

Trp Ser Val Glu Leu Gln Glu Leu Pro Glu Leu Cys Phe Ser Gln Val
195 200 205

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

Lys Leu Val Ala Ile Lys Ala Phe Pro Pro Arg Ser Val Ala Gln Phe
225 230 235 240

Gln Ala Glu Arg Ala Leu Tyr Glu Leu Pro Gly Leu Gln His Asp His
245 250 255

Ile Val Arg Phe Ile Thr Ala Ser Arg Gly Gly Pro Gly Arg Leu Leu
260 265 270

Ser Gly Pro Leu Leu Val Leu Glu Leu His Pro Lys Gly Ser Leu Cys
275 280 285

His Tyr Leu Thr Gln Tyr Thr Ser Asp Trp Gly Ser Ser Leu Arg Met
290 295 300

Ala Leu Ser Leu Ala Gln Gly Leu Ala Phe Leu His Glu Glu Arg Trp
305 310 315 320

Gln Asn Gly Gln Tyr Lys Pro Gly Ile Ala His Arg Asp Leu Ser Ser
325 330 335

Gln Asn Val Leu Ile Arg Glu Asp Gly Ser Cys Ala Ile Gly Asp Leu
340 345 350

Gly Leu Ala Leu Val Leu Pro Gly Leu Thr Gln Pro Pro Ala Trp Thr
355 360 365

Pro Thr Gln Pro Gln Gly Pro Ala Ala Ile Met Glu Ala Gly Thr Gln
370 375 380

Arg Tyr Met Ala Pro Glu Leu Leu Asp Lys Thr Leu Asp Leu Gln Asp
385 390 395 400

Trp Gly Met Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ile Tyr Ser Leu Ala Leu Leu
405 410 415

Leu Trp Glu Ile Leu Ser Arg Cys Pro Asp Leu Arg Pro Asp Ser Ser
420 425 430

Pro Pro Pro Phe Gln Leu Ala Tyr Glu Ala Glu Leu Gly Asn Thr Pro
435 440 445

Thr Ser Asp Glu Leu Trp Ala Leu Ala Val Gln Glu Arg Arg Arg Pro
450 455 460

Tyr Ile Pro Ser Thr Trp Arg Cys Phe Ala Thr Asp Pro Asp Gly Leu
465 470 475 480

Arg Glu Leu Leu Glu Asp Cys Trp Asp Ala Asp Pro Glu Ala Arg Leu
485 490 495

Thr Ala Glu Cys Val Gln Gln Arg Leu Ala Ala Leu Ala His Pro Gln
500 505 510

Glu Ser His Pro Phe Pro Glu Ser Cys Pro Arg Gly Cys Pro Pro Leu
515 520 525

Cys Pro Glu Asp Cys Thr Ser Ile Pro Ala Pro Thr Ile Leu Pro Cys
530 535 540

Arg Pro Gln Arg Ser Ala Cys His Phe Ser Val Gln Gln Gly Pro Cys
545 550 555 560

Ser Arg Asn Pro Gln Pro Ala Cys Thr Leu Ser Pro Val
565 570

<210> 162
<211> 402
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 162

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

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

Phe Gln Gly Ile Ser Gln Arg Leu Glu Asn Val Ser Gly Tyr Tyr Ala
35 40 45

Asp Ala Arg Leu Glu Val Gly Ser Thr Gln Leu Arg Thr Ala Gly Ser
50 55 60

Cys Ser His Ser Phe Lys Arg Ser Phe Leu Glu Lys Lys Arg Phe Thr
65 70 75 80

Glu Glu Ala Thr Lys Tyr Phe Arg Glu Arg Val Ser Pro Val His Leu
85 90 95

Gln Ile Leu Leu Thr Asn Asn Glu Ala Trp Lys Arg Phe Val Thr Ala
100 105 110

Ala Glu Leu Pro Arg Asp Glu Ala Asp Ala Leu Tyr Glu Ala Leu Lys
115 120 125

Lys Leu Arg Thr Tyr Ala Ala Ile Glu Asp Glu Tyr Val Gln Gln Lys
130 135 140

```
Asp Glu Gln Phe Arg Glu Trp Phe Leu Lys Glu Phe Pro Gln Val Lys
145                 150                 155                 160

Arg Lys Ile Gln Glu Ser Ile Glu Lys Leu Arg Ala Leu Ala Asn Gly
                165                 170                 175

Ile Glu Glu Val His Arg Gly Cys Thr Ile Ser Asn Val Val Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Thr Gly Ala Ala Ser Gly Ile Met Ser Leu Ala Gly Leu Val Leu
        195                 200                 205

Ala Pro Phe Thr Ala Gly Thr Ser Leu Ala Leu Thr Ala Ala Gly Val
    210                 215                 220

Gly Leu Gly Ala Ala Ser Ala Val Thr Gly Ile Thr Thr Ser Ile Val
225                 230                 235                 240

Glu His Ser Tyr Thr Ser Ser Ala Glu Ala Glu Ala Ser Arg Leu Thr
                245                 250                 255

Ala Thr Ser Ile Asp Arg Leu Lys Val Phe Lys Glu Val Met Arg Asp
            260                 265                 270

Ile Thr Pro Asn Leu Leu Ser Leu Leu Asn Asn Tyr Tyr Glu Ala Thr
        275                 280                 285

Gln Thr Ile Gly Ser Glu Ile Arg Ala Ile Arg Gln Ala Arg Ala Arg
    290                 295                 300

Ala Arg Leu Pro Val Thr Thr Trp Arg Ile Ser Ala Gly Ser Gly Gly
305                 310                 315                 320

Gln Ala Glu Arg Thr Ile Ala Gly Thr Thr Arg Ala Val Ser Arg Gly
                325                 330                 335
```

Ala Arg Ile Leu Ser Ala Thr Thr Ser Gly Ile Phe Leu Ala Leu Asp
340 345 350

Val Val Asn Leu Val Tyr Glu Ser Lys His Leu His Glu Gly Ala Lys
355 360 365

Ser Ala Ser Ala Glu Glu Leu Arg Arg Gln Ala Gln Glu Leu Glu Glu
370 375 380

Asn Leu Met Glu Leu Thr Gln Ile Tyr Gln Arg Leu Asn Pro Cys His
385 390 395 400

Thr His

<210> 163
<211> 326
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 163

Met Ala Leu Ser Gly Ser Thr Pro Ala Pro Cys Trp Glu Glu Asp Glu
1 5 10 15

Cys Leu Asp Tyr Tyr Gly Met Leu Ser Leu His Arg Met Phe Glu Val
20 25 30

Val Gly Gly Gln Leu Thr Glu Cys Glu Leu Glu Leu Leu Ala Phe Leu
35 40 45

Leu Asp Glu Ala Pro Gly Ala Ala Gly Gly Leu Ala Arg Ala Arg Ser
50 55 60

Gly Leu Glu Leu Leu Leu Glu Leu Glu Arg Arg Gly Gln Cys Asp Glu
65 70 75 80

Ser Asn Leu Arg Leu Leu Gly Gln Leu Leu Arg Val Leu Ala Arg His
85 90 95

Asp Leu Leu Pro His Leu Ala Arg Lys Arg Arg Arg Pro Val Ser Pro
100 105 110

Glu Arg Tyr Ser Tyr Gly Thr Ser Ser Ser Ser Lys Arg Thr Glu Gly
115 120 125

Ser Cys Arg Arg Arg Arg Gln Ser Ser Ser Ser Ala Asn Ser Gln Gln
130 135 140

Gly Gln Trp Glu Thr Gly Ser Pro Pro Thr Lys Arg Gln Arg Arg Ser
145 150 155 160

Arg Gly Arg Pro Ser Gly Gly Ala Arg Arg Arg Arg Arg Gly Ala Pro
165 170 175

Ala Ala Pro Gln Gln Gln Ser Glu Pro Ala Arg Pro Ser Ser Glu Gly
180 185 190

Lys Val Thr Cys Asp Ile Arg Leu Arg Val Arg Ala Glu Tyr Cys Glu
195 200 205

His Gly Pro Ala Leu Glu Gln Gly Val Ala Ser Arg Arg Pro Gln Ala
210 215 220

Leu Ala Arg Gln Leu Asp Val Phe Gly Gln Ala Thr Ala Val Leu Arg
225 230 235 240

Ser Arg Asp Leu Gly Ser Val Val Cys Asp Ile Lys Phe Ser Glu Leu
245 250 255

Ser Tyr Leu Asp Ala Phe Trp Gly Asp Tyr Leu Ser Gly Ala Leu Leu
260 265 270

Gln Ala Leu Arg Gly Val Phe Leu Thr Glu Ala Leu Arg Glu Ala Val
275 280 285

Gly Arg Glu Ala Val Arg Leu Leu Val Ser Val Asp Glu Ala Asp Tyr
290 295 300

Glu Ala Gly Arg Arg Arg Leu Leu Leu Met Glu Glu Glu Gly Gly Arg
305 310 315 320

Arg Pro Thr Glu Ala Ser
325

<210> 164
<211> 556
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 164

Met Glu Leu Cys Gly Leu Gly Leu Pro Arg Pro Pro Met Leu Leu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Ala Thr Leu Leu Ala Ala Met Leu Ala Leu Leu Thr Gln
20 25 30

Val Ala Leu Val Val Gln Val Ala Glu Ala Ala Arg Ala Pro Ser Val
35 40 45

Ser Ala Lys Pro Gly Pro Ala Leu Trp Pro Leu Pro Leu Ser Val Lys
50 55 60

Met Thr Pro Asn Leu Leu His Leu Ala Pro Glu Asn Phe Tyr Ile Ser
65 70 75 80

His Ser Pro Asn Ser Thr Ala Gly Pro Ser Cys Thr Leu Leu Glu Glu
85 90 95

```
Ala Phe Arg Arg Tyr His Gly Tyr Ile Phe Gly Phe Tyr Lys Trp His
            100                 105                 110

His Glu Pro Ala Glu Phe Gln Ala Lys Thr Gln Val Gln Gln Leu Leu
        115                 120                 125

Val Ser Ile Thr Leu Gln Ser Glu Cys Asp Ala Phe Pro Asn Ile Ser
    130                 135                 140

Ser Asp Glu Ser Tyr Thr Leu Leu Val Lys Glu Pro Val Ala Val Leu
145                 150                 155                 160

Lys Ala Asn Arg Val Trp Gly Ala Leu Arg Gly Leu Glu Thr Phe Ser
                165                 170                 175

Gln Leu Val Tyr Gln Asp Ser Tyr Gly Thr Phe Thr Ile Asn Glu Ser
            180                 185                 190

Thr Ile Ile Asp Ser Pro Arg Phe Ser His Arg Gly Ile Leu Ile Asp
        195                 200                 205

Thr Ser Arg His Tyr Leu Pro Val Lys Ile Ile Leu Lys Thr Leu Asp
    210                 215                 220

Ala Met Ala Phe Asn Lys Phe Asn Val Leu His Trp His Ile Val Asp
225                 230                 235                 240

Asp Gln Ser Phe Pro Tyr Gln Ser Ile Thr Phe Pro Glu Leu Ser Asn
                245                 250                 255

Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Ser His Val Tyr Thr Pro Asn Asp Val Arg
            260                 265                 270

Met Val Ile Glu Tyr Ala Arg Leu Arg Gly Ile Arg Val Leu Pro Glu
        275                 280                 285
```

```
Phe Asp Thr Pro Gly His Thr Leu Ser Trp Gly Lys Gly Gln Lys Asp
    290                 295                 300

Leu Leu Thr Pro Cys Tyr Ser Arg Gln Asn Lys Leu Asp Ser Phe Gly
305                 310                 315                 320

Pro Ile Asn Pro Thr Leu Asn Thr Thr Tyr Ser Phe Leu Thr Thr Phe
                325                 330                 335

Phe Lys Glu Ile Ser Glu Val Phe Pro Asp Gln Phe Ile His Leu Gly
            340                 345                 350

Gly Asp Glu Val Glu Phe Lys Cys Trp Glu Ser Asn Pro Lys Ile Gln
        355                 360                 365

Asp Phe Met Arg Gln Lys Gly Phe Gly Thr Asp Phe Lys Lys Leu Glu
    370                 375                 380

Ser Phe Tyr Ile Gln Lys Val Leu Asp Ile Ile Ala Thr Ile Asn Lys
385                 390                 395                 400

Gly Ser Ile Val Trp Gln Glu Val Phe Asp Asp Lys Ala Lys Leu Ala
                405                 410                 415

Pro Gly Thr Ile Val Glu Val Trp Lys Asp Ser Ala Tyr Pro Glu Glu
            420                 425                 430

Leu Ser Arg Val Thr Ala Ser Gly Phe Pro Val Ile Leu Ser Ala Pro
        435                 440                 445

Trp Tyr Leu Asp Leu Ile Ser Tyr Gly Gln Asp Trp Arg Lys Tyr Tyr
    450                 455                 460

Lys Val Glu Pro Leu Asp Phe Gly Gly Thr Gln Lys Gln Lys Gln Leu
465                 470                 475                 480
```

Phe Ile Gly Gly Glu Ala Cys Leu Trp Gly Glu Tyr Val Asp Ala Thr
485 490 495

Asn Leu Thr Pro Arg Leu Trp Pro Arg Ala Ser Ala Val Gly Glu Arg
500 505 510

Leu Trp Ser Ser Lys Asp Val Arg Asp Met Asp Asp Ala Tyr Asp Arg
515 520 525

Leu Thr Arg His Arg Cys Arg Met Val Glu Arg Gly Ile Ala Ala Gln
530 535 540

Pro Leu Tyr Ala Gly Tyr Cys Asn His Glu Asn Met
545 550 555

<210> 165
<211> 463
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 165

Met Glu Thr Glu Gln Pro Glu Glu Thr Phe Pro Asn Thr Glu Thr Asn
1 5 10 15

Gly Glu Phe Gly Lys Arg Pro Ala Glu Asp Met Glu Glu Glu Gln Ala
20 25 30

Phe Lys Arg Ser Arg Asn Thr Asp Glu Met Val Glu Leu Arg Ile Leu
35 40 45

Leu Gln Ser Lys Asn Ala Gly Ala Val Ile Gly Lys Gly Gly Lys Asn
50 55 60

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

Ser Ser Gly Pro Glu Arg Ile Leu Ser Ile Ser Ala Asp Ile Glu Thr
85 90 95

Ile Gly Glu Ile Leu Lys Lys Ile Ile Pro Thr Leu Glu Glu Gly Leu
100 105 110

Gln Leu Pro Ser Pro Thr Ala Thr Ser Gln Leu Pro Leu Glu Ser Asp
115 120 125

Ala Val Glu Cys Leu Asn Tyr Gln His Tyr Lys Gly Ser Asp Phe Asp
130 135 140

Cys Glu Leu Arg Leu Leu Ile His Gln Ser Leu Ala Gly Gly Ile Ile
145 150 155 160

Gly Val Lys Gly Ala Lys Ile Lys Glu Leu Arg Glu Asn Thr Gln Thr
165 170 175

Thr Ile Lys Leu Phe Gln Glu Cys Cys Pro His Ser Thr Asp Arg Val
180 185 190

Val Leu Ile Gly Gly Lys Pro Asp Arg Val Val Glu Cys Ile Lys Ile
195 200 205

Ile Leu Asp Leu Ile Ser Glu Ser Pro Ile Lys Gly Arg Ala Gln Pro
210 215 220

Tyr Asp Pro Asn Phe Tyr Asp Glu Thr Tyr Asp Tyr Gly Gly Phe Thr
225 230 235 240

Met Met Phe Asp Asp Arg Arg Gly Arg Pro Val Gly Phe Pro Met Arg
245 250 255

Gly Arg Gly Gly Phe Asp Arg Met Pro Pro Gly Arg Gly Gly Arg Pro
260 265 270

Met Pro Pro Ser Arg Arg Asp Tyr Asp Asp Met Ser Pro Arg Arg Gly

275 280 285

Pro Pro Pro Pro Pro Pro Gly Arg Gly Gly Arg Gly Gly Ser Arg Ala
290 295 300

Arg Asn Leu Pro Leu Pro Pro Pro Pro Pro Pro Arg Gly Gly Asp Leu
305 310 315 320

Met Ala Tyr Asp Arg Arg Gly Arg Pro Gly Asp Arg Tyr Asp Gly Met
325 330 335

Val Gly Phe Ser Ala Asp Glu Thr Trp Asp Ser Ala Ile Asp Thr Trp
340 345 350

Ser Pro Ser Glu Trp Gln Met Ala Tyr Glu Pro Gln Gly Gly Ser Gly
355 360 365

Tyr Asp Tyr Ser Tyr Ala Gly Gly Arg Gly Ser Tyr Gly Asp Leu Gly
370 375 380

Gly Pro Ile Ile Thr Thr Gln Val Thr Ile Pro Lys Asp Leu Ala Gly
385 390 395 400

Ser Ile Ile Gly Lys Gly Gly Gln Arg Ile Lys Gln Ile Arg His Glu
405 410 415

Ser Gly Ala Ser Ile Lys Ile Asp Glu Pro Leu Glu Gly Ser Glu Asp
420 425 430

Arg Ile Ile Thr Ile Thr Gly Thr Gln Asp Gln Ile Gln Asn Ala Gln
435 440 445

Tyr Leu Leu Gln Asn Ser Val Lys Gln Tyr Ser Gly Lys Phe Phe
450 455 460

<210> 166
<211> 538

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 166

```
Met Thr Thr Pro Gly Lys Glu Asn Phe Arg Leu Lys Ser Tyr Lys Asn
1               5                  10                  15

Lys Ser Leu Asn Pro Asp Glu Met Arg Arg Arg Arg Glu Glu Glu Gly
            20                  25                  30

Leu Gln Leu Arg Lys Gln Lys Arg Glu Glu Gln Leu Phe Lys Arg Arg
        35                  40                  45

Asn Val Ala Thr Ala Glu Glu Glu Thr Glu Glu Glu Val Met Ser Asp
    50                  55                  60

Gly Gly Phe His Glu Ala Gln Ile Asn Asn Met Glu Met Ala Pro Gly
65                  70                  75                  80

Gly Val Ile Thr Ser Asp Met Ile Glu Met Ile Phe Ser Lys Ser Pro
                85                  90                  95

Glu Gln Gln Leu Ser Ala Thr Gln Lys Phe Arg Lys Leu Leu Ser Lys
            100                 105                 110

Glu Pro Asn Pro Pro Ile Asp Glu Val Ile Ser Thr Pro Gly Val Val
        115                 120                 125

Ala Arg Phe Val Glu Phe Leu Lys Arg Lys Glu Asn Cys Thr Leu Gln
    130                 135                 140

Phe Glu Ser Ala Trp Val Leu Thr Asn Ile Ala Ser Gly Asn Ser Leu
145                 150                 155                 160

Gln Thr Arg Ile Val Ile Gln Ala Gly Ala Val Pro Ile Phe Ile Glu
                165                 170                 175
```

Leu Leu Ser Ser Glu Phe Glu Asp Val Gln Glu Gln Ala Val Trp Ala
180 185 190

Leu Gly Asn Ile Ala Gly Asp Ser Thr Met Cys Arg Asp Tyr Val Leu
195 200 205

Asp Cys Asn Ile Leu Pro Pro Leu Leu Gln Leu Phe Ser Lys Gln Asn
210 215 220

Arg Leu Thr Met Thr Arg Asn Ala Val Trp Ala Leu Ser Asn Leu Cys
225 230 235 240

Arg Gly Lys Ser Pro Pro Pro Glu Phe Ala Lys Val Ser Pro Cys Leu
245 250 255

Asn Val Leu Ser Trp Leu Leu Phe Val Ser Asp Thr Asp Val Leu Ala
260 265 270

Asp Ala Cys Trp Ala Leu Ser Tyr Leu Ser Asp Gly Pro Asn Asp Lys
275 280 285

Ile Gln Ala Val Ile Asp Ala Gly Val Cys Arg Arg Leu Val Glu Leu
290 295 300

Leu Met His Asn Asp Tyr Lys Val Val Ser Pro Ala Leu Arg Ala Val
305 310 315 320

Gly Asn Ile Val Thr Gly Asp Asp Ile Gln Thr Gln Val Ile Leu Asn
325 330 335

Cys Ser Ala Leu Gln Ser Leu Leu His Leu Leu Ser Ser Pro Lys Glu
340 345 350

Ser Ile Lys Lys Glu Ala Cys Trp Thr Ile Ser Asn Ile Thr Ala Gly
355 360 365

```
Asn Arg Ala Gln Ile Gln Thr Val Ile Asp Ala Asn Ile Phe Pro Ala
    370                 375                 380

Leu Ile Ser Ile Leu Gln Thr Ala Glu Phe Arg Thr Arg Lys Glu Ala
385                 390                 395                 400

Ala Trp Ala Ile Thr Asn Ala Thr Ser Gly Gly Ser Ala Glu Gln Ile
                405                 410                 415

Lys Tyr Leu Val Glu Leu Gly Cys Ile Lys Pro Leu Cys Asp Leu Leu
            420                 425                 430

Thr Val Met Asp Ser Lys Ile Val Gln Val Ala Leu Asn Gly Leu Glu
        435                 440                 445

Asn Ile Leu Arg Leu Gly Glu Gln Glu Ala Lys Arg Asn Gly Thr Gly
    450                 455                 460

Ile Asn Pro Tyr Cys Ala Leu Ile Glu Glu Ala Tyr Gly Leu Asp Lys
465                 470                 475                 480

Ile Glu Phe Leu Gln Ser His Glu Asn Gln Glu Ile Tyr Gln Lys Ala
                485                 490                 495

Phe Asp Leu Ile Glu His Tyr Phe Gly Thr Glu Asp Glu Asp Ser Ser
            500                 505                 510

Ile Ala Pro Gln Val Asp Leu Asn Gln Gln Gln Tyr Ile Phe Gln Gln
        515                 520                 525

Cys Glu Ala Pro Met Glu Gly Phe Gln Leu
    530                 535
```

<210> 167
<211> 261
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 167

```
Met Asn Pro Asn Cys Ala Arg Cys Gly Lys Ile Val Tyr Pro Thr Glu
1               5                  10                  15

Lys Val Asn Cys Leu Asp Lys Phe Trp His Lys Ala Cys Phe His Cys
            20                  25                  30

Glu Thr Cys Lys Met Thr Leu Asn Met Lys Asn Tyr Lys Gly Tyr Glu
        35                  40                  45

Lys Lys Pro Tyr Cys Asn Ala His Tyr Pro Lys Gln Ser Phe Thr Met
    50                  55                  60

Val Ala Asp Thr Pro Glu Asn Leu Arg Leu Lys Gln Gln Ser Glu Leu
65                  70                  75                  80

Gln Ser Gln Val Arg Tyr Lys Glu Glu Phe Glu Lys Asn Lys Gly Lys
                85                  90                  95

Gly Phe Ser Val Val Ala Asp Thr Pro Glu Leu Gln Arg Ile Lys Lys
            100                 105                 110

Thr Gln Asp Gln Ile Ser Asn Ile Lys Tyr His Glu Glu Phe Glu Lys
        115                 120                 125

Ser Arg Met Gly Pro Ser Gly Gly Glu Gly Met Glu Pro Glu Arg Arg
    130                 135                 140

Asp Ser Gln Asp Gly Ser Ser Tyr Arg Arg Pro Leu Glu Gln Gln Gln
145                 150                 155                 160

Pro His His Ile Pro Thr Ser Ala Pro Val Tyr Gln Gln Pro Gln Gln
                165                 170                 175
```

Gln Pro Val Ala Gln Ser Tyr Gly Gly Tyr Lys Glu Pro Ala Ala Pro
180 185 190

Val Ser Ile Gln Arg Ser Ala Pro Gly Gly Gly Gly Lys Arg Tyr Arg
195 200 205

Ala Val Tyr Asp Tyr Ser Ala Ala Asp Glu Asp Glu Val Ser Phe Gln
210 215 220

Asp Gly Asp Thr Ile Val Asn Val Gln Gln Ile Asp Asp Gly Trp Met
225 230 235 240

Tyr Gly Thr Val Glu Arg Thr Gly Asp Thr Gly Met Leu Pro Ala Asn
245 250 255

Tyr Val Glu Ala Ile
260

<210> 168
<211> 372
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 168

Met Ser Leu Arg Cys Gly Asp Ala Ala Arg Thr Leu Gly Pro Arg Val
1 5 10 15

Phe Gly Arg Tyr Phe Cys Ser Pro Val Arg Pro Leu Ser Ser Leu Pro
20 25 30

Asp Lys Lys Lys Glu Leu Leu Gln Asn Gly Pro Asp Leu Gln Asp Phe
35 40 45

Val Ser Gly Asp Leu Ala Asp Arg Ser Thr Trp Asp Glu Tyr Lys Gly
50 55 60

```
Asn Leu Lys Arg Gln Lys Gly Glu Arg Leu Arg Leu Pro Pro Trp Leu
65                  70                  75                  80

Lys Thr Glu Ile Pro Met Gly Lys Asn Tyr Asn Lys Leu Lys Asn Thr
                85                  90                  95

Leu Arg Asn Leu Asn Leu His Thr Val Cys Glu Glu Ala Arg Cys Pro
            100                 105                 110

Asn Ile Gly Glu Cys Trp Gly Gly Gly Glu Tyr Ala Thr Ala Thr Ala
        115                 120                 125

Thr Ile Met Leu Met Gly Asp Thr Cys Thr Arg Gly Cys Arg Phe Cys
    130                 135                 140

Ser Val Lys Thr Ala Arg Asn Pro Pro Pro Leu Asp Ala Ser Glu Pro
145                 150                 155                 160

Tyr Asn Thr Ala Lys Ala Ile Ala Glu Trp Gly Leu Asp Tyr Val Val
                165                 170                 175

Leu Thr Ser Val Asp Arg Asp Asp Met Pro Asp Gly Gly Ala Glu His
            180                 185                 190

Ile Ala Lys Thr Val Ser Tyr Leu Lys Glu Arg Asn Pro Lys Ile Leu
        195                 200                 205

Val Glu Cys Leu Thr Pro Asp Phe Arg Gly Asp Leu Lys Ala Ile Glu
    210                 215                 220

Lys Val Ala Leu Ser Gly Leu Asp Val Tyr Ala His Asn Val Glu Thr
225                 230                 235                 240

Val Pro Glu Leu Gln Ser Lys Val Arg Asp Pro Arg Val Asn Phe Asp
                245                 250                 255
```

Gln Ser Leu Arg Val Leu Lys His Ala Lys Lys Val Gln Pro Asp Val
260 265 270

Ile Ser Lys Thr Ser Ile Met Leu Gly Leu Gly Glu Asn Asp Glu Gln
275 280 285

Val Tyr Ala Thr Met Lys Ala Leu Arg Glu Ala Asp Val Asp Cys Leu
290 295 300

Thr Leu Gly Gln Tyr Met Gln Pro Thr Arg Arg His Leu Lys Val Glu
305 310 315 320

Glu Tyr Ile Thr Pro Glu Lys Phe Lys Tyr Trp Glu Lys Val Gly Asn
325 330 335

Glu Leu Gly Phe His Tyr Thr Ala Ser Gly Pro Leu Val Arg Ser Ser
340 345 350

Tyr Lys Ala Gly Glu Phe Phe Leu Lys Asn Leu Val Ala Lys Arg Lys
355 360 365

Thr Lys Asp Leu
370

<210> 169
<211> 643
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 169

Met Leu Leu Pro Cys His Trp Val Leu Asp Ala Thr Phe Ser Asp Gly
1 5 10 15

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

Pro Val Val Leu Pro Pro Gln Pro Gln Pro Arg Lys Lys Ala Thr Asp
35 40 45

Lys Asp Tyr Ser Ala Phe His Leu Gly His Leu Arg Glu Val Arg Leu
50 55 60

Phe Leu Arg Gly Gly Thr Ser Asp Gln Arg Met Asp Ser Leu Val Leu
65 70 75 80

Cys Pro Thr Tyr Phe Lys Leu Trp Arg Thr Leu Ser Gly Ser Pro Gly
85 90 95

Leu Gln Leu Ser Asp Leu His Phe Gly Ser Gln Pro Glu Gly Lys Phe
100 105 110

Ser Leu Arg Arg Ala Val Ser Val Lys Gln Arg Glu Glu Pro Gln Asp
115 120 125

Trp Pro Leu Asn Glu Lys Arg Thr Leu Trp Lys Asp Ser Asp Leu Pro
130 135 140

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

Pro Gly Lys Arg Leu Trp Gly Glu Lys Ala Gly Ser Leu Pro Glu Ser
165 170 175

Glu Pro Leu Phe Thr Tyr Thr Leu Asp Glu Lys Val Asp Lys Leu Val
180 185 190

Gln Phe Leu Leu Leu Lys Tyr Gln Ala Lys Glu Pro Leu Thr Arg Ala
195 200 205

Glu Met Gln Met Asn Val Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Tyr Phe Pro Met
210 215 220

```
Ile Phe Arg Lys Ala Arg Glu Phe Ile Glu Ile Leu Phe Gly Ile Ser
225                 230                 235                 240

Leu Thr Glu Val Asp Pro Asp His Phe Tyr Val Phe Val Asn Thr Leu
                245                 250                 255

Asp Leu Thr Cys Glu Gly Ser Leu Ser Asp Glu Gln Gly Met Pro Gln
            260                 265                 270

Asn Arg Leu Leu Ile Leu Ile Leu Ser Val Ile Phe Ile Lys Gly Asn
        275                 280                 285

Cys Ala Ser Glu Glu Val Ile Trp Glu Val Leu Asn Ala Ile Gly Pro
    290                 295                 300

Trp Ser Ala Leu Ala Gly Phe Ala Asp Val Leu Ser Arg Leu Ala Leu
305                 310                 315                 320

Trp Glu Ser Glu Gly Pro Glu Ala Phe Cys Glu Glu Ser Gly Leu Arg
                325                 330                 335

Ser Ala Glu Gly Ser Val Leu Asp Leu Ala Asn Pro Gln Gly Leu Ala
            340                 345                 350

Gly His Arg Gln Glu Asp Gly Arg Arg Gly Leu Thr Glu Ala Ser Pro
        355                 360                 365

Gln Gln Lys Lys Gly Gly Glu Asp Glu Asp Met Pro Ala Ala Gly Met
    370                 375                 380

Pro Pro Leu Pro Gln Ser Pro Pro Glu Ile Pro Pro Gln Gly Pro Pro
385                 390                 395                 400

Lys Ile Ser Pro Gln Gly Pro Pro Gln Ser Pro Pro Gln Ser Pro Leu
                405                 410                 415
```

```
Asp Ser Cys Ser Ser Pro Leu Leu Trp Thr Arg Leu Asp Glu Glu Ser
            420                 425                 430

Ser Ser Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Trp His Ala Leu Pro Glu Ser
        435                 440                 445

Glu Ser Leu Pro Arg Tyr Ala Leu Asp Glu Lys Val Ala Glu Leu Val
    450                 455                 460

Gln Phe Leu Leu Leu Lys Tyr Gln Thr Lys Glu Pro Val Thr Lys Ala
465                 470                 475                 480

Glu Met Leu Thr Thr Val Ile Lys Lys Tyr Lys Asp Tyr Phe Pro Met
                485                 490                 495

Ile Phe Gly Lys Ala His Glu Phe Ile Glu Leu Ile Phe Gly Ile Ala
            500                 505                 510

Leu Thr Asp Met Asp Pro Asp Asn His Ser Tyr Phe Phe Glu Asp Thr
        515                 520                 525

Leu Asp Leu Thr Tyr Glu Gly Ser Leu Ile Asp Asp Gln Gly Met Pro
    530                 535                 540

Lys Asn Cys Leu Leu Ile Leu Ile Leu Ser Met Ile Phe Ile Lys Gly
545                 550                 555                 560

Ser Cys Val Pro Glu Glu Val Ile Trp Glu Val Leu Ser Ala Ile Gly
                565                 570                 575

Pro Ile Gln Arg Pro Ala Arg Glu Val Leu Glu Phe Leu Ser Lys Leu
            580                 585                 590

Ser Ser Ile Ile Pro Ser Ala Phe Pro Ser Trp Tyr Met Asp Ala Leu
        595                 600                 605
```

Lys Asp Met Glu Asp Arg Ala Gln Ala Ile Ile Asp Thr Thr Asp Asp
610 615 620

Ala Thr Ala Met Ala Ser Ala Ser Pro Ser Val Met Ser Thr Asn Phe
625 630 635 640

Cys Pro Glu

<210> 170
<211> 902
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 170

Met Gly Ala Ala Ser Cys Glu Asp Glu Glu Leu Glu Phe Lys Leu Val
1 5 10 15

Phe Gly Glu Glu Lys Glu Ala Pro Pro Leu Gly Ala Gly Gly Leu Gly
20 25 30

Glu Glu Leu Asp Ser Glu Asp Ala Pro Pro Cys Cys Arg Leu Ala Leu
35 40 45

Gly Glu Pro Pro Pro Tyr Gly Ala Ala Pro Ile Gly Ile Pro Arg Pro
50 55 60

Pro Pro Pro Arg Pro Gly Met His Ser Pro Pro Pro Arg Pro Ala Pro
65 70 75 80

Ser Pro Gly Thr Trp Glu Ser Gln Pro Ala Arg Ser Val Arg Leu Gly
85 90 95

Gly Pro Gly Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Gly Arg Val Leu Glu
100 105 110

Cys Pro Ser Ile Arg Ile Thr Ser Ile Ser Pro Thr Pro Glu Pro Pro
115 120 125

Ala Ala Leu Glu Asp Asn Pro Asp Ala Trp Gly Asp Gly Ser Pro Arg
130 135 140

Asp Tyr Pro Pro Pro Glu Gly Phe Gly Gly Tyr Arg Glu Ala Gly Ala
145 150 155 160

Gln Gly Gly Gly Ala Phe Phe Ser Pro Ser Pro Gly Ser Ser Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Trp Ser Phe Phe Ser Asp Ala Ser Asp Glu Ala Ala Leu Tyr
180 185 190

Ala Ala Cys Asp Glu Val Glu Ser Glu Leu Asn Glu Ala Ala Ser Arg
195 200 205

Phe Gly Leu Gly Ser Pro Leu Pro Ser Pro Arg Ala Ser Pro Arg Pro
210 215 220

Trp Thr Pro Glu Asp Pro Trp Ser Leu Tyr Gly Pro Ser Pro Gly Gly
225 230 235 240

Arg Gly Pro Glu Asp Ser Trp Leu Leu Leu Ser Ala Pro Gly Pro Thr
245 250 255

Pro Ala Ser Pro Arg Pro Ala Ser Pro Cys Gly Lys Arg Arg Tyr Ser
260 265 270

Ser Ser Gly Thr Pro Ser Ser Ala Ser Pro Ala Leu Ser Arg Arg Gly
275 280 285

Ser Leu Gly Glu Glu Gly Ser Glu Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Leu Pro
290 295 300

```
Leu Ala Arg Asp Pro Gly Ser Pro Gly Pro Phe Asp Tyr Val Gly Ala
305                 310                 315                 320

Pro Pro Ala Glu Ser Ile Pro Gln Lys Thr Arg Arg Thr Ser Ser Glu
                325                 330                 335

Gln Ala Val Ala Leu Pro Arg Ser Glu Glu Pro Ala Ser Cys Asn Gly
            340                 345                 350

Lys Leu Pro Leu Gly Ala Glu Glu Ser Val Ala Pro Pro Gly Gly Ser
        355                 360                 365

Arg Lys Glu Val Ala Gly Met Asp Tyr Leu Ala Val Pro Ser Pro Leu
    370                 375                 380

Ala Trp Ser Lys Ala Arg Ile Gly Gly His Ser Pro Ile Phe Arg Thr
385                 390                 395                 400

Ser Ala Leu Pro Pro Leu Asp Trp Pro Leu Pro Ser Gln Tyr Glu Gln
                405                 410                 415

Leu Glu Leu Arg Ile Glu Val Gln Pro Arg Ala His His Arg Ala His
            420                 425                 430

Tyr Glu Thr Glu Gly Ser Arg Gly Ala Val Lys Ala Ala Pro Gly Gly
        435                 440                 445

His Pro Val Val Lys Leu Leu Gly Tyr Ser Glu Lys Pro Leu Thr Leu
    450                 455                 460

Gln Met Phe Ile Gly Thr Ala Asp Glu Arg Asn Leu Arg Pro His Ala
465                 470                 475                 480

Phe Tyr Gln Val His Arg Ile Thr Gly Lys Met Val Ala Thr Ala Ser
                485                 490                 495
```

Tyr Glu Ala Val Val Ser Gly Thr Lys Val Leu Glu Met Thr Leu Leu
500 505 510

Pro Glu Asn Asn Met Ala Ala Asn Ile Asp Cys Ala Gly Ile Leu Lys
515 520 525

Leu Arg Asn Ser Asp Ile Glu Leu Arg Lys Gly Glu Thr Asp Ile Gly
530 535 540

Arg Lys Asn Thr Arg Val Arg Leu Val Phe Arg Val His Val Pro Gln
545 550 555 560

Gly Gly Gly Lys Val Val Ser Val Gln Ala Ala Ser Val Pro Ile Glu
565 570 575

Cys Ser Gln Arg Ser Ala Gln Glu Leu Pro Gln Val Glu Ala Tyr Ser
580 585 590

Pro Ser Ala Cys Ser Val Arg Gly Gly Glu Glu Leu Val Leu Thr Gly
595 600 605

Ser Asn Phe Leu Pro Asp Ser Lys Val Val Phe Ile Glu Arg Gly Pro
610 615 620

Asp Gly Lys Leu Gln Trp Glu Glu Glu Ala Thr Val Asn Arg Leu Gln
625 630 635 640

Ser Asn Glu Val Thr Leu Thr Leu Thr Val Pro Glu Tyr Ser Asn Lys
645 650 655

Arg Val Ser Arg Pro Val Gln Val Tyr Phe Tyr Val Ser Asn Gly Arg
660 665 670

Arg Lys Arg Ser Pro Thr Gln Ser Phe Arg Phe Leu Pro Val Ile Cys
675 680 685

Lys Glu Glu Pro Leu Pro Asp Ser Ser Leu Arg Gly Phe Pro Ser Ala

690 695 700

Ser Ala Thr Pro Phe Gly Thr Asp Met Asp Phe Ser Pro Pro Arg Pro
705 710 715 720

Pro Tyr Pro Ser Tyr Pro His Glu Asp Pro Ala Cys Glu Thr Pro Tyr
725 730 735

Leu Ser Glu Gly Phe Gly Tyr Gly Met Pro Pro Leu Tyr Pro Gln Thr
740 745 750

Gly Pro Pro Pro Ser Tyr Arg Pro Gly Leu Arg Met Phe Pro Glu Thr
755 760 765

Arg Gly Thr Thr Gly Cys Ala Gln Pro Pro Ala Val Ser Phe Leu Pro
770 775 780

Arg Pro Phe Pro Ser Asp Pro Tyr Gly Gly Arg Gly Ser Ser Phe Pro
785 790 795 800

Leu Gly Leu Pro Phe Ser Pro Pro Ala Pro Phe Arg Pro Pro Pro Leu
805 810 815

Pro Ala Ser Pro Pro Leu Glu Gly Pro Phe Pro Ser Gln Ser Asp Val
820 825 830

His Pro Leu Pro Ala Glu Gly Tyr Asn Lys Val Gly Pro Gly Tyr Gly
835 840 845

Pro Gly Glu Gly Ala Pro Glu Gln Glu Lys Ser Arg Gly Gly Tyr Ser
850 855 860

Ser Gly Phe Arg Asp Ser Val Pro Ile Gln Gly Ile Thr Leu Glu Glu
865 870 875 880

Val Ser Glu Ile Ile Gly Arg Asp Leu Ser Gly Phe Pro Ala Pro Pro
885 890 895

Gly Glu Glu Pro Pro Ala
900

<210> 171
<211> 478
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 171

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

Met Ile Ser Asn Trp Met Ser Gln Thr Leu Pro Ser Leu Val Gly Leu
20 25 30

Asn Thr Thr Arg Leu Ser Thr Pro Asp Thr Leu Thr Gln Ile Ser Pro
35 40 45

Lys Glu Gly Trp Gln Val Tyr Ser Ser Ala Gln Asp Pro Asp Gly Arg
50 55 60

Cys Ile Cys Thr Val Val Ala Pro Glu Gln Asn Leu Cys Ser Arg Asp
65 70 75 80

Ala Lys Ser Arg Gln Leu Arg Gln Leu Leu Glu Lys Val Gln Asn Met
85 90 95

Ser Gln Ser Ile Glu Val Leu Asn Leu Arg Thr Gln Arg Asp Phe Gln
100 105 110

Tyr Val Leu Lys Met Glu Thr Gln Met Lys Gly Leu Lys Ala Lys Phe
115 120 125

Arg Gln Ile Glu Asp Asp Arg Lys Thr Leu Met Thr Lys His Phe Gln

130 135 140

Glu Leu Lys Glu Lys Met Asp Glu Leu Leu Pro Leu Ile Pro Val Leu
145 150 155 160

Glu Gln Tyr Lys Thr Asp Ala Lys Leu Ile Thr Gln Phe Lys Glu Glu
165 170 175

Ile Arg Asn Leu Ser Ala Val Leu Thr Gly Ile Gln Glu Glu Ile Gly
180 185 190

Ala Tyr Asp Tyr Glu Glu Leu His Gln Arg Val Leu Ser Leu Glu Thr
195 200 205

Arg Leu Arg Asp Cys Met Lys Lys Leu Thr Cys Gly Lys Leu Met Lys
210 215 220

Ile Thr Gly Pro Val Thr Val Lys Thr Ser Gly Thr Arg Phe Gly Ala
225 230 235 240

Trp Met Thr Asp Pro Leu Ala Ser Glu Lys Asn Asn Arg Val Trp Tyr
245 250 255

Met Asp Ser Tyr Thr Asn Asn Lys Ile Val Arg Glu Tyr Lys Ser Ile
260 265 270

Ala Asp Phe Val Ser Gly Ala Glu Ser Arg Thr Tyr Asn Leu Pro Phe
275 280 285

Lys Trp Ala Gly Thr Asn His Val Val Tyr Asn Gly Ser Leu Tyr Phe
290 295 300

Asn Lys Tyr Gln Ser Asn Ile Ile Ile Lys Tyr Ser Phe Asp Met Gly
305 310 315 320

Arg Val Leu Ala Gln Arg Ser Leu Glu Tyr Ala Gly Phe His Asn Val
325 330 335

```
Tyr Pro Tyr Thr Trp Gly Gly Phe Ser Asp Ile Asp Leu Met Ala Asp
            340                 345                 350

Glu Ile Gly Leu Trp Ala Val Tyr Ala Thr Asn Gln Asn Ala Gly Asn
        355                 360                 365

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

Trp Ser Thr Gly Tyr Pro Lys Arg Ser Ala Gly Glu Ser Phe Met Ile
385                 390                 395                 400

Cys Gly Thr Leu Tyr Val Thr Asn Ser His Leu Thr Gly Ala Lys Val
                405                 410                 415

Tyr Tyr Ser Tyr Ser Thr Lys Thr Ser Thr Tyr Glu Tyr Thr Asp Ile
            420                 425                 430

Pro Phe His Asn Gln Tyr Phe His Ile Ser Met Leu Asp Tyr Asn Ala
        435                 440                 445

Arg Asp Arg Ala Leu Tyr Ala Trp Asn Asn Gly His Gln Val Leu Phe
    450                 455                 460

Asn Val Thr Leu Phe His Ile Ile Lys Thr Glu Asp Asp Thr
465                 470                 475
```

<210> 172
<211> 316
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 172

```
Met Ala Glu Val Lys Val Lys Val Gln Pro Pro Asp Ala Asp Pro Val
1               5                   10                  15
```

Glu Ile Glu Asn Arg Ile Ile Glu Leu Cys His Gln Phe Pro His Gly
20 25 30

Ile Thr Asp Gln Val Ile Gln Asn Glu Met Pro His Ile Glu Ala Gln
35 40 45

Gln Arg Ala Val Ala Ile Asn Arg Leu Leu Ser Met Gly Gln Leu Asp
50 55 60

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

Asn Ala Gly Lys Met Lys Gly Ser Asp Asn Gln Glu Lys Leu Val Tyr
85 90 95

Gln Ile Ile Glu Asp Ala Gly Asn Lys Gly Ile Trp Ser Arg Asp Ile
100 105 110

Arg Tyr Lys Ser Asn Leu Pro Leu Thr Glu Ile Asn Lys Ile Leu Lys
115 120 125

Asn Leu Glu Ser Lys Lys Leu Ile Lys Ala Val Lys Ser Val Ala Ala
130 135 140

Ser Lys Lys Lys Val Tyr Met Leu Tyr Asn Leu Gln Pro Asp Arg Ser
145 150 155 160

Val Thr Gly Gly Ala Trp Tyr Ser Asp Gln Asp Phe Glu Ser Glu Phe
165 170 175

Val Glu Val Leu Asn Gln Gln Cys Phe Lys Phe Leu Gln Ser Lys Ala
180 185 190

Glu Thr Ala Arg Glu Ser Lys Gln Asn Pro Met Ile Gln Arg Asn Ser

195 200 205

Ser Phe Ala Ser Ser His Glu Val Trp Lys Tyr Ile Cys Glu Leu Gly
210 215 220

Ile Ser Lys Val Glu Leu Ser Met Glu Asp Ile Glu Thr Ile Leu Asn
225 230 235 240

Thr Leu Ile Tyr Asp Gly Lys Val Glu Met Thr Ile Ile Ala Ala Lys
245 250 255

Glu Gly Thr Val Gly Ser Val Asp Gly His Met Lys Leu Tyr Arg Ala
260 265 270

Val Asn Pro Ile Ile Pro Pro Thr Gly Leu Val Arg Ala Pro Cys Gly
275 280 285

Leu Cys Pro Val Phe Asp Asp Cys His Glu Gly Gly Glu Ile Ser Pro
290 295 300

Ser Asn Cys Ile Tyr Met Thr Glu Trp Leu Glu Phe
305 310 315

<210> 173
<211> 524
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 173

Met Ala Ala Pro Glu Pro Ala Arg Ala Ala Pro Pro Pro Pro Pro Pro
1 5 10 15

Pro Pro Pro Pro Pro Gly Ala Asp Arg Val Val Lys Ala Val Pro Phe
20 25 30

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

```
        35                  40                  45

Ile Pro Arg Val Asp Val Leu Lys Asn His Leu Val Lys Glu Gly Arg
    50                  55                  60

Val Asp Glu Glu Ile Ala Leu Arg Ile Ile Asn Glu Gly Ala Ala Ile
65                  70                  75                  80

Leu Arg Arg Glu Lys Thr Met Ile Glu Val Glu Ala Pro Ile Thr Val
                85                  90                  95

Cys Gly Asp Ile His Gly Gln Phe Phe Asp Leu Met Lys Leu Phe Glu
            100                 105                 110

Val Gly Gly Ser Pro Ala Asn Thr Arg Tyr Leu Phe Leu Gly Asp Tyr
        115                 120                 125

Val Asp Arg Gly Tyr Phe Ser Ile Glu Cys Val Leu Tyr Leu Trp Val
    130                 135                 140

Leu Lys Ile Leu Tyr Pro Ser Thr Leu Phe Leu Leu Arg Gly Asn His
145                 150                 155                 160

Glu Cys Arg His Leu Thr Glu Tyr Phe Thr Phe Lys Gln Glu Cys Lys
                165                 170                 175

Ile Lys Tyr Ser Glu Arg Val Tyr Glu Ala Cys Met Glu Ala Phe Asp
            180                 185                 190

Ser Leu Pro Leu Ala Ala Leu Leu Asn Gln Gln Phe Leu Cys Val His
        195                 200                 205

Gly Gly Leu Ser Pro Glu Ile His Thr Leu Asp Asp Ile Arg Arg Leu
    210                 215                 220

Asp Arg Phe Lys Glu Pro Pro Ala Phe Gly Pro Met Cys Asp Leu Leu
```

225 230 235 240

Trp Ser Asp Pro Ser Glu Asp Phe Gly Asn Glu Lys Ser Gln Glu His
245 250 255

Phe Ser His Asn Thr Val Arg Gly Cys Ser Tyr Phe Tyr Asn Tyr Pro
260 265 270

Ala Val Cys Glu Phe Leu Gln Asn Asn Asn Leu Leu Ser Ile Ile Arg
275 280 285

Ala His Glu Ala Gln Asp Ala Gly Tyr Arg Met Tyr Arg Lys Ser Gln
290 295 300

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

Leu Asp Val Tyr Asn Asn Lys Ala Ala Val Leu Lys Tyr Glu Asn Asn
325 330 335

Val Met Asn Ile Arg Gln Phe Asn Cys Ser Pro His Pro Tyr Trp Leu
340 345 350

Pro Asn Phe Met Asp Val Phe Thr Trp Ser Leu Pro Phe Val Gly Glu
355 360 365

Lys Val Thr Glu Met Leu Val Asn Val Leu Ser Ile Cys Ser Asp Asp
370 375 380

Glu Leu Met Thr Glu Gly Glu Asp Gln Phe Asp Gly Ser Ala Ala Ala
385 390 395 400

Arg Lys Glu Ile Ile Arg Asn Lys Ile Arg Ala Ile Gly Lys Met Ala
405 410 415

Arg Val Phe Ser Val Leu Arg Glu Glu Ser Glu Ser Val Leu Thr Leu
420 425 430

Lys Gly Leu Thr Pro Thr Gly Met Leu Pro Ser Gly Val Leu Ala Gly
435 440 445

Gly Arg Gln Thr Leu Gln Ser Ala Thr Val Glu Ala Ile Glu Ala Glu
450 455 460

Lys Ala Ile Arg Gly Phe Ser Pro Pro His Arg Ile Cys Ser Phe Glu
465 470 475 480

Glu Ala Lys Gly Leu Asp Arg Ile Asn Glu Arg Met Pro Pro Arg Lys
485 490 495

Asp Ala Val Gln Gln Asp Gly Phe Asn Ser Leu Asn Thr Ala His Ala
500 505 510

Thr Glu Asn His Gly Thr Gly Asn His Thr Ala Gln
515 520

<210> 174
<211> 639
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 174

Met Ala Thr Gly Ala Asn Ala Thr Pro Leu Asp Phe Pro Ser Lys Lys
1 5 10 15

Arg Lys Arg Ser Arg Trp Asn Gln Asp Thr Met Glu Gln Lys Thr Val
20 25 30

Ile Pro Gly Met Pro Thr Val Ile Pro Pro Gly Leu Thr Arg Glu Gln
35 40 45

Glu Arg Ala Tyr Ile Val Gln Leu Gln Ile Glu Asp Leu Thr Arg Lys
50 55 60

```
Leu Arg Thr Gly Asp Leu Gly Ile Pro Pro Asn Pro Glu Asp Arg Ser
65                  70                  75                  80

Pro Ser Pro Glu Pro Ile Tyr Asn Ser Glu Gly Lys Arg Leu Asn Thr
                85                  90                  95

Arg Glu Phe Arg Thr Arg Lys Lys Leu Glu Glu Glu Arg His Asn Leu
            100                 105                 110

Ile Thr Glu Met Val Ala Leu Asn Pro Asp Phe Lys Pro Pro Ala Asp
        115                 120                 125

Tyr Lys Pro Pro Ala Thr Arg Val Ser Asp Lys Val Met Ile Pro Gln
    130                 135                 140

Asp Glu Tyr Pro Glu Ile Asn Phe Val Gly Leu Leu Ile Gly Pro Arg
145                 150                 155                 160

Gly Asn Thr Leu Lys Asn Ile Glu Lys Glu Cys Asn Ala Lys Ile Met
                165                 170                 175

Ile Arg Gly Lys Gly Ser Val Lys Glu Gly Lys Val Gly Arg Lys Asp
            180                 185                 190

Gly Gln Met Leu Pro Gly Glu Asp Glu Pro Leu His Ala Leu Val Thr
        195                 200                 205

Ala Asn Thr Met Glu Asn Val Lys Lys Ala Val Glu Gln Ile Arg Asn
    210                 215                 220

Ile Leu Lys Gln Gly Ile Glu Thr Pro Glu Asp Gln Asn Asp Leu Arg
225                 230                 235                 240

Lys Met Gln Leu Arg Glu Leu Ala Arg Leu Asn Gly Thr Leu Arg Glu
                245                 250                 255
```

Asp Asp Asn Arg Ile Leu Arg Pro Trp Gln Ser Ser Glu Thr Arg Ser
260 265 270

Ile Thr Asn Thr Thr Val Cys Thr Lys Cys Gly Gly Ala Gly His Ile
275 280 285

Ala Ser Asp Cys Lys Phe Gln Arg Pro Gly Asp Pro Gln Ser Ala Gln
290 295 300

Asp Lys Ala Arg Met Asp Lys Glu Tyr Leu Ser Leu Met Ala Glu Leu
305 310 315 320

Gly Glu Ala Pro Val Pro Ala Ser Val Gly Ser Thr Ser Gly Pro Ala
325 330 335

Thr Thr Pro Leu Ala Ser Ala Pro Arg Pro Ala Ala Pro Ala Asn Asn
340 345 350

Pro Pro Pro Pro Ser Leu Met Ser Thr Thr Gln Ser Arg Pro Pro Trp
355 360 365

Met Asn Ser Gly Pro Ser Glu Ser Arg Pro Tyr His Gly Met His Gly
370 375 380

Gly Gly Pro Gly Gly Pro Gly Gly Gly Pro His Ser Phe Pro His Pro
385 390 395 400

Leu Pro Ser Leu Thr Gly Gly His Gly Gly His Pro Met Gln His Asn
405 410 415

Pro Asn Gly Pro Pro Pro Pro Trp Met Gln Pro Pro Pro Pro Pro Met
420 425 430

Asn Gln Gly Pro His Pro Pro Gly His His Gly Pro Pro Pro Met Asp
435 440 445

Gln Tyr Leu Gly Ser Thr Pro Val Gly Ser Gly Val Tyr Arg Leu His
450 455 460

Gln Gly Lys Gly Met Met Pro Pro Pro Pro Met Gly Met Met Pro Pro
465 470 475 480

Pro Pro Pro Pro Pro Ser Gly Gln Pro Pro Pro Pro Pro Ser Gly Pro
485 490 495

Leu Pro Pro Trp Gln Gln Gln Gln Gln Gln Pro Pro Pro Pro Pro Pro
500 505 510

Pro Ser Ser Ser Met Ala Ser Ser Thr Pro Leu Pro Trp Gln Gln Asn
515 520 525

Thr Thr Thr Thr Thr Thr Ser Ala Gly Thr Gly Ser Ile Pro Pro Trp
530 535 540

Gln Gln Gln Gln Ala Ala Ala Ala Ala Ser Pro Gly Ala Pro Gln Met
545 550 555 560

Gln Gly Asn Pro Thr Met Val Pro Leu Pro Pro Gly Val Gln Pro Pro
565 570 575

Leu Pro Pro Gly Ala Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Gly Ser
580 585 590

Ala Gly Met Met Tyr Ala Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Met Asp
595 600 605

Pro Ser Asn Phe Val Thr Met Met Gly Met Gly Val Ala Gly Met Pro
610 615 620

Pro Phe Gly Met Pro Pro Ala Pro Pro Pro Pro Pro Pro Gln Asn
625 630 635

<210> 175
<211> 661
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 175

Met Asp Leu Gln Gln Ser Thr Thr Ile Thr Ser Leu Glu Lys Trp Cys
1 5 10 15

Leu Asp Glu Ser Leu Ser Gly Cys Arg Arg His Tyr Ser Val Lys Lys
20 25 30

Lys Leu Lys Leu Ile Arg Val Leu Gly Leu Phe Met Gly Leu Val Ala
35 40 45

Ile Ser Thr Val Ser Phe Ser Ile Ser Ala Phe Ser Glu Thr Asp Thr
50 55 60

Gln Ser Thr Gly Glu Ala Ser Val Val Ser Gly Pro Arg Val Ala Gln
65 70 75 80

Gly Tyr His Gln Arg Thr Leu Leu Asp Leu Asn Asp Lys Ile Leu Asp
85 90 95

Tyr Thr Pro Gln Pro Pro Leu Ser Lys Glu Gly Glu Ser Glu Asn Ser
100 105 110

Thr Asp His Ala Gln Gly Asp Tyr Pro Lys Asp Ile Phe Ser Leu Glu
115 120 125

Glu Arg Arg Lys Gly Ala Ile Ile Leu His Val Ile Gly Met Ile Tyr
130 135 140

Met Phe Ile Ala Leu Ala Ile Val Cys Asp Glu Phe Phe Val Pro Ser

145 150 155 160

Leu Thr Val Ile Thr Glu Lys Leu Gly Ile Ser Asp Asp Val Ala Gly
165 170 175

Ala Thr Phe Met Ala Ala Gly Gly Ser Ala Pro Glu Leu Phe Thr Ser
180 185 190

Leu Ile Gly Val Phe Ile Ala His Ser Asn Val Gly Ile Gly Thr Ile
195 200 205

Val Gly Ser Ala Val Phe Asn Ile Leu Phe Val Ile Gly Met Cys Ala
210 215 220

Leu Phe Ser Arg Glu Ile Leu Asn Leu Thr Trp Trp Pro Leu Phe Arg
225 230 235 240

Asp Val Ser Phe Tyr Ile Val Asp Leu Ile Met Leu Ile Ile Phe Phe
245 250 255

Leu Asp Asn Val Ile Met Trp Trp Glu Ser Leu Leu Leu Leu Thr Ala
260 265 270

Tyr Phe Cys Tyr Val Val Phe Met Lys Phe Asn Val Gln Val Glu Lys
275 280 285

Trp Val Lys Gln Met Ile Asn Arg Asn Lys Val Val Lys Val Thr Ala
290 295 300

Pro Glu Ala Gln Ala Lys Pro Ser Ala Ala Arg Asp Lys Asp Glu Pro
305 310 315 320

Thr Leu Pro Ala Lys Pro Arg Leu Gln Arg Gly Gly Ser Ser Ala Ser
325 330 335

Leu His Asn Ser Leu Met Arg Asn Ser Ile Phe Gln Leu Met Ile His
340 345 350

Thr Leu Asp Pro Leu Ala Glu Glu Leu Gly Ser Tyr Gly Lys Leu Lys
355 360 365

Tyr Tyr Asp Thr Met Thr Glu Glu Gly Arg Phe Arg Glu Lys Ala Ser
370 375 380

Ile Leu His Lys Ile Ala Lys Lys Lys Cys His Val Asp Glu Asn Glu
385 390 395 400

Arg Gln Asn Gly Ala Ala Asn His Val Glu Lys Ile Glu Leu Pro Asn
405 410 415

Ser Thr Ser Thr Asp Val Glu Met Thr Pro Ser Ser Asp Ala Ser Glu
420 425 430

Pro Val Gln Asn Gly Asn Leu Ser His Asn Ile Glu Gly Ala Glu Ala
435 440 445

Gln Thr Ala Asp Glu Glu Glu Asp Gln Pro Leu Ser Leu Ala Trp Pro
450 455 460

Ser Glu Thr Arg Lys Gln Val Thr Phe Leu Ile Val Phe Pro Ile Val
465 470 475 480

Phe Pro Leu Trp Ile Thr Leu Pro Asp Val Arg Lys Pro Ser Ser Arg
485 490 495

Lys Phe Phe Pro Ile Thr Phe Phe Gly Ser Ile Thr Trp Ile Ala Val
500 505 510

Phe Ser Tyr Leu Met Val Trp Trp Ala His Gln Val Gly Glu Thr Ile
515 520 525

Gly Ile Ser Glu Glu Ile Met Gly Leu Thr Ile Leu Ala Ala Gly Thr
530 535 540

Ser Ile Pro Asp Leu Ile Thr Ser Val Ile Val Ala Arg Lys Gly Leu
545 550 555 560

Gly Asp Met Ala Val Ser Ser Ser Val Gly Ser Asn Ile Phe Asp Ile
565 570 575

Thr Val Gly Leu Pro Leu Pro Trp Leu Leu Tyr Thr Val Ile His Arg
580 585 590

Phe Gln Pro Val Ala Val Ser Ser Asn Gly Leu Phe Cys Ala Ile Val
595 600 605

Leu Leu Phe Ile Met Leu Leu Phe Val Ile Leu Ser Ile Ala Leu Cys
610 615 620

Lys Trp Arg Met Asn Lys Ile Leu Gly Phe Ile Met Phe Gly Leu Tyr
625 630 635 640

Phe Val Phe Leu Val Val Ser Val Leu Leu Glu Asp Arg Ile Leu Thr
645 650 655

Cys Pro Val Ser Ile
660

<210> 176
<211> 780
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 176

Met Ala Ala Pro Gly Gly Arg Ser Glu Pro Pro Gln Leu Pro Glu Tyr
1 5 10 15

Ser Cys Ser Tyr Met Val Ser Arg Pro Val Tyr Ser Glu Leu Ala Phe
20 25 30

```
Gln Gln Gln His Glu Arg Arg Leu Gln Glu Arg Lys Thr Leu Arg Glu
        35                  40                  45

Ser Leu Ala Lys Cys Cys Ser Cys Ser Arg Lys Arg Ala Phe Gly Val
    50                  55                  60

Leu Lys Thr Leu Val Pro Ile Leu Glu Trp Leu Pro Lys Tyr Arg Val
65                  70                  75                  80

Lys Glu Trp Leu Leu Ser Asp Val Ile Ser Gly Val Ser Thr Gly Leu
                85                  90                  95

Val Ala Thr Leu Gln Gly Met Ala Tyr Ala Leu Leu Ala Ala Val Pro
            100                 105                 110

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

Ile Phe Gly Thr Ser Arg His Ile Ser Val Gly Pro Phe Pro Val Val
    130                 135                 140

Ser Leu Met Val Gly Ser Val Val Leu Ser Met Ala Pro Asp Glu His
145                 150                 155                 160

Phe Leu Val Ser Ser Ser Asn Gly Thr Val Leu Asn Thr Thr Met Ile
                165                 170                 175

Asp Thr Ala Ala Arg Asp Thr Ala Arg Val Leu Ile Ala Ser Ala Leu
            180                 185                 190

Thr Leu Leu Val Gly Ile Ile Gln Leu Ile Phe Gly Gly Leu Gln Ile
        195                 200                 205

Gly Phe Ile Val Arg Tyr Leu Ala Asp Pro Leu Val Gly Gly Phe Thr
    210                 215                 220
```

```
Thr Ala Ala Ala Phe Gln Val Leu Val Ser Gln Leu Lys Ile Val Leu
225                 230                 235                 240

Asn Val Ser Thr Lys Asn Tyr Asn Gly Val Leu Ser Ile Ile Tyr Thr
                245                 250                 255

Leu Val Glu Ile Phe Gln Asn Ile Gly Asp Thr Asn Leu Ala Asp Phe
            260                 265                 270

Thr Ala Gly Leu Leu Thr Ile Val Val Cys Met Ala Val Lys Glu Leu
        275                 280                 285

Asn Asp Arg Phe Arg His Lys Ile Pro Val Pro Ile Pro Ile Glu Val
    290                 295                 300

Ile Val Thr Ile Ile Ala Thr Ala Ile Ser Tyr Gly Ala Asn Leu Glu
305                 310                 315                 320

Lys Asn Tyr Asn Ala Gly Ile Val Lys Ser Ile Pro Arg Gly Phe Leu
                325                 330                 335

Pro Pro Glu Leu Pro Pro Val Ser Leu Phe Ser Glu Met Leu Ala Ala
            340                 345                 350

Ser Phe Ser Ile Ala Val Val Ala Tyr Ala Ile Ala Val Ser Val Gly
        355                 360                 365

Lys Val Tyr Ala Thr Lys Tyr Asp Tyr Thr Ile Asp Gly Asn Gln Glu
    370                 375                 380

Phe Ile Ala Phe Gly Ile Ser Asn Ile Phe Ser Gly Phe Phe Ser Cys
385                 390                 395                 400

Phe Val Ala Thr Thr Ala Leu Ser Arg Thr Ala Val Gln Glu Ser Thr
                405                 410                 415
```

```
Gly Gly Lys Thr Gln Val Ala Gly Ile Ile Ser Ala Ala Ile Val Met
            420                 425                 430

Ile Ala Ile Leu Ala Leu Gly Lys Leu Leu Glu Pro Leu Gln Lys Ser
        435                 440                 445

Val Leu Ala Ala Val Val Ile Ala Asn Leu Lys Gly Met Phe Met Gln
    450                 455                 460

Leu Cys Asp Ile Pro Arg Leu Trp Arg Gln Asn Lys Ile Asp Ala Val
465                 470                 475                 480

Ile Trp Val Phe Thr Cys Ile Val Ser Ile Ile Leu Gly Leu Asp Leu
                485                 490                 495

Gly Leu Leu Ala Gly Leu Ile Phe Gly Leu Leu Thr Val Val Leu Arg
            500                 505                 510

Val Gln Phe Pro Ser Trp Asn Gly Leu Gly Ser Ile Pro Ser Thr Asp
        515                 520                 525

Ile Tyr Lys Ser Thr Lys Asn Tyr Lys Asn Ile Glu Glu Pro Gln Gly
    530                 535                 540

Val Lys Ile Leu Arg Phe Ser Ser Pro Ile Phe Tyr Gly Asn Val Asp
545                 550                 555                 560

Gly Phe Lys Lys Cys Ile Lys Ser Thr Val Gly Phe Asp Ala Ile Arg
                565                 570                 575

Val Tyr Asn Lys Arg Leu Lys Ala Leu Arg Lys Ile Gln Lys Leu Ile
            580                 585                 590

Lys Ser Gly Gln Leu Arg Ala Thr Lys Asn Gly Ile Ile Ser Asp Ala
        595                 600                 605
```

```
Val Ser Thr Asn Asn Ala Phe Glu Pro Asp Glu Asp Ile Glu Asp Leu
    610                 615                 620

Glu Glu Leu Asp Ile Pro Thr Lys Glu Ile Glu Ile Gln Val Asp Trp
625                 630                 635                 640

Asn Ser Glu Leu Pro Val Lys Val Asn Val Pro Lys Val Pro Ile His
                645                 650                 655

Ser Leu Val Leu Asp Cys Gly Ala Ile Ser Phe Leu Asp Val Val Gly
            660                 665                 670

Val Arg Ser Leu Arg Val Ile Val Lys Glu Phe Gln Arg Ile Asp Val
        675                 680                 685

Asn Val Tyr Phe Ala Ser Leu Gln Asp Tyr Val Ile Glu Lys Leu Glu
    690                 695                 700

Gln Cys Gly Phe Phe Asp Asp Asn Ile Arg Lys Asp Thr Phe Phe Leu
705                 710                 715                 720

Thr Val His Asp Ala Ile Leu Tyr Leu Gln Asn Gln Val Lys Ser Gln
                725                 730                 735

Glu Gly Gln Gly Ser Ile Leu Glu Thr Ile Thr Leu Ile Gln Asp Cys
            740                 745                 750

Lys Asp Thr Leu Glu Leu Ile Glu Thr Glu Leu Thr Glu Glu Glu Leu
        755                 760                 765

Asp Val Gln Asp Glu Ala Met Arg Thr Leu Ala Ser
    770                 775                 780
```

<210> 177
<211> 670
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 177

Met Gly Glu Thr Glu Lys Arg Ile Glu Thr His Arg Ile Arg Cys Leu
1 5 10 15

Ser Lys Leu Lys Met Phe Leu Leu Ala Ile Thr Cys Ala Phe Val Ser
20 25 30

Lys Thr Leu Ser Gly Ser Tyr Met Asn Ser Met Leu Thr Gln Ile Glu
35 40 45

Arg Gln Phe Asn Ile Pro Thr Ser Leu Val Gly Phe Ile Asn Gly Ser
50 55 60

Phe Glu Ile Gly Asn Leu Leu Leu Ile Ile Phe Val Ser Tyr Phe Gly
65 70 75 80

Thr Lys Leu His Arg Pro Ile Met Ile Gly Ile Gly Cys Val Val Met
85 90 95

Gly Leu Gly Cys Phe Leu Lys Ser Leu Pro His Phe Leu Met Asn Gln
100 105 110

Tyr Glu Tyr Glu Ser Thr Val Ser Val Ser Gly Asn Leu Ser Ser Asn
115 120 125

Ser Phe Leu Cys Met Glu Asn Gly Thr Gln Ile Leu Arg Pro Thr Gln
130 135 140

Asp Pro Ser Glu Cys Thr Lys Glu Val Lys Ser Leu Met Trp Val Tyr
145 150 155 160

Val Leu Val Gly Asn Ile Val Arg Gly Met Gly Glu Thr Pro Ile Leu
165 170 175

```
Pro Leu Gly Ile Ser Tyr Ile Glu Asp Phe Ala Lys Phe Glu Asn Ser
            180                 185                 190

Pro Leu Tyr Ile Gly Leu Val Glu Thr Gly Ala Ile Ile Gly Pro Leu
        195                 200                 205

Ile Gly Leu Leu Leu Ala Ser Phe Cys Ala Asn Val Tyr Val Asp Thr
    210                 215                 220

Gly Phe Val Asn Thr Asp Asp Leu Ile Ile Thr Pro Thr Asp Thr Arg
225                 230                 235                 240

Trp Val Gly Ala Trp Trp Phe Gly Phe Leu Ile Cys Ala Gly Val Asn
                245                 250                 255

Val Leu Thr Ala Ile Pro Phe Phe Phe Leu Pro Asn Thr Leu Pro Lys
            260                 265                 270

Glu Gly Leu Glu Thr Asn Ala Asp Ile Ile Lys Asn Glu Asn Glu Asp
        275                 280                 285

Lys Gln Lys Glu Glu Val Lys Lys Glu Lys Tyr Gly Ile Thr Lys Asp
    290                 295                 300

Phe Leu Pro Phe Met Lys Ser Leu Ser Cys Asn Pro Ile Tyr Met Leu
305                 310                 315                 320

Phe Ile Leu Val Ser Val Ile Gln Phe Asn Ala Phe Val Asn Met Ile
                325                 330                 335

Ser Phe Met Pro Lys Tyr Leu Glu Gln Gln Tyr Gly Ile Ser Ser Ser
            340                 345                 350

Asp Ala Ile Phe Leu Met Gly Ile Tyr Asn Leu Pro Pro Ile Cys Ile
        355                 360                 365

Gly Tyr Ile Ile Gly Gly Leu Ile Met Lys Lys Phe Lys Ile Thr Val
```

370 375 380

Lys Gln Ala Ala His Ile Gly Cys Trp Leu Ser Leu Leu Glu Tyr Leu
385 390 395 400

Leu Tyr Phe Leu Ser Phe Leu Met Thr Cys Glu Asn Ser Ser Val Val
405 410 415

Gly Ile Asn Thr Ser Tyr Glu Gly Ile Pro Gln Asp Leu Tyr Val Glu
420 425 430

Asn Asp Ile Phe Ala Asp Cys Asn Val Asp Cys Asn Cys Pro Ser Lys
435 440 445

Ile Trp Asp Pro Val Cys Gly Asn Asn Gly Leu Ser Tyr Leu Ser Ala
450 455 460

Cys Leu Ala Gly Cys Glu Thr Ser Ile Gly Thr Gly Ile Asn Met Val
465 470 475 480

Phe Gln Asn Cys Ser Cys Ile Gln Thr Ser Gly Asn Ser Ser Ala Val
485 490 495

Leu Gly Leu Cys Asp Lys Gly Pro Asp Cys Ser Leu Met Leu Gln Tyr
500 505 510

Phe Leu Ile Leu Ser Ala Met Ser Ser Phe Ile Tyr Ser Leu Ala Ala
515 520 525

Ile Pro Gly Tyr Met Val Leu Leu Arg Cys Met Lys Ser Glu Glu Lys
530 535 540

Ser Leu Gly Val Gly Leu His Thr Phe Cys Thr Arg Val Phe Ala Gly
545 550 555 560

Ile Pro Ala Pro Ile Tyr Phe Gly Ala Leu Met Asp Ser Thr Cys Leu
565 570 575

His Trp Gly Thr Leu Lys Cys Gly Glu Ser Gly Ala Cys Arg Ile Tyr
580 585 590

Asp Ser Thr Thr Phe Arg Tyr Ile Tyr Leu Gly Leu Pro Ala Ala Leu
595 600 605

Arg Gly Ser Ser Phe Val Pro Ala Leu Ile Ile Leu Ile Leu Leu Arg
610 615 620

Lys Cys His Leu Pro Gly Glu Asn Ala Ser Ser Gly Thr Glu Leu Ile
625 630 635 640

Glu Thr Lys Val Lys Gly Lys Glu Asn Glu Cys Lys Asp Ile Tyr Gln
645 650 655

Lys Ser Thr Val Leu Lys Asp Asp Glu Leu Lys Thr Lys Leu
660 665 670

<210> 178
<211> 284
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 178

Met Asp Ala Ile Lys Lys Lys Met Gln Met Leu Lys Leu Asp Lys Glu
1 5 10 15

Asn Ala Ile Asp Arg Ala Glu Gln Ala Glu Ala Asp Lys Lys Gln Ala
20 25 30

Glu Asp Arg Cys Lys Gln Leu Glu Glu Glu Gln Gln Ala Leu Gln Lys
35 40 45

Lys Leu Lys Gly Thr Glu Asp Glu Val Glu Lys Tyr Ser Glu Ser Val
50 55 60

```
Lys Glu Ala Gln Glu Lys Leu Glu Gln Ala Glu Lys Lys Ala Thr Asp
65                  70                  75                  80

Ala Glu Ala Asp Val Ala Ser Leu Asn Arg Arg Ile Gln Leu Val Glu
                85                  90                  95

Glu Glu Leu Asp Arg Ala Gln Glu Arg Leu Ala Thr Ala Leu Gln Lys
            100                 105                 110

Leu Glu Glu Ala Glu Lys Ala Ala Asp Glu Ser Glu Arg Gly Met Lys
        115                 120                 125

Val Ile Glu Asn Arg Ala Met Lys Asp Glu Glu Lys Met Glu Leu Gln
    130                 135                 140

Glu Met Gln Leu Lys Glu Ala Lys His Ile Ala Glu Asp Ser Asp Arg
145                 150                 155                 160

Lys Tyr Glu Glu Val Ala Arg Lys Leu Val Ile Leu Glu Gly Glu Leu
                165                 170                 175

Glu Arg Ser Glu Glu Arg Ala Glu Val Ala Glu Ser Lys Cys Gly Asp
            180                 185                 190

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Ile Val Thr Asn Asn Leu Lys Ser Leu Glu
        195                 200                 205

Ala Gln Ala Asp Lys Tyr Ser Thr Lys Glu Asp Lys Tyr Glu Glu Glu
    210                 215                 220

Ile Lys Leu Leu Glu Glu Lys Leu Lys Glu Ala Glu Thr Arg Ala Glu
225                 230                 235                 240

Phe Ala Glu Arg Ser Val Ala Lys Leu Glu Lys Thr Ile Asp Asp Leu
                245                 250                 255
```

Glu Asp Glu Val Tyr Ala Gln Lys Met Lys Tyr Lys Ala Ile Ser Glu
260 265 270

Glu Leu Asp Asn Ala Leu Asn Asp Ile Thr Ser Leu
275 280

<210> 179
<211> 329
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 179

Met Thr Gly Asn Ala Gly Glu Trp Cys Leu Met Glu Ser Asp Pro Gly
1 5 10 15

Val Phe Thr Glu Leu Ile Lys Gly Phe Gly Cys Arg Gly Ala Gln Val
20 25 30

Glu Glu Ile Trp Ser Leu Glu Pro Glu Asn Phe Glu Lys Leu Lys Pro
35 40 45

Val His Gly Leu Ile Phe Leu Phe Lys Trp Gln Pro Gly Glu Glu Pro
50 55 60

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

Lys Gln Val Ile Asn Asn Ala Cys Ala Thr Gln Ala Ile Val Ser Val
85 90 95

Leu Leu Asn Cys Thr His Gln Asp Val His Leu Gly Glu Thr Leu Ser
100 105 110

Glu Phe Lys Glu Phe Ser Gln Ser Phe Asp Ala Ala Met Lys Gly Leu
115 120 125

Ala Leu Ser Asn Ser Asp Val Ile Arg Gln Val His Asn Ser Phe Ala
130 135 140

Arg Gln Gln Met Phe Glu Phe Asp Thr Lys Thr Ser Ala Lys Glu Glu
145 150 155 160

Asp Ala Phe His Phe Val Ser Tyr Val Pro Val Asn Gly Arg Leu Tyr
165 170 175

Glu Leu Asp Gly Leu Arg Glu Gly Pro Ile Asp Leu Gly Ala Cys Asn
180 185 190

Gln Asp Asp Trp Phe Ser Ala Val Arg Pro Val Ile Glu Lys Arg Ile
195 200 205

Gln Lys Tyr Ser Glu Gly Glu Ile Arg Phe Asn Leu Met Ala Ile Val
210 215 220

Ser Asp Arg Lys Met Ile Tyr Glu Gln Lys Ile Ala Glu Leu Gln Arg
225 230 235 240

Gln Leu Ala Glu Glu Glu Pro Met Asp Thr Asp Gln Gly Asn Ser Met
245 250 255

Leu Ser Ala Ile Gln Ser Glu Val Ala Lys Asn Gln Met Leu Ile Glu
260 265 270

Glu Glu Val Gln Lys Leu Lys Arg Tyr Lys Ile Glu Asn Ile Arg Arg
275 280 285

Lys His Asn Tyr Leu Pro Phe Ile Met Glu Leu Leu Lys Thr Leu Ala
290 295 300

Glu His Gln Gln Leu Ile Pro Leu Val Glu Lys Ala Lys Glu Lys Gln
305 310 315 320

Asn Ala Lys Lys Ala Gln Glu Thr Lys
325

<210> 180
<211> 541
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 180

Met Lys Ser Tyr Thr Pro Tyr Phe Ile Leu Leu Trp Ser Ala Val Gly
1 5 10 15

Ile Ala Lys Ala Ala Lys Ile Ile Ile Val Pro Pro Ile Met Phe Glu
20 25 30

Ser His Met Tyr Ile Phe Lys Thr Leu Ala Ser Ala Leu His Glu Arg
35 40 45

Gly His His Thr Val Phe Leu Leu Ser Glu Gly Arg Asp Ile Ala Pro
50 55 60

Ser Asn His Tyr Ser Leu Gln Arg Tyr Pro Gly Ile Phe Asn Ser Thr
65 70 75 80

Thr Ser Asp Ala Phe Leu Gln Ser Lys Met Arg Asn Ile Phe Ser Gly
85 90 95

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

Asn Cys Asp Leu Met Val Gly Asn His Ala Leu Ile Gln Gly Leu Lys
115 120 125

Lys Glu Lys Phe Asp Leu Leu Leu Val Asp Pro Asn Asp Met Cys Gly
130 135 140

```
Phe Val Ile Ala His Leu Leu Gly Val Lys Tyr Ala Val Phe Ser Thr
145                 150                 155                 160

Gly Leu Trp Tyr Pro Ala Glu Val Gly Ala Pro Ala Pro Leu Ala Tyr
                165                 170                 175

Val Pro Glu Phe Asn Ser Leu Leu Thr Asp Arg Met Asn Leu Leu Gln
            180                 185                 190

Arg Met Lys Asn Thr Gly Val Tyr Leu Ile Ser Arg Leu Gly Val Ser
        195                 200                 205

Phe Leu Val Leu Pro Lys Tyr Glu Arg Ile Met Gln Lys Tyr Asn Leu
    210                 215                 220

Leu Pro Glu Lys Ser Met Tyr Asp Leu Val His Gly Ser Ser Leu Trp
225                 230                 235                 240

Met Leu Cys Thr Asp Val Ala Leu Glu Phe Pro Arg Pro Thr Leu Pro
                245                 250                 255

Asn Val Val Tyr Val Gly Gly Ile Leu Thr Lys Pro Ala Ser Pro Leu
            260                 265                 270

Pro Glu Asp Leu Gln Arg Trp Val Asn Gly Ala Asn Glu His Gly Phe
        275                 280                 285

Val Leu Val Ser Phe Gly Ala Gly Val Lys Tyr Leu Ser Glu Asp Ile
    290                 295                 300

Ala Asn Lys Leu Ala Gly Ala Leu Gly Arg Leu Pro Gln Lys Val Ile
305                 310                 315                 320

Trp Arg Phe Ser Gly Pro Lys Pro Lys Asn Leu Gly Asn Asn Thr Lys
                325                 330                 335
```

Leu Ile Glu Trp Leu Pro Gln Asn Asp Leu Leu Gly His Ser Lys Ile
340 345 350

Lys Ala Phe Leu Ser His Gly Gly Leu Asn Ser Ile Phe Glu Thr Met
355 360 365

Tyr His Gly Val Pro Val Val Gly Ile Pro Leu Phe Gly Asp His Tyr
370 375 380

Asp Thr Met Thr Arg Val Gln Ala Lys Gly Met Gly Ile Leu Leu Glu
385 390 395 400

Trp Lys Thr Val Thr Glu Lys Glu Leu Tyr Glu Ala Leu Val Lys Val
405 410 415

Ile Asn Asn Pro Ser Tyr Arg Gln Arg Ala Gln Lys Leu Ser Glu Ile
420 425 430

His Lys Asp Gln Pro Gly His Pro Val Asn Arg Thr Ile Tyr Trp Ile
435 440 445

Asp Tyr Ile Ile Arg His Asn Gly Ala His His Leu Arg Ala Ala Val
450 455 460

His Gln Ile Ser Phe Cys Gln Tyr Phe Leu Leu Asp Ile Ala Phe Val
465 470 475 480

Leu Leu Leu Gly Ala Ala Leu Leu Tyr Phe Leu Leu Ser Trp Val Thr
485 490 495

Lys Phe Ile Tyr Arg Lys Ile Lys Ser Leu Trp Ser Arg Asn Lys His
500 505 510

Ser Thr Val Asn Gly His Tyr His Asn Gly Ile Leu Asn Gly Lys Tyr
515 520 525

Lys Arg Asn Gly His Ile Lys His Glu Lys Lys Val Lys
530 535 540

<210> 181
<211> 457
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 181

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

Gln Glu Glu Trp Lys Trp Leu Gln Pro Ala Gln Arg Asp Leu Tyr Arg
20 25 30

Cys Val Met Leu Glu Asn Tyr Gly His Leu Val Ser Leu Gly Leu Ser
35 40 45

Ile Ser Lys Pro Asp Val Val Ser Leu Leu Glu Gln Gly Lys Glu Pro
50 55 60

Trp Leu Gly Lys Arg Glu Val Lys Arg Asp Leu Phe Ser Val Ser Glu
65 70 75 80

Ser Ser Gly Glu Ile Lys Asp Phe Ser Pro Lys Asn Val Ile Tyr Asp
85 90 95

Asp Ser Ser Gln Tyr Leu Ile Met Glu Arg Ile Leu Ser Gln Gly Pro
100 105 110

Val Tyr Ser Ser Phe Lys Gly Gly Trp Lys Cys Lys Asp His Thr Glu
115 120 125

Met Leu Gln Glu Asn Gln Gly Cys Ile Arg Lys Val Thr Val Ser His
130 135 140

```
Gln Glu Ala Leu Ala Gln His Met Asn Ile Ser Thr Val Glu Arg Pro
145                 150                 155                 160

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

Val Leu His Gln Arg Thr His Thr Gly Glu Lys Pro Tyr Ala Cys Lys
            180                 185                 190

Glu Cys Gly Lys Thr Phe Ser Gln Ile Ser Asn Leu Val Lys His Gln
        195                 200                 205

Met Ile His Thr Gly Lys Lys Pro His Glu Cys Lys Asp Cys Asn Lys
    210                 215                 220

Thr Phe Ser Tyr Leu Ser Phe Leu Ile Glu His Gln Arg Thr His Thr
225                 230                 235                 240

Gly Glu Lys Pro Tyr Glu Cys Thr Glu Cys Gly Lys Ala Phe Ser Arg
                245                 250                 255

Ala Ser Asn Leu Thr Arg His Gln Arg Ile His Ile Gly Lys Lys Gln
            260                 265                 270

Tyr Ile Cys Arg Lys Cys Gly Lys Ala Phe Ser Ser Gly Ser Glu Leu
        275                 280                 285

Ile Arg His Gln Ile Thr His Thr Gly Glu Lys Pro Tyr Glu Cys Ile
    290                 295                 300

Glu Cys Gly Lys Ala Phe Arg Arg Phe Ser His Leu Thr Arg His Gln
305                 310                 315                 320

Ser Ile His Thr Thr Lys Thr Pro Tyr Glu Cys Asn Glu Cys Arg Lys
                325                 330                 335
```

Ala Leu Arg Cys His Ser Phe Leu Ile Lys His Gln Arg Ile His Ala
340 345 350

Gly Glu Lys Leu Tyr Glu Cys Asp Glu Cys Gly Lys Val Phe Thr Trp
355 360 365

His Ala Ser Leu Ile Gln His Thr Lys Ser His Thr Gly Glu Lys Pro
370 375 380

Tyr Ala Cys Ala Glu Cys Asp Lys Ala Phe Ser Arg Ser Phe Ser Leu
385 390 395 400

Ile Leu His Gln Arg Thr His Thr Gly Glu Lys Pro Tyr Val Cys Lys
405 410 415

Val Cys Asn Lys Ser Phe Ser Trp Ser Ser Asn Leu Ala Lys His Gln
420 425 430

Arg Thr His Thr Leu Asp Asn Pro Tyr Glu Tyr Glu Asn Ser Phe Asn
435 440 445

Tyr His Ser Phe Leu Thr Glu His Gln
450 455

<210> 182
<211> 653
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 182

Met Ala Ser Arg Leu Pro Thr Ala Trp Ser Cys Glu Pro Val Thr Phe
1 5 10 15

Glu Asp Val Thr Leu Gly Phe Thr Pro Glu Glu Trp Gly Leu Leu Asp
20 25 30

Leu Lys Gln Lys Ser Leu Tyr Arg Glu Val Met Leu Glu Asn Tyr Arg
35 40 45

Asn Leu Val Ser Val Glu His Gln Leu Ser Lys Pro Asp Val Val Ser
50 55 60

Gln Leu Glu Glu Ala Glu Asp Phe Trp Pro Val Glu Arg Gly Ile Pro
65 70 75 80

Gln Asp Thr Ile Pro Glu Tyr Pro Glu Leu Gln Leu Asp Pro Lys Leu
85 90 95

Asp Pro Leu Pro Ala Glu Ser Pro Leu Met Asn Ile Glu Val Val Glu
100 105 110

Val Leu Thr Leu Asn Gln Glu Val Ala Gly Pro Arg Asn Ala Gln Ile
115 120 125

Gln Ala Leu Tyr Ala Glu Asp Gly Ser Leu Ser Ala Asp Ala Pro Ser
130 135 140

Glu Gln Ile Gln Gln Gln Gly Lys His Pro Gly Asp Pro Glu Ala Ala
145 150 155 160

Arg Gln Arg Phe Arg Gln Phe Arg Tyr Lys Asp Met Thr Gly Pro Arg
165 170 175

Glu Ala Leu Asp Gln Leu Arg Glu Leu Cys His Gln Trp Leu Gln Pro
180 185 190

Lys Ala Arg Ser Lys Glu Gln Ile Leu Glu Leu Leu Val Leu Glu Gln
195 200 205

Phe Leu Gly Ala Leu Pro Val Lys Leu Arg Thr Trp Val Glu Ser Gln
210 215 220

```
His Pro Glu Asn Cys Gln Glu Val Val Ala Leu Val Glu Gly Val Thr
225                 230                 235                 240

Trp Met Ser Glu Glu Glu Val Leu Pro Ala Gly Gln Pro Ala Glu Gly
                245                 250                 255

Thr Thr Cys Cys Leu Glu Val Thr Ala Gln Gln Glu Glu Lys Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Ala Ala Ile Cys Pro Val Thr Val Leu Pro Glu Glu Pro Val Thr
        275                 280                 285

Phe Gln Asp Val Ala Val Asp Phe Ser Arg Glu Glu Trp Gly Leu Leu
    290                 295                 300

Gly Pro Thr Gln Arg Thr Glu Tyr Arg Asp Val Met Leu Glu Thr Phe
305                 310                 315                 320

Gly His Leu Val Ser Val Gly Trp Glu Thr Thr Leu Glu Asn Lys Glu
                325                 330                 335

Leu Ala Pro Asn Ser Asp Ile Pro Glu Glu Glu Pro Ala Pro Ser Leu
            340                 345                 350

Lys Val Gln Glu Ser Ser Arg Asp Cys Ala Leu Ser Ser Thr Leu Glu
        355                 360                 365

Asp Thr Leu Gln Gly Gly Val Gln Glu Val Gln Asp Thr Val Leu Lys
    370                 375                 380

Gln Met Glu Ser Ala Gln Glu Lys Asp Leu Pro Gln Lys Lys His Phe
385                 390                 395                 400

Asp Asn Arg Glu Ser Gln Ala Asn Ser Gly Ala Leu Asp Thr Asn Gln
                405                 410                 415
```

Val Ser Leu Gln Lys Ile Asp Asn Pro Glu Ser Gln Ala Asn Ser Gly
420 425 430

Ala Leu Asp Thr Asn Gln Val Leu Leu His Lys Ile Pro Pro Arg Lys
435 440 445

Arg Leu Arg Lys Arg Asp Ser Gln Val Lys Ser Met Lys His Asn Ser
450 455 460

Arg Val Lys Ile His Gln Lys Ser Cys Glu Arg Gln Lys Ala Lys Glu
465 470 475 480

Gly Asn Gly Cys Arg Lys Thr Phe Ser Arg Ser Thr Lys Gln Ile Thr
485 490 495

Phe Ile Arg Ile His Lys Gly Ser Gln Val Cys Arg Cys Ser Glu Cys
500 505 510

Gly Lys Ile Phe Arg Asn Pro Arg Tyr Phe Ser Val His Lys Lys Ile
515 520 525

His Thr Gly Glu Arg Pro Tyr Val Cys Gln Asp Cys Gly Lys Gly Phe
530 535 540

Val Gln Ser Ser Ser Leu Thr Gln His Gln Arg Val His Ser Gly Glu
545 550 555 560

Arg Pro Phe Glu Cys Gln Glu Cys Gly Arg Thr Phe Asn Asp Arg Ser
565 570 575

Ala Ile Ser Gln His Leu Arg Thr His Thr Gly Ala Lys Pro Tyr Lys
580 585 590

Cys Gln Asp Cys Gly Lys Ala Phe Arg Gln Ser Ser His Leu Ile Arg
595 600 605

His Gln Arg Thr His Thr Gly Glu Arg Pro Tyr Ala Cys Asn Lys Cys
610 615 620

Gly Lys Ala Phe Thr Gln Ser Ser His Leu Ile Gly His Gln Arg Thr
625 630 635 640

His Asn Arg Thr Lys Arg Lys Lys Lys Gln Pro Thr Ser
645 650

<210> 183
<211> 715
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 183

Met Glu Thr Leu Glu Ser Glu Leu Thr Cys Pro Ile Cys Leu Glu Leu
1 5 10 15

Phe Glu Asp Pro Leu Leu Leu Pro Cys Ala His Ser Leu Cys Phe Ser
20 25 30

Cys Ala His Arg Ile Leu Val Ser Ser Cys Ser Ser Gly Glu Ser Ile
35 40 45

Glu Pro Ile Thr Ala Phe Gln Cys Pro Thr Cys Arg Tyr Val Ile Ser
50 55 60

Leu Asn His Arg Gly Leu Asp Gly Leu Lys Arg Asn Val Thr Leu Gln
65 70 75 80

Asn Ile Ile Asp Arg Phe Gln Lys Ala Ser Val Ser Gly Pro Asn Ser
85 90 95

Pro Ser Glu Ser Arg Arg Glu Arg Thr Tyr Arg Pro Thr Thr Ala Met
100 105 110

Ser Ser Glu Arg Ile Ala Cys Gln Phe Cys Glu Gln Asp Pro Pro Arg
115 120 125

Asp Ala Val Lys Thr Cys Ile Thr Cys Glu Val Ser Tyr Cys Asp Arg
130 135 140

Cys Leu Arg Ala Thr His Pro Asn Lys Lys Pro Phe Thr Ser His Arg
145 150 155 160

Leu Val Glu Pro Val Pro Asp Thr His Leu Arg Gly Ile Thr Cys Leu
165 170 175

Asp His Glu Asn Glu Lys Val Asn Met Tyr Cys Val Ser Asp Asp Gln
180 185 190

Leu Ile Cys Ala Leu Cys Lys Leu Val Gly Arg His Arg Asp His Gln
195 200 205

Val Ala Ser Leu Asn Asp Arg Phe Glu Lys Leu Lys Gln Thr Leu Glu
210 215 220

Met Asn Leu Thr Asn Leu Val Lys Arg Asn Ser Glu Leu Glu Asn Gln
225 230 235 240

Met Ala Lys Leu Ile Gln Ile Cys Gln Gln Val Glu Val Asn Thr Ala
245 250 255

Met His Glu Ala Lys Leu Met Glu Glu Cys Asp Glu Leu Val Glu Ile
260 265 270

Ile Gln Gln Arg Lys Gln Met Ile Ala Val Lys Ile Lys Glu Thr Lys
275 280 285

Val Met Lys Leu Arg Lys Leu Ala Gln Gln Val Ala Asn Cys Arg Gln
290 295 300

```
Cys Leu Glu Arg Ser Thr Val Leu Ile Asn Gln Ala Glu His Ile Leu
305                 310                 315                 320

Lys Glu Asn Asp Gln Ala Arg Phe Leu Gln Ser Ala Lys Asn Ile Ala
                325                 330                 335

Glu Arg Val Ala Met Ala Thr Ala Ser Ser Gln Val Leu Ile Pro Asp
            340                 345                 350

Ile Asn Phe Asn Asp Ala Phe Glu Asn Phe Ala Leu Asp Phe Ser Arg
        355                 360                 365

Glu Lys Lys Leu Leu Glu Gly Leu Asp Tyr Leu Thr Ala Pro Asn Pro
    370                 375                 380

Pro Ser Ile Arg Glu Glu Leu Cys Thr Ala Ser His Asp Thr Ile Thr
385                 390                 395                 400

Val His Trp Ile Ser Asp Asp Glu Phe Ser Ile Ser Ser Tyr Glu Leu
                405                 410                 415

Gln Tyr Thr Ile Phe Thr Gly Gln Ala Asn Phe Ile Ser Lys Ser Trp
            420                 425                 430

Cys Ser Trp Gly Leu Trp Pro Glu Ile Arg Lys Cys Lys Glu Ala Val
        435                 440                 445

Ser Cys Ser Arg Leu Ala Gly Ala Pro Arg Gly Leu Tyr Asn Ser Val
    450                 455                 460

Asp Ser Trp Met Ile Val Pro Asn Ile Lys Gln Asn His Tyr Thr Val
465                 470                 475                 480

His Gly Leu Gln Ser Gly Thr Arg Tyr Ile Phe Ile Val Lys Ala Ile
                485                 490                 495
```

Asn Gln Ala Gly Ser Arg Asn Ser Glu Pro Thr Arg Leu Lys Thr Asn
500 505 510

Ser Gln Pro Phe Lys Leu Asp Pro Lys Met Thr His Lys Lys Leu Lys
515 520 525

Ile Ser Asn Asp Gly Leu Gln Met Glu Lys Asp Glu Ser Ser Leu Lys
530 535 540

Lys Ser His Thr Pro Glu Arg Phe Ser Gly Thr Gly Cys Tyr Gly Ala
545 550 555 560

Ala Gly Asn Ile Phe Ile Asp Ser Gly Cys His Tyr Trp Glu Val Val
565 570 575

Met Gly Ser Ser Thr Trp Tyr Ala Ile Gly Ile Ala Tyr Lys Ser Ala
580 585 590

Pro Lys Asn Glu Trp Ile Gly Lys Asn Ala Ser Ser Trp Val Phe Ser
595 600 605

Arg Cys Asn Ser Asn Phe Val Val Arg His Asn Asn Lys Glu Met Leu
610 615 620

Val Asp Val Pro Pro His Leu Lys Arg Leu Gly Val Leu Leu Asp Tyr
625 630 635 640

Asp Asn Asn Met Leu Ser Phe Tyr Asp Pro Ala Asn Ser Leu His Leu
645 650 655

His Thr Phe Asp Val Thr Phe Ile Leu Pro Val Cys Pro Thr Phe Thr
660 665 670

Ile Trp Asn Lys Ser Leu Met Ile Leu Ser Gly Leu Pro Ala Pro Asp
675 680 685

Phe Ile Asp Tyr Pro Glu Arg Gln Glu Cys Asn Cys Arg Pro Gln Glu

690 695 700

Ser Pro Tyr Val Ser Gly Met Lys Thr Cys His
705 710 715

<210> 184
<211> 1076
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 184

Met Glu Pro Gly Ser Lys Ser Val Ser Arg Ser Asp Trp Gln Pro Glu
1 5 10 15

Pro His Gln Arg Pro Ile Thr Pro Leu Glu Pro Gly Pro Glu Lys Thr
20 25 30

Pro Ile Ala Gln Pro Glu Ser Lys Thr Leu Gln Gly Ser Asn Thr Gln
35 40 45

Gln Lys Pro Ala Ser Asn Gln Arg Pro Leu Thr Gln Gln Glu Thr Pro
50 55 60

Ala Gln His Asp Ala Glu Ser Gln Lys Glu Pro Arg Ala Gln Gln Lys
65 70 75 80

Ser Ala Ser Gln Glu Glu Phe Leu Ala Pro Gln Lys Pro Ala Pro Gln
85 90 95

Gln Ser Pro Tyr Ile Gln Arg Val Leu Leu Thr Gln Gln Glu Ala Ala
100 105 110

Ser Gln Gln Gly Pro Gly Leu Gly Lys Glu Ser Ile Thr Gln Gln Glu
115 120 125

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

```
    130                 135                 140

Glu Pro Pro Pro Ala Gln Gln Glu Ala Glu Ser Thr Pro Ala Ala Gln
145                 150                 155                 160

Ala Lys Pro Gly Ala Lys Arg Glu Pro Ser Ala Pro Thr Glu Ser Thr
                165                 170                 175

Ser Gln Glu Thr Pro Glu Gln Ser Asp Lys Gln Thr Thr Pro Val Gln
            180                 185                 190

Gly Ala Lys Ser Lys Gln Gly Ser Leu Thr Glu Leu Gly Phe Leu Thr
        195                 200                 205

Lys Leu Gln Glu Leu Ser Ile Gln Arg Ser Ala Leu Glu Trp Lys Ala
    210                 215                 220

Leu Ser Glu Trp Val Ala Asp Ser Glu Ser Glu Ser Asp Val Gly Ser
225                 230                 235                 240

Ser Ser Asp Thr Asp Ser Pro Ala Thr Met Gly Gly Met Val Ala Gln
                245                 250                 255

Gly Val Lys Leu Gly Phe Lys Gly Lys Ser Gly Tyr Lys Val Met Ser
            260                 265                 270

Gly Tyr Ser Gly Thr Ser Pro His Glu Lys Thr Ser Ala Arg Asn His
        275                 280                 285

Arg His Tyr Gln Asp Thr Ala Ser Arg Leu Ile His Asn Met Asp Leu
    290                 295                 300

Arg Thr Met Thr Gln Ser Leu Val Thr Leu Ala Glu Asp Asn Ile Ala
305                 310                 315                 320

Phe Phe Ser Ser Gln Gly Pro Gly Glu Thr Ala Gln Arg Leu Ser Gly
                325                 330                 335
```

Val Phe Ala Gly Val Arg Glu Gln Ala Leu Gly Leu Glu Pro Ala Leu
340 345 350

Gly Arg Leu Leu Gly Val Ala His Leu Phe Asp Leu Asp Pro Glu Thr
355 360 365

Pro Ala Asn Gly Tyr Arg Ser Leu Val His Thr Ala Arg Cys Cys Leu
370 375 380

Ala His Leu Leu His Lys Ser Arg Tyr Val Ala Ser Asn Arg Arg Ser
385 390 395 400

Ile Phe Phe Arg Thr Ser His Asn Leu Ala Glu Leu Glu Ala Tyr Leu
405 410 415

Ala Ala Leu Thr Gln Leu Arg Ala Leu Val Tyr Tyr Ala Gln Arg Leu
420 425 430

Leu Val Thr Asn Arg Pro Gly Val Leu Phe Phe Glu Gly Asp Glu Gly
435 440 445

Leu Thr Ala Asp Phe Leu Arg Glu Tyr Val Thr Leu His Lys Gly Cys
450 455 460

Phe Tyr Gly Arg Cys Leu Gly Phe Gln Phe Thr Pro Ala Ile Arg Pro
465 470 475 480

Phe Leu Gln Thr Ile Ser Ile Gly Leu Val Ser Phe Gly Glu His Tyr
485 490 495

Lys Arg Asn Glu Thr Gly Leu Ser Val Ala Ala Ser Ser Leu Phe Thr
500 505 510

Ser Gly Arg Phe Ala Ile Asp Pro Glu Leu Arg Gly Ala Glu Phe Glu
515 520 525

```
Arg Ile Thr Gln Asn Leu Asp Val His Phe Trp Lys Ala Phe Trp Asn
    530                 535                 540

Ile Thr Glu Met Glu Val Leu Ser Ser Leu Ala Asn Met Ala Ser Ala
545                 550                 555                 560

Thr Val Arg Val Ser Arg Leu Leu Ser Leu Pro Pro Glu Ala Phe Glu
                565                 570                 575

Met Pro Leu Thr Ala Asp Pro Thr Leu Thr Val Thr Ile Ser Pro Pro
            580                 585                 590

Leu Ala His Thr Gly Pro Gly Pro Val Leu Val Arg Leu Ile Ser Tyr
        595                 600                 605

Asp Leu Arg Glu Gly Gln Asp Ser Glu Glu Leu Ser Ser Leu Ile Lys
    610                 615                 620

Ser Asn Gly Gln Arg Ser Leu Glu Leu Trp Pro Arg Pro Gln Gln Ala
625                 630                 635                 640

Pro Arg Ser Arg Ser Leu Ile Val His Phe His Gly Gly Gly Phe Val
                645                 650                 655

Ala Gln Thr Ser Arg Ser His Glu Pro Tyr Leu Lys Ser Trp Ala Gln
            660                 665                 670

Glu Leu Gly Ala Pro Ile Ile Ser Ile Asp Tyr Ser Leu Ala Pro Glu
        675                 680                 685

Ala Pro Phe Pro Arg Ala Leu Glu Glu Cys Phe Phe Ala Tyr Cys Trp
    690                 695                 700

Ala Ile Lys His Cys Ala Leu Leu Gly Ser Thr Gly Glu Arg Ile Cys
705                 710                 715                 720
```

Leu Ala Gly Asp Ser Ala Gly Gly Asn Leu Cys Phe Thr Val Ala Leu
725 730 735

Arg Ala Ala Ala Tyr Gly Val Arg Val Pro Asp Gly Ile Met Ala Ala
740 745 750

Tyr Pro Ala Thr Met Leu Gln Pro Ala Ala Ser Pro Ser Arg Leu Leu
755 760 765

Ser Leu Met Asp Pro Leu Leu Pro Leu Ser Val Leu Ser Lys Cys Val
770 775 780

Ser Ala Tyr Ala Gly Ala Lys Thr Glu Asp His Ser Asn Ser Asp Gln
785 790 795 800

Lys Ala Leu Gly Met Met Gly Leu Val Arg Arg Asp Thr Ala Leu Leu
805 810 815

Leu Arg Asp Phe Arg Leu Gly Ala Ser Ser Trp Leu Asn Ser Phe Leu
820 825 830

Glu Leu Ser Gly Arg Lys Ser Gln Lys Met Ser Glu Pro Ile Ala Glu
835 840 845

Pro Met Arg Arg Ser Val Ser Glu Ala Ala Leu Ala Gln Pro Gln Gly
850 855 860

Pro Leu Gly Thr Asp Ser Leu Lys Asn Leu Thr Leu Arg Asp Leu Ser
865 870 875 880

Leu Arg Gly Asn Ser Glu Thr Ser Ser Asp Thr Pro Glu Met Ser Leu
885 890 895

Ser Ala Glu Thr Leu Ser Pro Ser Thr Pro Ser Asp Val Asn Phe Leu
900 905 910

Leu Pro Pro Glu Asp Ala Gly Glu Glu Ala Glu Ala Lys Asn Glu Leu
915 920 925

Ser Pro Met Asp Arg Gly Leu Gly Val Arg Ala Ala Phe Pro Glu Gly
930 935 940

Phe His Pro Arg Arg Ser Ser Gln Gly Ala Thr Gln Met Pro Leu Tyr
945 950 955 960

Ser Ser Pro Ile Val Lys Asn Pro Phe Met Ser Pro Leu Leu Ala Pro
965 970 975

Asp Ser Met Leu Lys Ser Leu Pro Pro Val His Ile Val Ala Cys Ala
980 985 990

Leu Asp Pro Met Leu Asp Asp Ser Val Met Leu Ala Arg Arg Leu Arg
995 1000 1005

Asn Leu Gly Gln Pro Val Thr Leu Arg Val Val Glu Asp Leu Pro
1010 1015 1020

His Gly Phe Leu Thr Leu Ala Ala Leu Cys Arg Glu Thr Arg Gln
1025 1030 1035

Ala Ala Glu Leu Cys Val Glu Arg Ile Arg Leu Val Leu Thr Pro
1040 1045 1050

Pro Ala Gly Ala Gly Pro Ser Gly Glu Thr Gly Ala Ala Gly Val
1055 1060 1065

Asp Gly Gly Cys Gly Gly Arg His
1070 1075

<210> 185
<211> 1215
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 185

```
Met Thr Ser Thr Gly Gln Asp Ser Thr Thr Thr Arg Gln Arg Arg Ser
1               5                  10                  15

Arg Gln Asn Pro Gln Ser Pro Pro Gln Asp Ser Ser Val Thr Ser Lys
            20                  25                  30

Arg Asn Ile Lys Lys Gly Ala Val Pro Arg Ser Ile Pro Asn Leu Ala
        35                  40                  45

Glu Val Lys Lys Lys Gly Lys Met Lys Lys Leu Gly Gln Ala Met Glu
    50                  55                  60

Glu Asp Leu Ile Val Gly Leu Gln Gly Met Asp Leu Asn Leu Glu Ala
65                  70                  75                  80

Glu Ala Leu Ala Gly Thr Gly Leu Val Leu Asp Glu Gln Leu Asn Glu
                85                  90                  95

Phe His Cys Leu Trp Asp Asp Ser Phe Pro Glu Gly Pro Glu Arg Leu
            100                 105                 110

His Ala Ile Lys Glu Gln Leu Ile Gln Glu Gly Leu Leu Asp Arg Cys
        115                 120                 125

Val Ser Phe Gln Ala Arg Phe Ala Glu Lys Glu Glu Leu Met Leu Val
    130                 135                 140

His Ser Leu Glu Tyr Ile Asp Leu Met Glu Thr Thr Gln Tyr Met Asn
145                 150                 155                 160

Glu Gly Glu Leu Arg Val Leu Ala Asp Thr Tyr Asp Ser Val Tyr Leu
                165                 170                 175
```

```
His Pro Asn Ser Tyr Ser Cys Ala Cys Leu Ala Ser Gly Ser Val Leu
            180                 185                 190

Arg Leu Val Asp Ala Val Leu Gly Ala Glu Ile Arg Asn Gly Met Ala
        195                 200                 205

Ile Ile Arg Pro Pro Gly His His Ala Gln His Ser Leu Met Asp Gly
    210                 215                 220

Tyr Cys Met Phe Asn His Val Ala Val Ala Ala Arg Tyr Ala Gln Gln
225                 230                 235                 240

Lys His Arg Ile Arg Arg Val Leu Ile Val Asp Trp Asp Val His His
                245                 250                 255

Gly Gln Gly Thr Gln Phe Thr Phe Asp Gln Asp Pro Ser Val Leu Tyr
            260                 265                 270

Phe Ser Ile His Arg Tyr Glu Gln Gly Arg Phe Trp Pro His Leu Lys
        275                 280                 285

Ala Ser Asn Trp Ser Thr Thr Gly Phe Gly Gln Gly Gln Gly Tyr Thr
    290                 295                 300

Ile Asn Val Pro Trp Asn Gln Val Gly Met Arg Asp Ala Asp Tyr Ile
305                 310                 315                 320

Ala Ala Phe Leu His Val Leu Leu Pro Val Ala Leu Glu Phe Gln Pro
                325                 330                 335

Gln Leu Val Leu Val Ala Ala Gly Phe Asp Ala Leu Gln Gly Asp Pro
            340                 345                 350

Lys Gly Glu Met Ala Ala Thr Pro Ala Gly Phe Ala Gln Leu Thr His
        355                 360                 365
```

Leu Leu Met Gly Leu Ala Gly Gly Lys Leu Ile Leu Ser Leu Glu Gly
370 375 380

Gly Tyr Asn Leu Arg Ala Leu Ala Glu Gly Val Ser Ala Ser Leu His
385 390 395 400

Thr Leu Leu Gly Asp Pro Cys Pro Met Leu Glu Ser Pro Gly Ala Pro
405 410 415

Cys Arg Ser Ala Gln Ala Ser Val Ser Cys Ala Leu Glu Ala Leu Glu
420 425 430

Pro Phe Trp Glu Val Leu Val Arg Ser Thr Glu Thr Val Glu Arg Asp
435 440 445

Asn Met Glu Glu Asp Asn Val Glu Glu Ser Glu Glu Glu Gly Pro Trp
450 455 460

Glu Pro Pro Val Leu Pro Ile Leu Thr Trp Pro Val Leu Gln Ser Arg
465 470 475 480

Thr Gly Leu Val Tyr Asp Gln Asn Met Met Asn His Cys Asn Leu Trp
485 490 495

Asp Ser His His Pro Glu Val Pro Gln Arg Ile Leu Arg Ile Met Cys
500 505 510

Arg Leu Glu Glu Leu Gly Leu Ala Gly Arg Cys Leu Thr Leu Thr Pro
515 520 525

Arg Pro Ala Thr Glu Ala Glu Leu Leu Thr Cys His Ser Ala Glu Tyr
530 535 540

Val Gly His Leu Arg Ala Thr Glu Lys Met Lys Thr Arg Glu Leu His
545 550 555 560

Arg Glu Ser Ser Asn Phe Asp Ser Ile Tyr Ile Cys Pro Ser Thr Phe
565 570 575

Ala Cys Ala Gln Leu Ala Thr Gly Ala Ala Cys Arg Leu Val Glu Ala
580 585 590

Val Leu Ser Gly Glu Val Leu Asn Gly Ala Ala Val Val Arg Pro Pro
595 600 605

Gly His His Ala Glu Gln Asp Ala Ala Cys Gly Phe Cys Phe Phe Asn
610 615 620

Ser Val Ala Val Ala Ala Arg His Ala Gln Thr Ile Ser Gly His Ala
625 630 635 640

Leu Arg Ile Leu Ile Val Asp Trp Asp Val His His Gly Asn Gly Thr
645 650 655

Gln His Met Phe Glu Asp Asp Pro Ser Val Leu Tyr Val Ser Leu His
660 665 670

Arg Tyr Asp His Gly Thr Phe Phe Pro Met Gly Asp Glu Gly Ala Ser
675 680 685

Ser Gln Ile Gly Arg Ala Ala Gly Thr Gly Phe Thr Val Asn Val Ala
690 695 700

Trp Asn Gly Pro Arg Met Gly Asp Ala Asp Tyr Leu Ala Ala Trp His
705 710 715 720

Arg Leu Val Leu Pro Ile Ala Tyr Glu Phe Asn Pro Glu Leu Val Leu
725 730 735

Val Ser Ala Gly Phe Asp Ala Ala Arg Gly Asp Pro Leu Gly Gly Cys
740 745 750

Gln Val Ser Pro Glu Gly Tyr Ala His Leu Thr His Leu Leu Met Gly

```
        755                 760                 765

Leu Ala Ser Gly Arg Ile Ile Leu Ile Leu Glu Gly Gly Tyr Asn Leu
    770                 775                 780

Thr Ser Ile Ser Glu Ser Met Ala Ala Cys Thr Arg Ser Leu Leu Gly
785                 790                 795                 800

Asp Pro Pro Pro Leu Leu Thr Leu Pro Arg Pro Pro Leu Ser Gly Ala
                805                 810                 815

Leu Ala Ser Ile Thr Glu Thr Ile Gln Val His Arg Arg Tyr Trp Arg
            820                 825                 830

Ser Leu Arg Val Met Lys Val Glu Asp Arg Glu Gly Pro Ser Ser Ser
        835                 840                 845

Lys Leu Val Thr Lys Lys Ala Pro Gln Pro Ala Lys Pro Arg Leu Ala
    850                 855                 860

Glu Arg Met Thr Thr Arg Glu Lys Lys Val Leu Glu Ala Gly Met Gly
865                 870                 875                 880

Lys Val Thr Ser Ala Ser Phe Gly Glu Glu Ser Thr Pro Gly Gln Thr
                885                 890                 895

Asn Ser Glu Thr Ala Val Val Ala Leu Thr Gln Asp Gln Pro Ser Glu
            900                 905                 910

Ala Ala Thr Gly Gly Ala Thr Leu Ala Gln Thr Ile Ser Glu Ala Ala
        915                 920                 925

Ile Gly Gly Ala Met Leu Gly Gln Thr Thr Ser Glu Glu Ala Val Gly
    930                 935                 940

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

945 950 955 960

Ile Leu Asp Gln Thr Thr Ser Glu Asp Ala Val Gly Gly Ala Thr Leu
965 970 975

Gly Gln Thr Thr Ser Glu Glu Ala Val Gly Gly Ala Thr Leu Ala Gln
980 985 990

Thr Ile Ser Glu Ala Ala Met Glu Gly Ala Thr Leu Asp Gln Thr Thr
995 1000 1005

Ser Glu Glu Ala Pro Gly Gly Thr Glu Leu Ile Gln Thr Pro Leu
1010 1015 1020

Ala Ser Ser Thr Asp His Gln Thr Pro Pro Thr Ser Pro Val Gln
1025 1030 1035

Gly Thr Thr Pro Gln Ile Ser Pro Ser Thr Leu Ile Gly Ser Leu
1040 1045 1050

Arg Thr Leu Glu Leu Gly Ser Glu Ser Gln Gly Ala Ser Glu Ser
1055 1060 1065

Gln Ala Pro Gly Glu Glu Asn Leu Leu Gly Glu Ala Ala Gly Gly
1070 1075 1080

Gln Asp Met Ala Asp Ser Met Leu Met Gln Gly Ser Arg Gly Leu
1085 1090 1095

Thr Asp Gln Ala Ile Phe Tyr Ala Val Thr Pro Leu Pro Trp Cys
1100 1105 1110

Pro His Leu Val Ala Val Cys Pro Ile Pro Ala Ala Gly Leu Asp
1115 1120 1125

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

1130 1135 1140

Val Cys Leu Ser Cys Tyr Gln Val Tyr Cys Gly Arg Tyr Ile Asn
1145 1150 1155

Gly His Met Leu Gln His His Gly Asn Ser Gly His Pro Leu Val
1160 1165 1170

Leu Ser Tyr Ile Asp Leu Ser Ala Trp Cys Tyr Tyr Cys Gln Ala
1175 1180 1185

Tyr Val His His Gln Ala Leu Leu Asp Val Lys Asn Ile Ala His
1190 1195 1200

Gln Asn Lys Phe Gly Glu Asp Met Pro His Pro His
1205 1210 1215

<210> 186
<211> 780
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 186

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

Val Arg Gln Tyr His Val Ala Ser Val Leu Cys Gln Arg Ala Lys Val
20 25 30

Ala Met Ser His Phe Glu Pro Asn Glu Tyr Ile His Tyr Asp Leu Leu
35 40 45

Glu Lys Asn Ile Asn Ile Val Arg Lys Arg Leu Asn Arg Pro Leu Thr
50 55 60

Leu Ser Glu Lys Ile Val Tyr Gly His Leu Asp Asp Pro Ala Ser Gln

65 70 75 80

Glu Ile Glu Arg Gly Lys Ser Tyr Leu Arg Leu Arg Pro Asp Arg Val
85 90 95

Ala Met Gln Asp Ala Thr Ala Gln Met Ala Met Leu Gln Phe Ile Ser
100 105 110

Ser Gly Leu Ser Lys Val Ala Val Pro Ser Thr Ile His Cys Asp His
115 120 125

Leu Ile Glu Ala Gln Val Gly Gly Glu Lys Asp Leu Arg Arg Ala Lys
130 135 140

Asp Ile Asn Gln Glu Val Tyr Asn Phe Leu Ala Thr Ala Gly Ala Lys
145 150 155 160

Tyr Gly Val Gly Phe Trp Lys Pro Gly Ser Gly Ile Ile His Gln Ile
165 170 175

Ile Leu Glu Asn Tyr Ala Tyr Pro Gly Val Leu Leu Ile Gly Thr Asp
180 185 190

Ser His Thr Pro Asn Gly Gly Gly Leu Gly Gly Ile Cys Ile Gly Val
195 200 205

Gly Gly Ala Asp Ala Val Asp Val Met Ala Gly Ile Pro Trp Glu Leu
210 215 220

Lys Cys Pro Lys Val Ile Gly Val Lys Leu Thr Gly Ser Leu Ser Gly
225 230 235 240

Trp Ser Ser Pro Lys Asp Val Ile Leu Lys Val Ala Gly Ile Leu Thr
245 250 255

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

260 265 270

Asp Ser Ile Ser Cys Thr Gly Met Ala Thr Ile Cys Asn Met Gly Ala
275 280 285

Glu Ile Gly Ala Thr Thr Ser Val Phe Pro Tyr Asn His Arg Met Lys
290 295 300

Lys Tyr Leu Ser Lys Thr Gly Arg Glu Asp Ile Ala Asn Leu Ala Asp
305 310 315 320

Glu Phe Lys Asp His Leu Val Pro Asp Pro Gly Cys His Tyr Asp Gln
325 330 335

Leu Ile Glu Ile Asn Leu Ser Glu Leu Lys Pro His Ile Asn Gly Pro
340 345 350

Phe Thr Pro Asp Leu Ala His Pro Val Ala Glu Val Gly Lys Val Ala
355 360 365

Glu Lys Glu Gly Trp Pro Leu Asp Ile Arg Val Gly Leu Ile Gly Ser
370 375 380

Cys Thr Asn Ser Ser Tyr Glu Asp Met Gly Arg Ser Ala Ala Val Ala
385 390 395 400

Lys Gln Ala Leu Ala His Gly Leu Lys Cys Lys Ser Gln Phe Thr Ile
405 410 415

Thr Pro Gly Ser Glu Gln Ile Arg Ala Thr Ile Glu Arg Asp Gly Tyr
420 425 430

Ala Gln Ile Leu Arg Asp Leu Gly Gly Ile Val Leu Ala Asn Ala Cys
435 440 445

Gly Pro Cys Ile Gly Gln Trp Asp Arg Lys Asp Ile Lys Lys Gly Glu

```
    450                 455                 460

Lys Asn Thr Ile Val Thr Ser Tyr Asn Arg Asn Phe Thr Gly Arg Asn
465                 470                 475                 480

Asp Ala Asn Pro Glu Thr His Ala Phe Val Thr Ser Pro Glu Ile Val
                485                 490                 495

Thr Ala Leu Ala Ile Ala Gly Thr Leu Lys Phe Asn Pro Glu Thr Asp
            500                 505                 510

Tyr Leu Thr Gly Thr Asp Gly Lys Lys Phe Arg Leu Glu Ala Pro Asp
        515                 520                 525

Ala Asp Glu Leu Pro Lys Gly Glu Phe Asp Pro Gly Gln Asp Thr Tyr
    530                 535                 540

Gln His Pro Pro Lys Asp Ser Ser Gly Gln His Val Asp Val Ser Pro
545                 550                 555                 560

Thr Ser Gln Arg Leu Gln Leu Leu Glu Pro Phe Asp Lys Trp Asp Gly
                565                 570                 575

Lys Asp Leu Glu Asp Leu Gln Ile Leu Ile Lys Val Lys Gly Lys Cys
            580                 585                 590

Thr Thr Asp His Ile Ser Ala Ala Gly Pro Trp Leu Lys Phe Arg Gly
        595                 600                 605

His Leu Asp Asn Ile Ser Asn Asn Leu Leu Ile Gly Ala Ile Asn Ile
    610                 615                 620

Glu Asn Gly Lys Ala Asn Ser Val Arg Asn Ala Val Thr Gln Glu Phe
625                 630                 635                 640

Gly Pro Val Pro Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Lys Lys His Gly Ile Arg
                645                 650                 655
```

Trp Val Val Ile Gly Asp Glu Asn Tyr Gly Glu Gly Ser Ser Arg Glu
660 665 670

His Ala Ala Leu Glu Pro Arg His Leu Gly Gly Arg Ala Ile Ile Thr
675 680 685

Lys Ser Phe Ala Arg Ile His Glu Thr Asn Leu Lys Lys Gln Gly Leu
690 695 700

Leu Pro Leu Thr Phe Ala Asp Pro Ala Asp Tyr Asn Lys Ile His Pro
705 710 715 720

Val Asp Lys Leu Thr Ile Gln Gly Leu Lys Asp Phe Thr Pro Gly Lys
725 730 735

Pro Leu Lys Cys Ile Ile Lys His Pro Asn Gly Thr Gln Glu Thr Ile
740 745 750

Leu Leu Asn His Thr Phe Asn Glu Thr Gln Ile Glu Trp Phe Arg Ala
755 760 765

Gly Ser Ala Leu Asn Arg Met Lys Glu Leu Gln Gln
770 775 780

<210> 187
<211> 650
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 187

Met Gly Pro Ala Ser Pro Ala Ala Arg Gly Leu Ser Arg Arg Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Pro Leu Pro Leu Leu Leu Pro Leu Leu Leu Leu Leu Leu Arg
20 25 30

```
Ala Gln Pro Ala Ile Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ser Pro Gly Ala Ala
        35                  40                  45

Glu Ala Pro Gly Ser Ala Gln Val Ala Gly Leu Cys Gly Arg Leu Thr
    50                  55                  60

Leu His Arg Asp Leu Arg Thr Gly Arg Trp Glu Pro Asp Pro Gln Arg
65                  70                  75                  80

Ser Arg Arg Cys Leu Arg Asp Pro Gln Arg Val Leu Glu Tyr Cys Arg
                85                  90                  95

Gln Met Tyr Pro Glu Leu Gln Ile Ala Arg Val Glu Gln Ala Thr Gln
            100                 105                 110

Ala Ile Pro Met Glu Arg Trp Cys Gly Gly Ser Arg Ser Gly Ser Cys
        115                 120                 125

Ala His Pro His His Gln Val Val Pro Phe Arg Cys Leu Pro Gly Glu
    130                 135                 140

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

Gln Glu Arg Met Asp Gln Cys Glu Ser Ser Thr Arg Arg His Gln Glu
                165                 170                 175

Ala Gln Glu Ala Cys Ser Ser Gln Gly Leu Ile Leu His Gly Ser Gly
            180                 185                 190

Met Leu Leu Pro Cys Gly Ser Asp Arg Phe Arg Gly Val Glu Tyr Val
        195                 200                 205

Cys Cys Pro Pro Pro Gly Thr Pro Asp Pro Ser Gly Thr Ala Val Gly
    210                 215                 220
```

```
Asp Pro Ser Thr Arg Ser Trp Pro Pro Gly Ser Arg Val Glu Gly Ala
225                 230                 235                 240

Glu Asp Glu Glu Glu Glu Glu Ser Phe Pro Gln Pro Val Asp Asp Tyr
                245                 250                 255

Phe Val Glu Pro Pro Gln Ala Glu Glu Glu Glu Glu Thr Val Pro Pro
            260                 265                 270

Pro Ser Ser His Thr Leu Ala Val Val Gly Lys Val Thr Pro Thr Pro
        275                 280                 285

Arg Pro Thr Asp Gly Val Asp Ile Tyr Phe Gly Met Pro Gly Glu Ile
    290                 295                 300

Ser Glu His Glu Gly Phe Leu Arg Ala Lys Met Asp Leu Glu Glu Arg
305                 310                 315                 320

Arg Met Arg Gln Ile Asn Glu Val Met Arg Glu Trp Ala Met Ala Asp
                325                 330                 335

Asn Gln Ser Lys Asn Leu Pro Lys Ala Asp Arg Gln Ala Leu Asn Glu
            340                 345                 350

His Phe Gln Ser Ile Leu Gln Thr Leu Glu Glu Gln Val Ser Gly Glu
        355                 360                 365

Arg Gln Arg Leu Val Glu Thr His Ala Thr Arg Val Ile Ala Leu Ile
    370                 375                 380

Asn Asp Gln Arg Arg Ala Ala Leu Glu Gly Phe Leu Ala Ala Leu Gln
385                 390                 395                 400

Ala Asp Pro Pro Gln Ala Glu Arg Val Leu Leu Ala Leu Arg Arg Tyr
                405                 410                 415
```

Leu Arg Ala Glu Gln Lys Glu Gln Arg His Thr Leu Arg His Tyr Gln
420 425 430

His Val Ala Ala Val Asp Pro Glu Lys Ala Gln Gln Met Arg Phe Gln
435 440 445

Val His Thr His Leu Gln Val Ile Glu Glu Arg Val Asn Gln Ser Leu
450 455 460

Gly Leu Leu Asp Gln Asn Pro His Leu Ala Gln Glu Leu Arg Pro Gln
465 470 475 480

Ile Gln Glu Leu Leu His Ser Glu His Leu Gly Pro Ser Glu Leu Glu
485 490 495

Ala Pro Ala Pro Gly Gly Ser Ser Glu Asp Lys Gly Gly Leu Gln Pro
500 505 510

Pro Asp Ser Lys Asp Asp Thr Pro Met Thr Leu Pro Lys Gly Ser Thr
515 520 525

Glu Gln Asp Ala Ala Ser Pro Glu Lys Glu Lys Met Asn Pro Leu Glu
530 535 540

Gln Tyr Glu Arg Lys Val Asn Ala Ser Val Pro Arg Gly Phe Pro Phe
545 550 555 560

His Ser Ser Glu Ile Gln Arg Asp Glu Leu Ala Pro Ala Gly Thr Gly
565 570 575

Val Ser Arg Glu Ala Val Ser Gly Leu Leu Ile Met Gly Ala Gly Gly
580 585 590

Gly Ser Leu Ile Val Leu Ser Met Leu Leu Leu Arg Arg Lys Lys Pro
595 600 605

Tyr Gly Ala Ile Ser His Gly Val Val Glu Val Asp Pro Met Leu Thr
610 615 620

Leu Glu Glu Gln Gln Leu Arg Glu Leu Gln Arg His Gly Tyr Glu Asn
625 630 635 640

Pro Thr Tyr Arg Phe Leu Glu Glu Arg Pro
645 650

<210> 188
<211> 651
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 188

Met Asn Lys Leu Arg Gln Ser Phe Arg Arg Lys Lys Asp Val Tyr Val
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ser Arg Pro His Gln Trp Gln Thr Asp Glu Glu Gly Val
20 25 30

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

Val Asp Glu Ser Arg Gly Met His Ile Cys Glu Asp Ala Val Lys Arg
50 55 60

Leu Lys Ala Glu Arg Lys Phe Phe Lys Gly Phe Phe Gly Lys Thr Gly
65 70 75 80

Lys Lys Ala Val Lys Ala Val Leu Trp Val Ser Ala Asp Gly Leu Arg
85 90 95

Val Val Asp Glu Lys Thr Lys Asp Leu Ile Val Asp Gln Thr Ile Glu
100 105 110

```
Lys Val Ser Phe Cys Ala Pro Asp Arg Asn Phe Asp Arg Ala Phe Ser
        115                 120                 125

Tyr Ile Cys Arg Asp Gly Thr Thr Arg Arg Trp Ile Cys His Cys Phe
    130                 135                 140

Met Ala Val Lys Asp Thr Gly Glu Arg Leu Ser His Ala Val Gly Cys
145                 150                 155                 160

Ala Phe Ala Ala Cys Leu Glu Arg Lys Gln Lys Arg Glu Lys Glu Cys
                165                 170                 175

Gly Val Thr Ala Thr Phe Asp Ala Ser Arg Thr Thr Phe Thr Arg Glu
            180                 185                 190

Gly Ser Phe Arg Val Thr Thr Ala Thr Glu Gln Ala Glu Arg Glu Glu
        195                 200                 205

Ile Met Lys Gln Met Gln Asp Ala Lys Lys Ala Glu Thr Asp Lys Ile
    210                 215                 220

Val Val Gly Ser Ser Val Ala Pro Gly Asn Thr Ala Pro Ser Pro Ser
225                 230                 235                 240

Ser Pro Thr Ser Pro Thr Ser Asp Ala Thr Thr Ser Leu Glu Met Asn
                245                 250                 255

Asn Pro His Ala Ile Pro Arg Arg His Ala Pro Ile Glu Gln Leu Ala
            260                 265                 270

Arg Gln Gly Ser Phe Arg Gly Phe Pro Ala Leu Ser Gln Lys Met Ser
        275                 280                 285

Pro Phe Lys Arg Gln Leu Ser Leu Arg Ile Asn Glu Leu Pro Ser Thr
    290                 295                 300

Met Gln Arg Lys Thr Asp Phe Pro Ile Lys Asn Ala Val Pro Glu Val
```

305 310 315 320

Glu Gly Glu Ala Glu Ser Ile Ser Ser Leu Cys Ser Gln Ile Thr Asn
325 330 335

Ala Phe Ser Thr Pro Glu Asp Pro Phe Ser Ser Ala Pro Met Thr Lys
340 345 350

Pro Val Thr Val Val Ala Pro Gln Ser Pro Thr Phe Gln Ala Asn Gly
355 360 365

Thr Asp Ser Ala Phe His Val Leu Ala Lys Pro Ala His Thr Ala Leu
370 375 380

Ala Pro Val Ala Met Pro Val Arg Glu Thr Asn Pro Trp Ala His Ala
385 390 395 400

Pro Asp Ala Ala Asn Lys Glu Ile Ala Ala Thr Cys Ser Gly Thr Glu
405 410 415

Trp Gly Gln Ser Ser Gly Ala Ala Ser Pro Gly Leu Phe Gln Ala Gly
420 425 430

His Arg Arg Thr Pro Ser Glu Ala Asp Arg Trp Leu Glu Glu Val Ser
435 440 445

Lys Ser Val Arg Ala Gln Gln Pro Gln Ala Ser Ala Ala Pro Leu Gln
450 455 460

Pro Val Leu Gln Pro Pro Pro Pro Thr Ala Ile Ser Gln Pro Ala Ser
465 470 475 480

Pro Phe Gln Gly Asn Ala Phe Leu Thr Ser Gln Pro Val Pro Val Gly
485 490 495

Val Val Pro Ala Leu Gln Pro Ala Phe Val Pro Ala Gln Ser Tyr Pro
500 505 510

Val Ala Asn Gly Met Pro Tyr Pro Ala Pro Asn Val Pro Val Val Gly
515 520 525

Ile Thr Pro Ser Gln Met Val Ala Asn Val Phe Gly Thr Ala Gly His
530 535 540

Pro Gln Ala Ala His Pro His Gln Ser Pro Ser Leu Val Arg Gln Gln
545 550 555 560

Thr Phe Pro His Tyr Glu Ala Ser Ser Ala Thr Thr Ser Pro Phe Phe
565 570 575

Lys Pro Pro Ala Gln His Leu Asn Gly Ser Ala Ala Phe Asn Gly Val
580 585 590

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

Gly Thr Cys Pro Val Asp Pro Phe Glu Ala Gln Trp Ala Ala Leu Glu
610 615 620

Asn Lys Ser Lys Gln Arg Thr Asn Pro Ser Pro Thr Asn Pro Phe Ser
625 630 635 640

Ser Asp Leu Gln Lys Thr Phe Glu Ile Glu Leu
645 650

<210> 189
<211> 803
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 189

Met Asn Ser Ala Glu Gln Thr Val Thr Trp Leu Ile Thr Leu Gly Val
1 5 10 15

Leu Glu Ser Pro Lys Lys Thr Ile Ser Asp Pro Glu Gly Phe Leu Gln
20 25 30

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

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

Glu Cys Leu Ser Asn Ile Arg Glu Phe Leu Arg Gly Cys Gly Ala Ser
65 70 75 80

Leu Arg Leu Glu Leu Leu Phe Pro Pro Ser Gln Pro Pro Gln His Leu
85 90 95

Val Thr Thr Ile Leu Leu Ser Ala Ser Thr Phe Asp Ala Asn Asp Leu
100 105 110

Tyr Gln Gly Gln Asn Phe Asn Lys Val Leu Ser Ser Leu Val Thr Leu
115 120 125

Asn Lys Val Thr Ala Asp Ile Gly Leu Gly Ser Asp Ser Val Cys Ala
130 135 140

Arg Pro Ser Ser His Arg Ile Lys Ser Phe Asp Ser Leu Gly Ser Gln
145 150 155 160

Ser Leu His Thr Arg Thr Ser Lys Leu Phe Gln Gly Gln Tyr Arg Ser
165 170 175

Leu Asp Met Thr Asp Asn Ser Asn Asn Gln Leu Val Val Arg Ala Lys
180 185 190

Phe Asn Phe Gln Gln Thr Asn Glu Asp Glu Leu Ser Phe Ser Lys Gly
195 200 205

```
Asp Val Ile His Val Thr Arg Val Glu Glu Gly Gly Trp Trp Glu Gly
    210                 215                 220

Thr Leu Asn Gly Arg Thr Gly Trp Phe Pro Ser Asn Tyr Val Arg Glu
225                 230                 235                 240

Val Lys Ala Ser Glu Lys Pro Val Ser Pro Lys Ser Gly Thr Leu Lys
                245                 250                 255

Ser Pro Pro Lys Gly Phe Asp Thr Thr Ala Ile Asn Lys Ser Tyr Tyr
            260                 265                 270

Asn Val Val Leu Gln Asn Ile Leu Glu Thr Glu Asn Glu Tyr Ser Lys
        275                 280                 285

Glu Leu Gln Thr Val Leu Ser Thr Tyr Leu Arg Pro Leu Gln Thr Ser
    290                 295                 300

Glu Lys Leu Ser Ser Ala Asn Ile Ser Tyr Leu Met Gly Asn Leu Glu
305                 310                 315                 320

Glu Ile Cys Ser Phe Gln Gln Met Leu Val Gln Ser Leu Glu Glu Cys
                325                 330                 335

Thr Lys Leu Pro Glu Ala Gln Gln Arg Val Gly Gly Cys Phe Leu Asn
            340                 345                 350

Leu Met Pro Gln Met Lys Thr Leu Tyr Leu Thr Tyr Cys Ala Asn His
        355                 360                 365

Pro Ser Ala Val Asn Val Leu Thr Glu His Ser Glu Glu Leu Gly Glu
    370                 375                 380

Phe Met Glu Thr Lys Gly Ala Ser Ser Pro Gly Ile Leu Val Leu Thr
385                 390                 395                 400
```

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

Leu Lys Glu Leu Glu Arg His Met Glu Asp Tyr His Thr Asp Arg Gln
420 425 430

Asp Ile Gln Lys Ser Met Ala Ala Phe Lys Asn Leu Ser Ala Gln Cys
435 440 445

Gln Glu Val Arg Lys Arg Lys Glu Leu Glu Leu Gln Ile Leu Thr Glu
450 455 460

Ala Ile Arg Asn Trp Glu Gly Asp Asp Ile Lys Thr Leu Gly Asn Val
465 470 475 480

Thr Tyr Met Ser Gln Val Leu Ile Gln Cys Ala Gly Ser Glu Glu Lys
485 490 495

Asn Glu Arg Tyr Leu Leu Leu Phe Pro Asn Val Leu Leu Met Leu Ser
500 505 510

Ala Ser Pro Arg Met Ser Gly Phe Ile Tyr Gln Gly Lys Leu Pro Thr
515 520 525

Thr Gly Met Thr Ile Thr Lys Leu Glu Asp Ser Glu Asn His Arg Asn
530 535 540

Ala Phe Glu Ile Ser Gly Ser Met Ile Glu Arg Ile Leu Val Ser Cys
545 550 555 560

Asn Asn Gln Gln Asp Leu Gln Glu Trp Val Glu His Leu Gln Lys Gln
565 570 575

Thr Lys Val Thr Ser Val Gly Asn Pro Thr Ile Lys Pro His Ser Val
580 585 590

```
Pro Ser His Thr Leu Pro Ser His Pro Val Thr Pro Ser Ser Lys His
        595                 600                 605

Ala Asp Ser Lys Pro Ala Pro Leu Thr Pro Ala Tyr His Thr Leu Pro
    610                 615                 620

His Pro Ser His His Gly Thr Pro His Thr Thr Ile Asn Trp Gly Pro
625                 630                 635                 640

Leu Glu Pro Pro Lys Thr Pro Lys Pro Trp Ser Leu Ser Cys Leu Arg
                645                 650                 655

Pro Ala Pro Pro Leu Arg Pro Ser Ala Ala Leu Cys Tyr Lys Glu Asp
            660                 665                 670

Leu Ser Lys Ser Pro Lys Thr Met Lys Lys Leu Leu Pro Lys Arg Lys
        675                 680                 685

Pro Glu Arg Lys Pro Ser Asp Glu Glu Phe Ala Ser Arg Lys Ser Thr
    690                 695                 700

Ala Ala Leu Glu Glu Asp Ala Gln Ile Leu Lys Val Ile Glu Ala Tyr
705                 710                 715                 720

Cys Thr Ser Ala Lys Thr Arg Gln Thr Leu Asn Ser Thr Trp Gln Gly
                725                 730                 735

Thr Asp Leu Met His Asn His Val Leu Ala Asp Asp Asp Gln Pro Ser
            740                 745                 750

Leu Asp Ser Leu Gly Arg Arg Ser Ser Leu Ser Arg Leu Glu Pro Ser
        755                 760                 765

Asp Leu Ser Glu Asp Ser Asp Tyr Asp Ser Ile Trp Thr Ala His Ser
    770                 775                 780
```

Tyr Arg Met Gly Ser Thr Ser Arg Lys Ser Cys Cys Ser Tyr Ile Ser
785 790 795 800

His Gln Asn

<210> 190
<211> 353
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 190

Met Ala Cys Cys Leu Ser Glu Glu Ala Lys Glu Ala Arg Arg Ile Asn
1 5 10 15

Asp Glu Ile Glu Arg Gln Leu Arg Arg Asp Lys Arg Asp Ala Arg Arg
20 25 30

Glu Leu Lys Leu Leu Leu Leu Gly Thr Gly Glu Ser Gly Lys Ser Thr
35 40 45

Phe Ile Lys Gln Met Arg Ile Ile His Gly Ser Gly Tyr Ser Asp Glu
50 55 60

Asp Lys Arg Gly Phe Thr Lys Leu Val Tyr Gln Asn Ile Phe Thr Ala
65 70 75 80

Met Gln Ala Met Ile Arg Ala Met Asp Thr Leu Lys Ile Pro Tyr Lys
85 90 95

Tyr Glu His Asn Lys Ala His Ala Gln Leu Val Arg Glu Val Asp Val
100 105 110

Glu Lys Val Ser Ala Phe Glu Asn Pro Tyr Val Asp Ala Ile Lys Ser
115 120 125

Leu Trp Asn Asp Pro Gly Ile Gln Glu Cys Tyr Asp Arg Arg Arg Glu
130 135 140

Tyr Gln Leu Ser Asp Ser Thr Lys Tyr Tyr Leu Asn Asp Leu Asp Arg
145 150 155 160

Val Ala Asp Pro Ala Tyr Leu Pro Thr Gln Gln Asp Val Leu Arg Val
165 170 175

Arg Val Pro Thr Thr Gly Ile Ile Glu Tyr Pro Phe Asp Leu Gln Ser
180 185 190

Val Ile Phe Arg Met Val Asp Val Gly Gly Gln Arg Ser Glu Arg Arg
195 200 205

Lys Trp Ile His Cys Phe Glu Asn Val Thr Ser Ile Met Phe Leu Val
210 215 220

Ala Leu Ser Glu Tyr Asp Gln Val Leu Val Glu Ser Asp Asn Glu Asn
225 230 235 240

Arg Met Glu Glu Ser Lys Ala Leu Phe Arg Thr Ile Ile Thr Tyr Pro
245 250 255

Trp Phe Gln Asn Ser Ser Val Ile Leu Phe Leu Asn Lys Lys Asp Leu
260 265 270

Leu Glu Glu Lys Ile Met Tyr Ser His Leu Val Asp Tyr Phe Pro Glu
275 280 285

Tyr Asp Gly Pro Gln Arg Asp Ala Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Leu
290 295 300

Lys Met Phe Val Asp Leu Asn Pro Asp Ser Asp Lys Ile Ile Tyr Ser
305 310 315 320

His Phe Thr Cys Ala Thr Asp Thr Glu Asn Ile Arg Phe Val Phe Ala
325 330 335

Ala Val Lys Asp Thr Ile Leu Gln Leu Asn Leu Lys Glu Tyr Asn Leu
340 345 350

Val

<210> 191

<211> 394

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 191

Met Ala Leu Leu Asp Leu Ala Leu Glu Gly Met Ala Val Phe Gly Phe
1 5 10 15

Val Leu Phe Leu Val Leu Trp Leu Met His Phe Met Ala Ile Ile Tyr
20 25 30

Thr Arg Leu His Leu Asn Lys Lys Ala Thr Asp Lys Gln Pro Tyr Ser
35 40 45

Lys Leu Pro Gly Val Ser Leu Leu Lys Pro Leu Lys Gly Val Asp Pro
50 55 60

Asn Leu Ile Asn Asn Leu Glu Thr Phe Phe Glu Leu Asp Tyr Pro Lys
65 70 75 80

Tyr Glu Val Leu Leu Cys Val Gln Asp His Asp Asp Pro Ala Ile Asp

85 90 95

Val Cys Lys Lys Leu Leu Gly Lys Tyr Pro Asn Val Asp Ala Arg Leu
100 105 110

Phe Ile Gly Gly Lys Lys Val Gly Ile Asn Pro Lys Ile Asn Asn Leu
115 120 125

Met Pro Gly Tyr Glu Val Ala Lys Tyr Asp Leu Ile Trp Ile Cys Asp
130 135 140

Ser Gly Ile Arg Val Ile Pro Asp Thr Leu Thr Asp Met Val Asn Gln
145 150 155 160

Met Thr Glu Lys Val Gly Leu Val His Gly Leu Pro Tyr Val Ala Asp
165 170 175

Arg Gln Gly Phe Ala Ala Thr Leu Glu Gln Val Tyr Phe Gly Thr Ser
180 185 190

His Pro Arg Tyr Tyr Ile Ser Ala Asn Val Thr Gly Phe Lys Cys Val
195 200 205

Thr Gly Met Ser Cys Leu Met Arg Lys Asp Val Leu Asp Gln Ala Gly
210 215 220

Gly Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Ile Ala Glu Asp Tyr Phe Met Ala
225 230 235 240

Lys Ala Ile Ala Asp Arg Gly Trp Arg Phe Ala Met Ser Thr Gln Val
245 250 255

Ala Met Gln Asn Ser Gly Ser Tyr Ser Ile Ser Gln Phe Gln Ser Arg
260 265 270

Met Ile Arg Trp Thr Lys Leu Arg Ile Asn Met Leu Pro Ala Thr Ile

275 280 285

Ile Cys Glu Pro Ile Ser Glu Cys Phe Val Ala Ser Leu Ile Ile Gly
290 295 300

Trp Ala Ala His His Val Phe Arg Trp Asp Ile Met Val Phe Phe Met
305 310 315 320

Cys His Cys Leu Ala Trp Phe Ile Phe Asp Tyr Ile Gln Leu Arg Gly
325 330 335

Val Gln Gly Gly Thr Leu Cys Phe Ser Lys Leu Asp Tyr Ala Val Ala
340 345 350

Trp Phe Ile Arg Glu Ser Met Thr Ile Tyr Ile Phe Leu Ser Ala Leu
355 360 365

Trp Asp Pro Thr Ile Ser Trp Arg Thr Gly Arg Tyr Arg Leu Arg Cys
370 375 380

Gly Gly Thr Ala Glu Glu Ile Leu Asp Val
385 390

<210> 192
<211> 660
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 192

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

Leu Cys Leu Leu Gly Cys Leu Leu Ser His Ala Ala Ala Ala Pro Ser
20 25 30

Pro Ile Ile Lys Phe Pro Gly Asp Val Ala Pro Lys Thr Asp Lys Glu

```
        35                  40                  45

Leu Ala Val Gln Tyr Leu Asn Thr Phe Tyr Gly Cys Pro Lys Glu Ser
    50                  55                  60

Cys Asn Leu Phe Val Leu Lys Asp Thr Leu Lys Lys Met Gln Lys Phe
65                  70                  75                  80

Phe Gly Leu Pro Gln Thr Gly Asp Leu Asp Gln Asn Thr Ile Glu Thr
                85                  90                  95

Met Arg Lys Pro Arg Cys Gly Asn Pro Asp Val Ala Asn Tyr Asn Phe
            100                 105                 110

Phe Pro Arg Lys Pro Lys Trp Asp Lys Asn Gln Ile Thr Tyr Arg Ile
        115                 120                 125

Ile Gly Tyr Thr Pro Asp Leu Asp Pro Glu Thr Val Asp Asp Ala Phe
    130                 135                 140

Ala Arg Ala Phe Gln Val Trp Ser Asp Val Thr Pro Leu Arg Phe Ser
145                 150                 155                 160

Arg Ile His Asp Gly Glu Ala Asp Ile Met Ile Asn Phe Gly Arg Trp
                165                 170                 175

Glu His Gly Asp Gly Tyr Pro Phe Asp Gly Lys Asp Gly Leu Leu Ala
            180                 185                 190

His Ala Phe Ala Pro Gly Thr Gly Val Gly Gly Asp Ser His Phe Asp
        195                 200                 205

Asp Asp Glu Leu Trp Thr Leu Gly Glu Gly Gln Val Val Arg Val Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Asn Ala Asp Gly Glu Tyr Cys Lys Phe Pro Phe Leu Phe Asn
```

225 230 235 240

Gly Lys Glu Tyr Asn Ser Cys Thr Asp Thr Gly Arg Ser Asp Gly Phe
245 250 255

Leu Trp Cys Ser Thr Thr Tyr Asn Phe Glu Lys Asp Gly Lys Tyr Gly
260 265 270

Phe Cys Pro His Glu Ala Leu Phe Thr Met Gly Gly Asn Ala Glu Gly
275 280 285

Gln Pro Cys Lys Phe Pro Phe Arg Phe Gln Gly Thr Ser Tyr Asp Ser
290 295 300

Cys Thr Thr Glu Gly Arg Thr Asp Gly Tyr Arg Trp Cys Gly Thr Thr
305 310 315 320

Glu Asp Tyr Asp Arg Asp Lys Lys Tyr Gly Phe Cys Pro Glu Thr Ala
325 330 335

Met Ser Thr Val Gly Gly Asn Ser Glu Gly Ala Pro Cys Val Phe Pro
340 345 350

Phe Thr Phe Leu Gly Asn Lys Tyr Glu Ser Cys Thr Ser Ala Gly Arg
355 360 365

Ser Asp Gly Lys Met Trp Cys Ala Thr Thr Ala Asn Tyr Asp Asp Asp
370 375 380

Arg Lys Trp Gly Phe Cys Pro Asp Gln Gly Tyr Ser Leu Phe Leu Val
385 390 395 400

Ala Ala His Glu Phe Gly His Ala Met Gly Leu Glu His Ser Gln Asp
405 410 415

Pro Gly Ala Leu Met Ala Pro Ile Tyr Thr Tyr Thr Lys Asn Phe Arg
420 425 430

Leu Ser Gln Asp Asp Ile Lys Gly Ile Gln Glu Leu Tyr Gly Ala Ser
435 440 445

Pro Asp Ile Asp Leu Gly Thr Gly Pro Thr Pro Thr Leu Gly Pro Val
450 455 460

Thr Pro Glu Ile Cys Lys Gln Asp Ile Val Phe Asp Gly Ile Ala Gln
465 470 475 480

Ile Arg Gly Glu Ile Phe Phe Phe Lys Asp Arg Phe Ile Trp Arg Thr
485 490 495

Val Thr Pro Arg Asp Lys Pro Met Gly Pro Leu Leu Val Ala Thr Phe
500 505 510

Trp Pro Glu Leu Pro Glu Lys Ile Asp Ala Val Tyr Glu Ala Pro Gln
515 520 525

Glu Glu Lys Ala Val Phe Phe Ala Gly Asn Glu Tyr Trp Ile Tyr Ser
530 535 540

Ala Ser Thr Leu Glu Arg Gly Tyr Pro Lys Pro Leu Thr Ser Leu Gly
545 550 555 560

Leu Pro Pro Asp Val Gln Arg Val Asp Ala Ala Phe Asn Trp Ser Lys
565 570 575

Asn Lys Lys Thr Tyr Ile Phe Ala Gly Asp Lys Phe Trp Arg Tyr Asn
580 585 590

Glu Val Lys Lys Lys Met Asp Pro Gly Phe Pro Lys Leu Ile Ala Asp
595 600 605

Ala Trp Asn Ala Ile Pro Asp Asn Leu Asp Ala Val Val Asp Leu Gln
610 615 620

```
Gly Gly Gly His Ser Tyr Phe Phe Lys Gly Ala Tyr Tyr Leu Lys Leu
625                 630                 635                 640

Glu Asn Gln Ser Leu Lys Ser Val Lys Phe Gly Ser Ile Lys Ser Asp
                645                 650                 655

Trp Leu Gly Cys
            660
```

<210> 193
<211> 260
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 193

```
Met Ala Arg Pro His Pro Trp Trp Leu Cys Val Leu Gly Thr Leu Val
1               5                   10                  15

Gly Leu Ser Ala Thr Pro Ala Pro Lys Ser Cys Pro Glu Arg His Tyr
            20                  25                  30

Trp Ala Gln Gly Lys Leu Cys Cys Gln Met Cys Glu Pro Gly Thr Phe
        35                  40                  45

Leu Val Lys Asp Cys Asp Gln His Arg Lys Ala Ala Gln Cys Asp Pro
    50                  55                  60

Cys Ile Pro Gly Val Ser Phe Ser Pro Asp His His Thr Arg Pro His
65                  70                  75                  80

Cys Glu Ser Cys Arg His Cys Asn Ser Gly Leu Leu Val Arg Asn Cys
                85                  90                  95

Thr Ile Thr Ala Asn Ala Glu Cys Ala Cys Arg Asn Gly Trp Gln Cys
            100                 105                 110
```

Arg Asp Lys Glu Cys Thr Glu Cys Asp Pro Leu Pro Asn Pro Ser Leu
115 120 125

Thr Ala Arg Ser Ser Gln Ala Leu Ser Pro His Pro Gln Pro Thr His
130 135 140

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

Gln Thr Leu Ala Asp Phe Arg Gln Leu Pro Ala Arg Thr Leu Ser Thr
165 170 175

His Trp Pro Pro Gln Arg Ser Leu Cys Ser Ser Asp Phe Ile Arg Ile
180 185 190

Leu Val Ile Phe Ser Gly Met Phe Leu Val Phe Thr Leu Ala Gly Ala
195 200 205

Leu Phe Leu His Gln Arg Arg Lys Tyr Arg Ser Asn Lys Gly Glu Ser
210 215 220

Pro Val Glu Pro Ala Glu Pro Cys Arg Tyr Ser Cys Pro Arg Glu Glu
225 230 235 240

Glu Gly Ser Thr Ile Pro Ile Gln Glu Asp Tyr Arg Lys Pro Glu Pro
245 250 255

Ala Cys Ser Pro
260

<210> 194
<211> 885
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 194

Met Gly Cys Ala Pro Ser Ile His Val Ser Gln Ser Gly Val Ile Tyr

```
1               5                   10                  15

Cys Arg Asp Ser Asp Glu Ser Ser Ser Pro Arg Gln Thr Thr Ser Val
            20                  25                  30

Ser Gln Gly Pro Ala Ala Pro Leu Pro Gly Leu Phe Val Gln Thr Asp
        35                  40                  45

Ala Ala Asp Ala Ile Pro Pro Ser Arg Ala Ser Gly Pro Pro Ser Val
    50                  55                  60

Ala Arg Val Arg Arg Ala Arg Thr Glu Leu Gly Ser Gly Ser Ser Ala
65                  70                  75                  80

Gly Ser Ala Ala Pro Ala Ala Thr Thr Ser Arg Gly Arg Arg Arg His
                85                  90                  95

Cys Cys Ser Ser Ala Glu Ala Glu Thr Gln Thr Cys Tyr Thr Ser Val
            100                 105                 110

Lys Gln Val Ser Ser Ala Glu Val Arg Ile Gly Pro Met Arg Leu Thr
        115                 120                 125

Gln Asp Pro Ile Gln Val Leu Leu Ile Phe Ala Lys Glu Asp Ser Gln
    130                 135                 140

Ser Asp Gly Phe Trp Trp Ala Cys Asp Arg Ala Gly Tyr Arg Cys Asn
145                 150                 155                 160

Ile Ala Arg Thr Pro Glu Ser Ala Leu Glu Cys Phe Leu Asp Lys His
                165                 170                 175

His Glu Ile Ile Val Ile Asp His Arg Gln Thr Gln Asn Phe Asp Ala
            180                 185                 190

Glu Ala Val Cys Arg Ser Ile Arg Ala Thr Asn Pro Ser Glu His Thr
```

195 200 205

Val Ile Leu Ala Val Val Ser Arg Val Ser Asp Asp His Glu Glu Ala
210 215 220

Ser Val Leu Pro Leu Leu His Ala Gly Phe Asn Arg Arg Phe Met Glu
225 230 235 240

Asn Ser Ser Ile Ile Ala Cys Tyr Asn Glu Leu Ile Gln Ile Glu His
245 250 255

Gly Glu Val Arg Ser Gln Phe Lys Leu Arg Ala Cys Asn Ser Val Phe
260 265 270

Thr Ala Leu Asp His Cys His Glu Ala Ile Glu Ile Thr Ser Asp Asp
275 280 285

His Val Ile Gln Tyr Val Asn Pro Ala Phe Glu Arg Met Met Gly Tyr
290 295 300

His Lys Gly Glu Leu Leu Gly Lys Glu Leu Ala Asp Leu Pro Lys Ser
305 310 315 320

Asp Lys Asn Arg Ala Asp Leu Leu Asp Thr Ile Asn Thr Cys Ile Lys
325 330 335

Lys Gly Lys Glu Trp Gln Gly Val Tyr Tyr Ala Arg Arg Lys Ser Gly
340 345 350

Asp Ser Ile Gln Gln His Val Lys Ile Thr Pro Val Ile Gly Gln Gly
355 360 365

Gly Lys Ile Arg His Phe Val Ser Leu Lys Lys Leu Cys Cys Thr Thr
370 375 380

Asp Asn Asn Lys Gln Ile His Lys Ile His Arg Asp Ser Gly Asp Asn

385 390 395 400

Ser Gln Thr Glu Pro His Ser Phe Arg Tyr Lys Asn Arg Arg Lys Glu
405 410 415

Ser Ile Asp Val Lys Ser Ile Ser Ser Arg Gly Ser Asp Ala Pro Ser
420 425 430

Leu Gln Asn Arg Arg Tyr Pro Ser Met Ala Arg Ile His Ser Met Thr
435 440 445

Ile Glu Ala Pro Ile Thr Lys Val Ile Asn Ile Ile Asn Ala Ala Gln
450 455 460

Glu Asn Ser Pro Val Thr Val Ala Glu Ala Leu Asp Arg Val Leu Glu
465 470 475 480

Ile Leu Arg Thr Thr Glu Leu Tyr Ser Pro Gln Leu Gly Thr Lys Asp
485 490 495

Glu Asp Pro His Thr Ser Asp Leu Val Gly Gly Leu Met Thr Asp Gly
500 505 510

Leu Arg Arg Leu Ser Gly Asn Glu Tyr Val Phe Thr Lys Asn Val His
515 520 525

Gln Ser His Ser His Leu Ala Met Pro Ile Thr Ile Asn Asp Val Pro
530 535 540

Pro Cys Ile Ser Gln Leu Leu Asp Asn Glu Glu Ser Trp Asp Phe Asn
545 550 555 560

Ile Phe Glu Leu Glu Ala Ile Thr His Lys Arg Pro Leu Val Tyr Leu
565 570 575

Gly Leu Lys Val Phe Ser Arg Phe Gly Val Cys Glu Phe Leu Asn Cys
580 585 590

Ser Glu Thr Thr Leu Arg Ala Trp Phe Gln Val Ile Glu Ala Asn Tyr
595 600 605

His Ser Ser Asn Ala Tyr His Asn Ser Thr His Ala Ala Asp Val Leu
610 615 620

His Ala Thr Ala Phe Phe Leu Gly Lys Glu Arg Val Lys Gly Ser Leu
625 630 635 640

Asp Gln Leu Asp Glu Val Ala Ala Leu Ile Ala Ala Thr Val His Asp
645 650 655

Val Asp His Pro Gly Arg Thr Asn Ser Phe Leu Cys Asn Ala Gly Ser
660 665 670

Glu Leu Ala Val Leu Tyr Asn Asp Thr Ala Val Leu Glu Ser His His
675 680 685

Thr Ala Leu Ala Phe Gln Leu Thr Val Lys Asp Thr Lys Cys Asn Ile
690 695 700

Phe Lys Asn Ile Asp Arg Asn His Tyr Arg Thr Leu Arg Gln Ala Ile
705 710 715 720

Ile Asp Met Val Leu Ala Thr Glu Met Thr Lys His Phe Glu His Val
725 730 735

Asn Lys Phe Val Asn Ser Ile Asn Lys Pro Met Ala Ala Glu Ile Glu
740 745 750

Gly Ser Asp Cys Glu Cys Asn Pro Ala Gly Lys Asn Phe Pro Glu Asn
755 760 765

Gln Ile Leu Ile Lys Arg Met Met Ile Lys Cys Ala Asp Val Ala Asn
770 775 780

```
Pro Cys Arg Pro Leu Asp Leu Cys Ile Glu Trp Ala Gly Arg Ile Ser
785                 790                 795                 800

Glu Glu Tyr Phe Ala Gln Thr Asp Glu Glu Lys Arg Gln Gly Leu Pro
                805                 810                 815

Val Val Met Pro Val Phe Asp Arg Asn Thr Cys Ser Ile Pro Lys Ser
            820                 825                 830

Gln Ile Ser Phe Ile Asp Tyr Phe Ile Thr Asp Met Phe Asp Ala Trp
        835                 840                 845

Asp Ala Phe Ala His Leu Pro Ala Leu Met Gln His Leu Ala Asp Asn
    850                 855                 860

Tyr Lys His Trp Lys Thr Leu Asp Asp Leu Lys Cys Lys Ser Leu Arg
865                 870                 875                 880

Leu Pro Ser Asp Ser
                885
```

<210> 195
<211> 427
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 195

```
Met Phe Phe Thr Cys Gly Pro Asn Glu Ala Met Val Val Ser Gly Phe
1               5                   10                  15

Cys Arg Ser Pro Pro Val Met Val Ala Gly Gly Arg Val Phe Val Leu
            20                  25                  30

Pro Cys Ile Gln Gln Ile Gln Arg Ile Ser Leu Asn Thr Leu Thr Leu
        35                  40                  45
```

```
Asn Val Lys Ser Glu Lys Val Tyr Thr Arg His Gly Val Pro Ile Ser
    50                  55                  60

Val Thr Gly Ile Ala Gln Val Lys Ile Gln Gly Gln Asn Lys Glu Met
65                  70                  75                  80

Leu Ala Ala Ala Cys Gln Met Phe Leu Gly Lys Thr Glu Ala Glu Ile
                85                  90                  95

Ala His Ile Ala Leu Glu Thr Leu Glu Gly His Gln Arg Ala Ile Met
            100                 105                 110

Ala His Met Thr Val Glu Glu Ile Tyr Lys Asp Arg Gln Lys Phe Ser
        115                 120                 125

Glu Gln Val Phe Lys Val Ala Ser Ser Asp Leu Val Asn Met Gly Ile
    130                 135                 140

Ser Val Val Ser Tyr Thr Leu Lys Asp Ile His Asp Asp Gln Asp Tyr
145                 150                 155                 160

Leu His Ser Leu Gly Lys Ala Arg Thr Ala Gln Val Gln Lys Asp Ala
                165                 170                 175

Arg Ile Gly Glu Ala Glu Ala Lys Arg Asp Ala Gly Ile Arg Glu Ala
            180                 185                 190

Lys Ala Lys Gln Glu Lys Val Ser Ala Gln Tyr Leu Ser Glu Ile Glu
        195                 200                 205

Met Ala Lys Ala Gln Arg Asp Tyr Glu Leu Lys Lys Ala Ala Tyr Asp
    210                 215                 220

Ile Glu Val Asn Thr Arg Arg Ala Gln Ala Asp Leu Ala Tyr Gln Leu
225                 230                 235                 240

Gln Val Ala Lys Thr Lys Gln Gln Ile Glu Glu Gln Arg Val Gln Val
```

245 250 255

Gln Val Val Glu Arg Ala Gln Gln Val Ala Val Gln Glu Gln Glu Ile
260 265 270

Ala Arg Arg Glu Lys Glu Leu Glu Ala Arg Val Arg Lys Pro Ala Glu
275 280 285

Ala Glu Arg Tyr Lys Leu Glu Arg Leu Ala Glu Ala Glu Lys Ser Gln
290 295 300

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

Glu Ala Glu Ala Phe Ala Ile Gly Ala Arg Ala Arg Ala Glu Ala Glu
325 330 335

Gln Met Ala Lys Lys Ala Glu Ala Phe Gln Leu Tyr Gln Glu Ala Ala
340 345 350

Gln Leu Asp Met Leu Leu Glu Lys Leu Pro Gln Val Ala Glu Glu Ile
355 360 365

Ser Gly Pro Leu Thr Ser Ala Asn Lys Ile Thr Leu Val Ser Ser Gly
370 375 380

Ser Gly Thr Met Gly Ala Ala Lys Val Thr Gly Glu Val Leu Asp Ile
385 390 395 400

Leu Thr Arg Leu Pro Glu Ser Val Glu Arg Leu Thr Gly Val Ser Ile
405 410 415
0

Ser Gln Val Asn His Lys Pro Leu Arg Thr Ala
420 425

<210> 196
<211> 495

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 196

Met Pro Met Gly Ser Leu Gln Pro Leu Ala Thr Leu Tyr Leu Leu Gly
1 5 10 15

Met Leu Val Ala Ser Cys Leu Gly Arg Leu Ser Trp Tyr Asp Pro Asp
20 25 30

Phe Gln Ala Arg Leu Thr Arg Ser Asn Ser Lys Cys Gln Gly Gln Leu
35 40 45

Glu Val Tyr Leu Lys Asp Gly Trp His Met Val Cys Ser Gln Ser Trp
50 55 60

Gly Arg Ser Ser Lys Gln Trp Glu Asp Pro Ser Gln Ala Ser Lys Val
65 70 75 80

Cys Gln Arg Leu Asn Cys Gly Val Pro Leu Ser Leu Gly Pro Phe Leu
85 90 95

Val Thr Tyr Thr Pro Gln Ser Ser Ile Ile Cys Tyr Gly Gln Leu Gly
100 105 110

Ser Phe Ser Asn Cys Ser His Ser Arg Asn Asp Met Cys His Ser Leu
115 120 125

Gly Leu Thr Cys Leu Glu Pro Gln Lys Thr Thr Pro Pro Thr Thr Arg
130 135 140

Pro Pro Pro Thr Thr Thr Pro Glu Pro Thr Ala Pro Pro Arg Leu Gln
145 150 155 160

Leu Val Ala Gln Ser Gly Gly Gln His Cys Ala Gly Val Val Glu Phe
165 170 175

Tyr Ser Gly Ser Leu Gly Gly Thr Ile Ser Tyr Glu Ala Gln Asp Lys
180 185 190

Thr Gln Asp Leu Glu Asn Phe Leu Cys Asn Asn Leu Gln Cys Gly Ser
195 200 205

Phe Leu Lys His Leu Pro Glu Thr Glu Ala Gly Arg Ala Gln Asp Pro
210 215 220

Gly Glu Pro Arg Glu His Gln Pro Leu Pro Ile Gln Trp Lys Ile Gln
225 230 235 240

Asn Ser Ser Cys Thr Ser Leu Glu His Cys Phe Arg Lys Ile Lys Pro
245 250 255

Gln Lys Ser Gly Arg Val Leu Ala Leu Leu Cys Ser Gly Phe Gln Pro
260 265 270

Lys Val Gln Ser Arg Leu Val Gly Gly Ser Ser Ile Cys Glu Gly Thr
275 280 285

Val Glu Val Arg Gln Gly Ala Gln Trp Ala Ala Leu Cys Asp Ser Ser
290 295 300

Ser Ala Arg Ser Ser Leu Arg Trp Glu Glu Val Cys Arg Glu Gln Gln
305 310 315 320

Cys Gly Ser Val Asn Ser Tyr Arg Val Leu Asp Ala Gly Asp Pro Thr
325 330 335

Ser Arg Gly Leu Phe Cys Pro His Gln Lys Leu Ser Gln Cys His Glu
340 345 350

Leu Trp Glu Arg Asn Ser Tyr Cys Lys Lys Val Phe Val Thr Cys Gln
355 360 365

```
Asp Pro Asn Pro Ala Gly Leu Ala Ala Gly Thr Val Ala Ser Ile Ile
    370                 375                 380

Leu Ala Leu Val Leu Leu Val Val Leu Leu Val Val Cys Gly Pro Leu
385                 390                 395                 400

Ala Tyr Lys Lys Leu Val Lys Lys Phe Arg Gln Lys Lys Gln Arg Gln
                405                 410                 415

Trp Ile Gly Pro Thr Gly Met Asn Gln Asn Met Ser Phe His Arg Asn
            420                 425                 430

His Thr Ala Thr Val Arg Ser His Ala Glu Asn Pro Thr Ala Ser His
        435                 440                 445

Val Asp Asn Glu Tyr Ser Gln Pro Pro Arg Asn Ser Arg Leu Ser Ala
    450                 455                 460

Tyr Pro Ala Leu Glu Gly Val Leu His Arg Ser Ser Met Gln Pro Asp
465                 470                 475                 480

Asn Ser Ser Asp Ser Asp Tyr Asp Leu His Gly Ala Gln Arg Leu
                485                 490                 495

<210>  197
<211>  540
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  197

Met Gly Thr Thr Ala Arg Ala Ala Leu Val Leu Thr Tyr Leu Ala Val
1               5                   10                  15

Ala Ser Ala Ala Ser Glu Gly Gly Phe Thr Ala Thr Gly Gln Arg Gln
            20                  25                  30
```

```
Leu Arg Pro Glu His Phe Gln Glu Val Gly Tyr Ala Ala Pro Pro Ser
        35                  40                  45

Pro Pro Leu Ser Arg Ser Leu Pro Met Asp His Pro Asp Ser Ser Gln
    50                  55                  60

His Gly Pro Pro Phe Glu Gly Gln Ser Gln Val Gln Pro Pro Pro Ser
65                  70                  75                  80

Gln Glu Ala Thr Pro Leu Gln Gln Glu Lys Leu Leu Pro Ala Gln Leu
                85                  90                  95

Pro Ala Glu Lys Glu Val Gly Pro Pro Leu Pro Gln Glu Ala Val Pro
            100                 105                 110

Leu Gln Lys Glu Leu Pro Ser Leu Gln His Pro Asn Glu Gln Lys Glu
        115                 120                 125

Gly Thr Pro Ala Pro Phe Gly Asp Gln Ser His Pro Glu Pro Glu Ser
    130                 135                 140

Trp Asn Ala Ala Gln His Cys Gln Gln Asp Arg Ser Gln Gly Gly Trp
145                 150                 155                 160

Gly His Arg Leu Asp Gly Phe Pro Pro Gly Arg Pro Ser Pro Asp Asn
                165                 170                 175

Leu Asn Gln Ile Cys Leu Pro Asn Arg Gln His Val Val Tyr Gly Pro
            180                 185                 190

Trp Asn Leu Pro Gln Ser Ser Tyr Ser His Leu Thr Arg Gln Gly Glu
        195                 200                 205

Thr Leu Asn Phe Leu Glu Ile Gly Tyr Ser Arg Cys Cys His Cys Arg
    210                 215                 220
```

Ser His Thr Asn Arg Leu Glu Cys Ala Lys Leu Val Trp Glu Glu Ala
225 230 235 240

Met Ser Arg Phe Cys Glu Ala Glu Phe Ser Val Lys Thr Arg Pro His
245 250 255

Trp Cys Cys Thr Arg Gln Gly Glu Ala Arg Phe Ser Cys Phe Gln Glu
260 265 270

Glu Ala Pro Gln Pro His Tyr Gln Leu Arg Ala Cys Pro Ser His Gln
275 280 285

Pro Asp Ile Ser Ser Gly Leu Glu Leu Pro Phe Pro Pro Gly Val Pro
290 295 300

Thr Leu Asp Asn Ile Lys Asn Ile Cys His Leu Arg Arg Phe Arg Ser
305 310 315 320

Val Pro Arg Asn Leu Pro Ala Thr Asp Pro Leu Gln Arg Glu Leu Leu
325 330 335

Ala Leu Ile Gln Leu Glu Arg Glu Phe Gln Arg Cys Cys Arg Gln Gly
340 345 350

Asn Asn His Thr Cys Thr Trp Lys Ala Trp Glu Asp Thr Leu Asp Lys
355 360 365

Tyr Cys Asp Arg Glu Tyr Ala Val Lys Thr His His His Leu Cys Cys
370 375 380

Arg His Pro Pro Ser Pro Thr Arg Asp Glu Cys Phe Ala Arg Arg Ala
385 390 395 400

Pro Tyr Pro Asn Tyr Asp Arg Asp Ile Leu Thr Ile Asp Ile Gly Arg
405 410 415

Val Thr Pro Asn Leu Met Gly His Leu Cys Gly Asn Gln Arg Val Leu

420 425 430

Thr Lys His Lys His Ile Pro Gly Leu Ile His Asn Met Thr Ala Arg
435 440 445

Cys Cys Asp Leu Pro Phe Pro Glu Gln Ala Cys Cys Ala Glu Glu Glu
450 455 460

Lys Leu Thr Phe Ile Asn Asp Leu Cys Gly Pro Arg Arg Asn Ile Trp
465 470 475 480

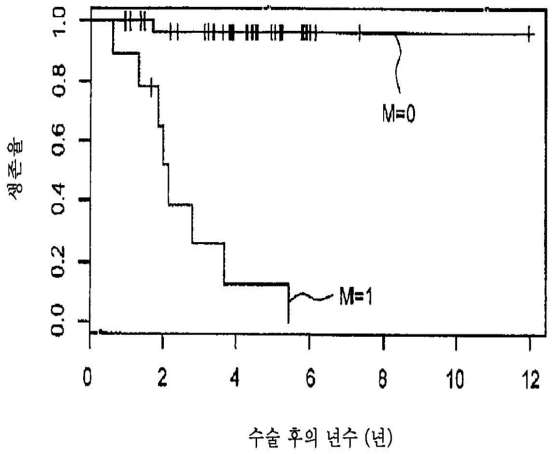
Arg Asp Pro Ala Leu Cys Cys Tyr Leu Ser Pro Gly Asp Glu Gln Val
485 490 495

Asn Cys Phe Asn Ile Asn Tyr Leu Arg Asn Val Ala Leu Val Ser Gly
500 505 510

Asp Thr Glu Asn Ala Lys Gly Gln Gly Glu Gln Gly Ser Thr Gly Gly
515 520 525

Thr Asn Ile Ser Ser Thr Ser Glu Pro Lys Glu Glu
530 535 540

专利名称(译)	用于诊断肾癌的组合物和方法，预测肾癌的预后		
公开(公告)号	KR1020080042162A	公开(公告)日	2008-05-14
申请号	KR1020087007949	申请日	2006-09-01
[标]申请(专利权)人(译)	东丽株式会社 国立大学法人京都大学 丽思京都国际Daigaku查法人Daigaku		
申请(专利权)人(译)	东丽有限公司卡布隆 丽思京都国际Daigaku查法人Daigaku		
当前申请(专利权)人(译)	东丽有限公司卡布隆 丽思京都国际Daigaku查法人Daigaku		
[标]发明人	KOZONO SATOKO 고조노사또꼬 AKIYAMA HIDEO 아끼야마히데오 MYOMOTO AKIRA 묘모또아끼라 NOBUMASA HITOSHI 노부마사히또시 NOMURA OSAMU 노무라오사무 OGAWA OSAMU 오가와오사무 NAKAMURA EIJIRO TSUJIMOTO GOZOH 츠지모또고조		
发明人	고조노,사또꼬 아끼야마,히데오 묘모또,아끼라 노부마사,히또시 노무라,오사무 오가와,오사무 나까무라,에이지로 츠지모또,고조		
IPC分类号	C12N15/09 C12Q1/68 G01N33/53 C12N15/00		
CPC分类号	C12Q1/6886 G01N33/57438 C12Q1/6837 G01N33/53 C12Q2600/112 C12Q2600/118		
代理人(译)	Jangsugil Bakbohyeon		
优先权	2005255499 2005-09-02 JP 2005318589 2005-11-01 JP		
其他公开文献	KR101446626B1		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

一种用于检测和诊断肾癌，诊断肾癌转移和/或估计肾癌预后的组合物，其含有一种或多种选自多核苷酸的多核苷酸，其显示肾癌中表达水平的变化与具有良好预后的患者的肾癌细胞，其变体或其片段，或与该多肽特异性结合的抗体相比，起源于预后不良的患者的细胞显示如上所述的表达水平的变化或它的片段或其片段;套件; DNA芯片;和利用它。