



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2195026 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 19/08 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.05.26
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.12.25
(86)	Europeisk søknadsnr	08832690.5
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.09.17
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.06.16
(30)	Prioritet	2007.09.17, US, 973024 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Amgen, Inc, One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799, US-USA
(72)	Oppfinner	PADHI, Ian, Desmond, 1079 Via Impresso, Newbury Park CA 91320, US-USA JANG, Graham, Richard, 1223 20th Street 202, Santa Monica, CA 90404, US-USA
(74)	Fullmektig	Hjerrild & Levin A/S, Enrum Slot, Vedbæk Strandvej 341, DK-2950 VEDBÆK, Danmark

(54)	Benevnelse	Anti-sclerostin-antistoffer
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A2-2006/119107 ANONYMOUS: "Amgen presents denosumab and sclerostin antibody data at American Society for Bone and Mineral Research Annual Meeting" AMGEN MEDIA PRESS RELEASE, [Online] 2006, pages 1-3, XP002517455 Retrieved from the Internet: URL:www.amgen.com/media/media_pr_detail.jsp?releaseID=907028> [retrieved on 2009-02-26] LÖWIK ET AL: "Wnt signaling is involved in the inhibitory action of sclerostin on BMP-stimulated bone formation" JOURNAL OF MUSCULOSKELETAL AND NEURONAL INTERACTIONS, vol. 6, 2006, page 357, XP002517456, GAZZERRO ET AL: "Potential drug targets within bone morphogenetic protein signaling pathways" CURRENT OPINION IN PHARMACOLOGY, vol. 7, May 2007 (2007-05), pages 325-333, XP022078332 PADHI ET AL: "Anti-sclerostin antibody increases markers of bone formation in healthy postmenopausal women"[Online] 18 September 2007 (2007-09-18), page 1, XP002517555 Retrieved from the Internet: URL:www.abstractsonline.com/viewer/SearchResults.asp> [retrieved on 2009-03-03] ANONYMOUS: "UCB on track" UCB NEWS, [Online] 14 December 2007 (2007-12-14), pages 1/3-3/3, XP002517457 Retrieved from the Internet: URL:http://hugin.info/133973/R/1176122/233_395.pdf> [retrieved on 2009-03-03] PADHI ET AL: "OC35 - Effects of anti-sclerostin monoclonal antibody in healthy postmenopausal women" OSTEOPOROSIS INTERNATIONAL / SUPPLEMENT 1, vol. 19, 20 March 2008 (2008-03-20), page S19, XP002517556, MALONE ET AL: "Bone anabolism achieved by reducing sclerostin bioavailability with an anti-sclerostin antibody" 37TH INTERNATIONAL SUN VALLEY WORKSHOP ON SKELETAL TISSUE BIOLOGY, AUGUST 5TH-8TH, 2007, [Online] pages 2-3, XP002517458 Retrieved from the Internet: URL:www.sunvalleyworkshop.org/Poster%20Presentations%20&%20Abstracts%202007.pdf> [retrieved on 2009-02-26] LI ET AL: "Treatment with an anti-sclerostin antibody directly stimulates bone formation in a dose-dependent manner in ovariectomized rats with established osteopenia", JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH, vol. 22, September 2007 (2007-09), page S65, XP009106287,

Beskrivelse

TEKNISK OMRÅDE FOR OPPFINNELSEN

5 **[0001]** Oppfinnelsen omhandler generelt anvendelse av anti-sclerostin-antistoffer for å modulere bentetthet.

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

10 **[0002]** Tap av ben-mineralinnhold kan bli forårsaket av en lang rekke tilstander og kan resultere i signifikante medisinske problemer. For eksempel er osteoporose en svekkende sykdom hos mennesker og er kjennetegnet ved markerte reduksjoner i skjelettbenmasse og mineraltetthet, strukturell forringelse av ben, inkludert nedbrytning av ben mikroarkitektur og tilsvarende økninger i benskjørhet (dvs. reduksjoner i benstyrke), og disposisjon for brudd i rammede individer. Osteoporose hos mennesker blir generelt innledet ved klinisk osteopeni, en tilstand funnet i omtrent 25 millioner mennesker i USA. Ytterligere 7-8 millioner pasienter i USA har blitt diagnostisert med klinisk osteoporose. Hyppigheten av osteoporose i den humane populasjonen øker med alder. I den kaukasiske rasen, er 15 osteoporose overveiende hos kvinner som, i USA, omfatter 80 % av osteoporose pasientgruppen. Den økede skjørheten og disposisjonen for brudd av skjelettben hos de eldre blir forverret ved den større risikoen for uhellsbetingede fall i denne populasjonen. Brukne hofter, håndledd og ryggvirvler er blant de vanligste skadene assosiert med osteoporose. Hoftebrudd er spesielt ekstremt ubehagelige og kostbare for pasienten, og korrelerer for kvinner, med høye rater av sykelighet og dødelighet.

20

[0003] De følgende dokumenter blir erkjent:

- Lowik et al (2006) J Musculoskelet Neurobnal Interact, bind 6: 357, som omhandler wnt signalisering som er involvert i den inhiberende virkningen av sclerostin på BMP-stimulert bendannelse;
- WO 2006/119107 som omhandler antistoffer mot sclerostin; dette dokumentet tilsvarer US 2007/0110747, 25 som det er referert til under.
- en Amgen pressemelding fra 19. september 2006 som omhandler presentasjonen av Denosumab og sclerostin-antistoff data ved årsmøtet for the American Society for Bone and Mineral Research; Dataene foreslår potensialet for å målrette nøkkelproteinene, RANK ligand og sclerostin, for bentapsbetingelser; og
- Li et al (2007) J Bone Mineral Research, 22, 1. supplement: S65, som omhandler behandling med et anti-sclerostin-antistoff som direkte stimulerer bendannelse på en doseavhengig måte i ovariektomiserte rotter 30 med etablert osteopeni.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

35 **[0004]** Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer et anti-sclerostin-antistoff for anvendelse i en fremgangsmåte for å inhibere benresorpsjon i et menneske, fremgangsmåten omfatter å administrere til mennesket et anti-sclerostin-antistoff i en mengde fra 1 mg/kg til 5 mg/kg, hvor anti-sclerostin-antistoffet er et antistoff eller fragment derav som: (a) viser en bindingsaffinitet for sclerostin ifølge SEKV ID Nr: 1 på mindre enn eller lik 1×10^{-9} M; og (b) 40 omfatter en CDR-H1 ifølge SEKV ID Nr: 245, en CDR-H2 ifølge SEKV ID Nr: 246, en CDR-H3 ifølge SEKV ID Nr: 247, en CDR-L1 ifølge SEKV ID Nr: 78, en CDR-L2 ifølge SEKV ID Nr: 79 og en CDR-L3 ifølge SEKV ID Nr: 80. Fremgangsmåten kan omfatte å administrere til et menneske en mengde av antistoffet som er effektiv for å redusere nivået av en markør for benresorpsjon og eventuelt øke nivået av en markør for bendannelse. I noen utførelsesformer, blir benresorpsjon inhibert og bendannelse blir øket i minst omkring 7 dager, 2 uker, 3 uker, 4 uker, 1 måned, 5 uker, 6 uker, 7 uker, 8 uker, 2 måneder, 3 måneder eller lenger. I relaterte utførelsesformer, kan oppfinnelsen bli anvendt for å øke benmineraltetthet eller behandle en ben-relatert lidelse. Oppfinnelsen kan bedre virkningene av en 45 osteoklast-relatert lidelse. Antistoffet kan være for anvendelse i en fremgangsmåte som omfatter å administrere antistoffet til et menneske, hvor antistoffet reduserer nivået av en markør for benresorpsjon sammenlignet med benmarkørnivåer uten behandling. Antistoffet kan også øke nivået av en markør for bendannelse ved minst omkring 10 % sammenlignet med benmarkørnivåer uten behandling. Antistoffet kan bli administrert via en enkelt dose eller i multiple doser. For eksempel kan sclerostininhibitoren bli administrert i et korttidssterapiregime for å,

f.eks. øke bendannelse, og/eller kan bli administrert langvarig for å forhindre tap av benmineralitet i et vedlikeholdsterapeutisk regime.

- [0005]** I et hvilket som helst av aspektene vist heri, blir nivået av én eller flere markører for benresorpsjon redusert ved minst omkring 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 % eller mer i minst 2 uker, 3 uker, 30 dager, 1 måned, 6 uker, 2 måneder eller lenger, sammenlignet med pre-behandlingsnivåer eller normale nivåer for den pasientpopulasjonen. Ved hjelp av ikke-begrensende eksempel, blir nivået av markøren for benresorpsjon ved 3 uker etter behandling redusert ved, f.eks. minst omkring 20 % sammenlignet med pre-behandlings-nivåer eller normale nivåer for den pasientpopulasjonen. I et hvilket som helst av de foregående tilfellene, blir nivået av markøren for bendannelse øket med minst omkring 10 %, omkring 20 %, omkring 30 %, omkring 40 %, omkring 50 %, omkring 60 %, omkring 70 %, omkring 80 %, omkring 90 %, omkring 100 % eller mer i minst omkring 2 uker, 3 uker, 30 dager, 1 måned, 6 uker, 2 måneder eller lenger, sammenlignet med pre-behandlings-nivåer eller normale nivåer for den pasientpopulasjonen. Ved hjelp av ikke-begrensende eksempel, blir nivået av markøren for bendannelse ved 3 uker etter behandling øket med, f.eks. minst omkring 20 % sammenlignet med pre-behandlings-nivåer eller normale nivåer for den pasientpopulasjonen. I én eksempelvis utførelsesform, er markøren for benresorpsjon serumnivå av C-telopeptid av type I kollagen (CTX). I andre eksempelvis utførelsesformer, er markøren for bendannelse ben-spesifikk alkalisk fosfatase (BSAP), osteokalsin (OstCa) og/eller N-terminal forlengelse av prokollagen type 1 (P1NP).
- [0006]** Oppfinnelsen tilveiebringer også antistoffet for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en ben-relatert lidelse, hvori fremgangsmåten omfatter å administrere til et menneske én eller flere mengder av antistoffet som er effektivt for øke benmineralitet for hele kroppen (f.eks. hode, overkropp, armer og bein) eller ved hoften (f.eks. hele hoften og/eller lårhalsen), ryggrad (f.eks. lumbal ryggrad), håndledd, finger, skinneben og/eller hælen med omkring 1 %, omkring 2 %, omkring 3 %, omkring 4 %, omkring 5 %, omkring 6 %, omkring 8 %, omkring 10 %, omkring 12 %, omkring 15 %, omkring 18 %, omkring 20 %, omkring 25 % eller 30 % eller mer. I noen utførelsesformer er benmineralitet for mennesket før behandling karakteristisk for osteoporose eller osteopeni, og én eller flere doser av antistoffet blir administrert i en mengde og for en tid som er effektiv for å forbedre benmineralitet slik at benmineralitet ikke lenger er karakteristisk for osteoporose og/eller osteopeni. For eksempel kan én eller flere doser bli administrert for en innledende tidsperiode for å øke benmineralitet til innen 2,5, eller ett, standardavvik fra tettheten som er normal for en ung voksen (dvs. en T-score $\geq -2,5$ eller en T-score ≥ -1 , som definert under). I eksempelvis utførelsesformer, er den innledende tidsperioden omkring 3 måneder eller mindre, 6 måneder eller mindre, 9 måneder eller mindre, 1 år eller mindre, 18 måneder eller mindre, eller lenger. Fremgangsmåten kan videre omfatte påfølgende administrering av én eller flere mengder av en sclerostininhibitor som er effektiv for å opprettholde benmineralitet, eventuelt for en vedlikeholdstidsperiode på minst omkring 6 måneder, 1 år, 2 år eller lenger (f.eks. over levetiden til subjektet).
- [0007]** Oppfinnelsen tilveiebringer videre antistoffet for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en ben-relatert lidelse i et menneske ved å administrere én eller flere doser mellom 1 mg/kg til 5 mg/kg, for eksempel på omkring 1 mg/kg, eller omkring 2 mg/kg, eller omkring 3 mg/kg. I noen utførelsesformer kan doser bli administrert ved et intervall på omkring én gang hver 2. uke eller lenger, én gang hver måned eller lenger, eller én gang hver 2. måned eller lenger, eller én gang hver 3. måned eller lenger, eller én gang hver 4. måned eller lenger, eller én gang hver 5. måned eller lenger, eller én gang hver 6. måned eller lenger, eller én gang hver 9. måned eller lenger, eller én gang hvert år eller lenger. Antistoffet kan bli anvendt i fremstillingen av et medikament for administrasjon ved anvendelse av et hvilket som helst av doserings- og tidsstyringsregimene beskrevet heri. Eventuelt blir anti-sclerostin-antistoffet presentert i en beholder, så som en enkeltdose- eller multidoser-vial, som inneholder en dose av antistoffet for administrasjon (f.eks. omkring 70 til omkring 450 mg sclerostininhibitor). I én eksempelvis utførelsesform, kan en vial inneholde omkring 70 mg eller 75 mg av anti-sclerostin-antistoffet, og ville være egnet for å administrere en enkeltdose på omkring 1 mg/kg. I andre utførelsesformer, kan en vial inneholde omkring 140 mg eller 150 mg; eller omkring 210 mg eller 220 mg eller 250 mg; eller omkring 280 mg eller 290 mg eller 300 mg;

eller omkring 350 mg eller 360 mg; eller omkring 420 mg eller 430 mg eller 440 mg eller 450 mg av anti-sclerostin-antistoffet.

[0008] I tillegg, kan oppfinnelsen bli anvendt i behandling av en ben-relatert lidelse i et menneske som lider av eller har risiko for hypokalsemi eller hyperkalsemi, et menneske hvor behandling med et paratyroidhormon eller analog derav er kontraindikert, eller et menneske hvor behandling med et bisfosfonat er kontraindikert. Oppfinnelsen kan omfatte å administrere til mennesket en mengde av antistoffet effektiv til å øke nivået av en markør for bendannelse og/eller redusere nivået av en markør for benresorpsjon, uten å resultere i hypokalsemi eller hyperkalsemi (f.eks. klinisk-signifikant hypokalsemi eller hyperkalsemi).

[0009] Det blir også referert til en fremgangsmåte for å overvåke anti-sclerostin-terapi, dvs. den fysiologiske responsen til en sclerostininhibitor. Fremgangsmåten omfatter trinnene med å administrere én eller flere doser av en sclerostininhibitor, og detektere nivået av én eller flere markører for benresorpsjon, hvori en reduksjon på minst omkring 5 %, omkring 10 %, omkring 15 %, omkring 20 %, omkring 30 %, omkring 40 %, omkring 50 % eller mer i nivået av en markør for benresorpsjon, sammenlignet med pre-behandlings-nivåer eller normale nivåer for den pasientpopulasjonen, er indikerende for effektiv behandling. Fremgangsmåten omfatter eventuelt videre trinnet med å detektere nivået av én eller flere markører for bendannelse, hvori en økning på minst omkring 10 %, omkring 20 %, omkring 30 %, omkring 40 %, omkring 50 %, omkring 60 %, omkring 70 %, omkring 80 %, omkring 90 % eller omkring 100 % i nivået av en markør for bendannelse, sammenlignet med pre-behandlings-nivåer eller normale nivåer for den pasientpopulasjonen, er indikerende for effektiv behandling. I visse tilfeller er økningen i bendannelsesmarkørnivåer omkring 20 %. Fremgangsmåten kan videre omfatte trinnet med å regulere dosen av en sclerostininhibitor til en forskjellig mengde, f.eks. høyere hvis endringen i benresorpsjon og/eller bendannelse er mindre enn ønsket, eller lavere hvis endringen i benresorpsjon og/eller bendannelse er mer enn ønsket.

[0010] I et forskjellig aspekt, kan antistoffet redusere nivået av en markør for benresorpsjon ved minst omkring 5 %, omkring 10 %, omkring 15 %, omkring 20 %, omkring 30 %, omkring 40 %, omkring 50 % eller mer og øke nivået av en markør for bendannelse ved minst omkring 10 %, omkring 20 %, omkring 30 %, omkring 40 %, omkring 50 %, omkring 60 %, omkring 70 %, omkring 80 %, omkring 90 %, omkring 100 %, eller mer, i minst omkring 1 uke, omkring 2 uker, omkring 1 måned, omkring 6 uker, omkring 2 måneder, omkring 10 uker eller omkring 3 måneder. Også referert til er en fremgangsmåte for å velge slike sclerostininhibitorer ved å administrere en kandidat sclerostininhibitor til et dyr og velge en kandidat sclerostininhibitor som endrer nivået av en markør for benresorpsjon og/eller dannelse til den ønskede utstrekning.

[0011] Også referert til er de sclerostinbindende midlene vist i U.S. Patentpublikasjon nr. 20070110747, f.eks. i en hvilken som helst av fremgangsmåtene vist heri eller for fremstilling av medikamenter for administrasjon i henhold til en hvilken som helst av fremgangsmåtene vist heri. I denne sammenhengen, inkluderer oppfinnelsen antistoffet for anvendelse i en fremgangsmåte for å inhibere benresorpsjon i en mengde fra 1 mg/kg til 5 mg/kg, hvori mengden er effektiv for å redusere serumnivå av C-telopeptid av type I kollagen (CTX) med minst 20 %, sammenlignet med pre-behandling eller normale nivåer, ved 3 uker etter at behandling begynner. Oppfinnelsen inkluderer også antistoffet for anvendelse i en fremgangsmåte for å øke benmineralitet i en mengde fra 1 mg/kg til 5 mg/kg, hvori mengden er effektiv for å (a) redusere serumnivå av CTX med minst 20 % sammenlignet med pre-behandling eller normale nivåer, ved 3 uker etter at behandling begynner, og (b) øke serumnivå av en bendannelsesmarkør valgt fra gruppen bestående av serumnivå av ben-spesifikk alkalisk fosfatase (BSAP), serumnivå av amino-terminal forlengelse av peptid av prokollagen type 1 (PINP) og serumnivå av osteokalsin (OstCa), med minst 20 %, sammenlignet med pre-behandling eller normale nivåer, ved 3 uker etter at behandling begynner.

[0012] Oppfinnelsen inkluderer videre antistoffet for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en ben-relatert lidelse i en mengde fra 1 mg/kg til 5 mg/kg for en første tidsperiode, hvori mengden er effektiv til å øke benmineralitet ved hoften, ryggraden, håndleddet, fingrene, skinnebenet og/eller hælen med minst omkring 3

%, fulgt av en mengde på fra 1 mg/kg til 5 mg/kg i en andre tidsperiode effektiv til å opprettholde benmineralitet. Antistoffet for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle en ben-relatert lidelse i et menneske som lider av eller har risiko for hypokalsemi eller hyperkalsemi i en mengde fra 1 mg/kg til 5 mg/kg, er også tenkt, så vel som antistoffet for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle en ben-relatert lidelse i (a) et menneske hvor behandling med et paratyroidhormon eller analog derav er kontraindikert eller (b) et menneske hvor behandling med bisfosfonat er kontraindikert, hvor antistoffet blir administrert i en mengde av fra 1 mg/kg til 5 mg/kg.

[0013] Det er også referert til beholdere som omfatter anti-sclerostin-antistoff eller fragment derav. I ett tilfelle, omfatter beholderen anti-sclerostin-antistoff eller fragment derav og instruksjoner for å administrere antistoffet eller fragmentet derav i en mengde effektiv til å (a) redusere serumnivå av C-telopeptid av type I kollagen (CTX) med minst 20 %, sammenlignet med pre-behandling eller normale nivåer, ved 3 uker etter at behandling begynner, og (b) øke serumnivå ben-spesifikk alkalisk fosfatase (BSAP), serumnivå av amino-terminal forlengelse av peptid av prokollagen type 1 (PINP), eller serumnivå av osteokalsin (OstCa) med minst 20 %, sammenlignet med pre-behandling eller normale nivåer, ved 3 uker etter at behandling begynner. Alternativt eller i tillegg, omfatter beholderen en mengde av anti-sclerostin-antistoff fra omkring 70 mg til omkring 450 mg. Også referert til er en beholder som omfatter anti-sclerostin-antistoff eller fragment derav og instruksjoner for å administrere antistoffet eller fragmentet derav for behandling av en ben-relatert lidelse i en mengde fra 1 mg/kg til 5 mg/kg hver andre eller fjerde uke. Det er også referert til en beholder som omfatter anti-sclerostin-antistoff eller fragment derav og instruksjoner for å administrere antistoffet eller fragmentet derav for behandling av en ben-relatert lidelse i en mengde fra 1 mg/kg til 5 mg/kg i en periode på omkring 3 måneder.

KORT BESKRIVELSE AV FIGURENE

[0014] Figur 1 er en graf av prosentvis endring av N-terminal forlengelse av prokollagen type 1 (PINP) nivåer sammenlignet med grunnlinje og placebo PINP nivåer versus tid (dag) etter-administrasjon av ulike enkeltdoser av et sclerostin-bindende middel i friske, postmenopausale kvinner.

[0015] Figur 2 er en graf av prosentvis endring av ben-spesifikk alkalisk fosfatase (BSAP) nivåer sammenlignet med grunnlinje og placebo BSAP nivåer versus tid (dag) etter-administrasjon av ulike enkeltdoser av et sclerostin-bindende middel i friske, postmenopausale kvinner.

[0016] Figur 3 er en graf av prosentvis endring av osteokalsinnivåer sammenlignet med grunnlinje og placebo osteokalsinnivåer versus tid (dag) etter-administrasjon av ulike enkeltdoser av et sclerostin-bindende middel i friske, postmenopausale kvinner.

[0017] Figur 4 er en graf av prosentvis endring av serum C-terminal telopeptid av type 1 kollagen (CTX) nivåer sammenlignet med grunnlinje og placebo serum CTX nivåer versus tid (dag) etter-administrasjon av ulike enkeltdoser av et sclerostin-bindende middel i friske, postmenopausale kvinner.

[0018] Figur 5 er grafer av prosentvis endring av osteokalsin, BSAP, PINP og CTX nivåer sammenlignet med grunnlinje og placebo nivåer versus tid (dag) etter-administrasjon av en enkeltdose på 5 mg/kg eller 10 mg/kg av sclerostin-bindende middel i friske, postmenopausale kvinner.

[0019] Figur 6 er en graf av prosentvis endring av serum kalsiumnivåer sammenlignet med grunnlinje og placebo serum kalsiumnivåer versus tid (dag) etter-administrasjon av ulike enkeltdoser av et sclerostin-bindende middel i friske, postmenopausale kvinner.

[0020] Figur 7 er grafer av prosentvis endring av benmineralitet sammenlignet med grunnlinje og placebo versus tid (dag) etter-administrasjon av ulike enkeltdoser av sclerostin-bindende middel i friske, postmenopausale kvinner.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

[0021] Oppfinnelsen er grunnet, i det minste delvis, på det overraskende funnet at blokkering eller inhibering av den biologiske aktiviteten av humant sclerostin utløser flere fysiologiske responser knyttet til øket

benmineraltetthet (BMD), inkludert signifikant inhibering av benresorpsjon. De fleste nåværende tilgjengelige terapier inhiberer bare benresorpsjon uten å øke bendannelse. Noen nåværende tilgjengelige terapier for lidelser assosiert med redusert BMD øker bare bendannelse uten å signifikant redusere benresorpsjon. For eksempel, når bendannelse blir utløst ved noen nåværende legemidler, kan benresorpsjon også øke (om enn potensielt ved en lavere rate enn før terapi). I motsetning, vil midler som forstyrrer sclerostinaktivitet både forbedre bendannelse og redusere benresorpsjon. Med andre ord, vil sclerostininhibitorer "løsrive" bendannelse og benresorpsjon for å bygge ben mer effektivt. Materialene og fremgangsmåtene ifølge oppfinnelsen er overlegne eksisterende terapier som har begrenset terapeutisk virksomhet og som er ledsaget ved potensielt alvorlige ugunstige bivirkninger.

[0022] I denne sammenhengen, sørger oppfinnelsen for å inhibere benresorpsjon, f.eks. benresorpsjon mediert ved osteoklaster, benceller som løser opp benmineralmatrikser. Oppfinnelsen sørger videre for å forbedre virkningene av en osteoklast-relatert lidelse, dvs. en lidelse forårsaket ved abnormalt øket osteoklastaktivitet som, i noen utførelsesformer, tilkjennegir seg som abnormalt høy benresorpsjon. Spesielt tilveiebringer oppfinnelsen et anti-sclerostin-antistoff for anvendelse i en fremgangsmåte for å inhibere benresorpsjon i et menneske, fremgangsmåten omfatter å administrere til mennesket et anti-sclerostin-antistoff i en mengde fra 1 mg/kg til 5 mg/kg, hvor anti-sclerostin-antistoffet er et antistoff eller fragment derav som: (a) viser en bindingsaffinitet for sclerostin ifølge SEKV ID Nr: 1 på mindre enn eller lik 1×10^{-9} M; og (b) omfatter en CDR-H1 ifølge SEKV ID Nr: 245, en CDR-H2 ifølge SEKV ID Nr: 246, en CDR-H3 ifølge SEKV ID Nr: 247, en CDR-L1 ifølge SEKV ID Nr: 78, en CDR-L2 ifølge SEKV ID Nr: 79 og en CDR-L3 ifølge SEKV ID Nr: 80.

[0023] Aktivitet av en sclerostininhibitor, f.eks. et sclerostin-bindende middel, (videre beskrevet under) kan bli målt på en rekke måter. Sclerostin-bindende middel-medierte økninger i benmineralinnhold eller bentetthet kan bli målt ved anvendelse av enkelt- og dobbel-energi røntgenabsorptometri, ultralyd, computertomografi, radiografi og magnetisk resonans avbildning. Mengden benmasse kan også bli beregnet fra kroppsvekter eller ved anvendelse av andre fremgangsmåter (se Guinness-Hey, Metab. Bone Dis. Relat. Res., 5:177-181 (1984)). Dyr og spesielle dyremodeller blir anvendt innen faget for å teste virkningen av de farmasøytiske sammensetningene og fremgangsmåtene på, for eksempel, parametere for bentap, benresorpsjon, bendannelse, benstyrke eller benmineralisering som etteraper tilstander ved human sykdom så som osteoporose og osteopeni. Eksempler på slike modeller inkluderer ovariektomisert rotte-modellen (Kalu, Bone and Mineral, 15:175-192 (1991); Frost og Jee, Bone and Mineral, 18:227-236 (1992); og Jee og Yao, J. Musculoskel. Neuron. Interact., 1:193-207 (2001)). Fremgangsmåtene for å måle sclerostin-bindende middel aktivitet beskrevet heri kan også bli anvendt for å bestemme virksamheten av andre sclerostininhibitorer.

[0024] I mennesker kan benmineraltetthet bli bestemt klinisk ved anvendelse av dobbel røntgenabsorptiometri (DXA) av, for eksempel, hoften og ryggraden. Andre teknikker inkluderer kvantitativ computertomografi (QCT), ultrasonografi, enkelt-energi røntgenabsorptiometri (SXA) og radiografisk absorptiometri. Vanlige sentrale skjelettsteder for måling inkluderer ryggraden og hoften; perifere steder inkluderer underarmen, fingeren, håndleddet og hælen. Unntatt for ultrasonografi, anfører the American Medical Association at BMD teknikker typisk involverer anvendelsen av røntgenstråler og er basert på prinsippet at damping av strålingen avhenger av tykkelse og sammensetning av vevene i strålingsveien. Alle teknikker involverer sammenligningen av resultater til en normgivende database.

[0025] Alternativt kan en fysiologisk respons for ett eller flere sclerostin-bindende midler bli målt ved å overvåke benmarkørnivåer. Benmarkører er produkter dannet i løpet av benremodelleringsprosessen og blir frigitt ved ben, osteoblaster og/eller osteoklaster. Svingninger i benresorpsjon og/eller bendannelse "markør" nivåer innebærer endringer i ben-remodellering/modellering. The Internasjonale Osteoporosis Foundation (IOF) anbefaler

anvendelse av benmarkører for å overvåke bentetthetsterapier (se, f.eks. Delmas et al., Osteoporos Int., Suppl. 6:S2-17 (2000), inkorporert heri ved referanse). Markører indikerende for benresorpsjon (eller osteoklastaktivitet) inkluderer, for eksempel, C-telopeptid (f.eks. C-terminal telopeptid av type 1 kollagen (CTX) eller serum kryssbundet C-telopeptid), N-telopeptid (N-terminalt telopeptid av type 1 kollagen (NTX)), deoksyipyridinolin (DPD), pyridinolin, urin-hydrokspyrolin, galaktosyl hydroksylysin og tartrat-resistent syre fosfatase (f.eks. serum tartrat-resistent syre fosfatase isoform 5b). Bendannelse/mineraliserings-markører inkluderer, men er ikke begrenset til, ben-spesifikk alkalisk fosfatase (BSAP), peptider frigitt fra N- og C-terminal forlengelse av type I prokollagen (P1NP, PICP), og osteokalsin (OstCa). Flere kits er kommersielt-tilgjengelige for å detektere og kvantifisere markører i kliniske prøver, så som urin og blod.

[0026] Etter administrasjon, vil anti-sclerostin-antistoffet foretrukket redusere nivået av én eller flere markører for benresorpsjon, så som serumnivået av C-telopeptid av type I kollagen (CTX). Det er også referert til en fremgangsmåte for å overvåke anti-sclerostin terapi, dvs. den fysiologiske responsen til et sclerostin-bindende middel eller annen sclerostininhibitor. Fremgangsmåten omfatter å administrere et sclerostin-bindende middel, så måle nivået av én eller flere markører for benresorpsjon. I tillegg, kan fremgangsmåten omfatte å måle nivået av én eller flere markører for bendannelse før administrasjon av et sclerostin-bindende middel. Nivået av benresorpsjonsmarkør i løpet av og/eller etter behandling med det sclerostin-bindende midlet kan bli sammenlignet med et pre-behandlings-nivå, eller kan alternativt bli sammenlignet med et standardområde typisk for den pasientpopulasjonen. En fagperson kan lett bestemme et egnet standardområde ved å teste et representativt antall pasienter av samme alder, kjønn, sykdomsnivå og/eller andre karakteristikk av pasientpopulasjonen. Nivået av benresorpsjonsmarkør kan bli redusert ved minst omkring 5 % (f.eks. omkring 10 %, omkring 20 % eller omkring 30 %) ved en enkeltdose av sclerostin-bindende middel. I noen tilfeller, reduserer dosen av sclerostin-bindende middel nivået av benresorpsjonsmarkør minst omkring 40 % (f.eks. omkring 50 %, omkring 60 % eller omkring 70 %) sammenlignet med nivået av benresorpsjonsmarkøren før administrering av det sclerostin-bindende midlet. I tillegg kan benresorpsjonsmarkørnivået bli redusert i minst omkring 3 dager (f.eks. omkring 7 dager, omkring 2 uker, omkring 3 uker, omkring 1 måned, omkring 5 uker, omkring 6 uker, omkring 7 uker, omkring 2 måneder, omkring 9 uker, omkring 10 uker, omkring 11 uker eller omkring 3 måneder) etter administrasjon av en enkeltdose av det sclerostin-bindende midlet.

[0027] I tillegg til å øke nivået av benresorpsjonsmarkører, kan mengden anti-sclerostin-antistoff administrert til en pasient også øke nivået av én eller flere markører for bendannelse, så som serumnivået av BSAP, serumnivået av P1NP og/eller serumnivået av OstCa. En enkeltdose av antistoff kan øke nivået av en bendannelsesmarkør med, for eksempel, minst omkring 5 % (f.eks. omkring 10 %, omkring 20 % eller omkring 30 %). I noen utførelsesformer, forhøyer dosen av antistoff nivået av en bendannelsesmarkør minst omkring 40 % (f.eks. omkring 50 %, omkring 60 % eller omkring 70 %). I andre utførelsesformer, øker dosen av antistoff nivået av én eller flere bendannelsesmarkører med minst omkring 75 % (f.eks. omkring 80 %, omkring 90 %, omkring 100 % eller omkring 110 %). I enda andre utførelsesformer, øker dosen av antistoff nivået av en bendannelsesmarkør med minst omkring 120 % (f.eks. omkring 130 %, omkring 140 %, omkring 150 %, omkring 160 % eller omkring 170 %). I alternative utførelsesformer, øker antistoffet nivået av bendannelsesmarkør med minst omkring 180 % (f.eks. omkring 190 % eller omkring 200 %). Bendannelsesmarkørnivåer forblir ideelt forhøyet (sammenlignet med bendannelsesmarkørnivåer pre-behandling eller med et standardområde typisk for den pasientpopulasjonen) i minst omkring 3 dager (f.eks. omkring 7 dager, omkring 2 uker, omkring 3 uker, omkring 1 måned, omkring 5 uker, omkring 6 uker, omkring 7 uker, omkring 2 måneder, omkring 9 uker, omkring 10 uker, omkring 11 uker eller omkring 3 måneder) etter administrasjon av en enkeltdose av antistoffet.

[0028] Oppfinnelsen kan øke benmineraltetthet (BMD), ved å administrere en mengde av anti-sclerostin-antistoffet som (a) reduserer nivået av en markør for benresorpsjon og (b) øker nivået av en markør for bendannelse for et menneske. BMD korrelerer generelt med skjelettskjørhet og osteoporose. Typisk kan BMD bli målt "helkropp" (f.eks. hode, overkropp, armer og bein) eller ved hoften (f.eks. hele hoften og/eller lårhals), ryggrad (f.eks. lumbal ryggrad), håndledd, finger, skinneben og/eller hæl. I osteoporosediagnose, blir en pasients

BMD sammenlignet med topp-tettheten til 30-år gamle friske voksne (dvs. en "ung voksen"), og skaper den såkalte "T-score." En pasients BMD kan også bli sammenlignet med en "alders-tilpasset" bentetthet (se, f.eks. Verdens Helseorganisasjons vitenskapelige gruppe for forhindringen og håndteringen av osteoporose, "Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group." WHO teknisk rapport serie; 921, Geneve, Sveits (2000)). Forskjellen mellom en pasients BMD og den for en frisk, ung voksen blir konvensjonelt referert til uttrykt ved multiplikasjon av et "standardavvik," som typisk er lik omkring 10 % til omkring 12 % reduksjon i bentetthet. Verdens Helseorganisasjon foreslo fire diagnostiske kategorier basert på BMD T-scores. En BMD-verdi innen 1 standardavvik fra ung voksen referansemiddelverdien (T-score ≥ -1) er "normal." Lav benmasse (osteopeni) er indikert ved en BMD verdi mer enn 1 standardavvik under ung voksen middelverdien, men mindre enn 2 standardavvik (T-score < -1 og $> -2,5$). En T-score på mer enn 2,5 standardavvik under normen støtter en diagnose av osteoporose. Hvis en pasient i tillegg lider av ett eller flere skjørhetsbrudd, kvalifiserer pasienten til å ha alvorlig osteoporose.

[0029] Anti-sclerostin-antistoffet kan bli administrert til en pasient for å forbedre benmineralitet uavhengig av pasientens T-score. Antistoffet kan bli administrert ved en dose og i en tidsperiode som er effektiv for å øke BMD i pasienten med minst omkring 1 % (omkring 2 %, omkring 3 %, omkring 4 %, omkring 5 % eller omkring 6 %). I noen utførelsesformer, blir BMD øket med minst omkring 8 % (f.eks. minst omkring 10 %, omkring 12 %, omkring 15 % eller omkring 18 %). I andre utførelsesformer, blir BMD øket ved antistoffet minst omkring 20 % (f.eks. minst omkring 22 %, omkring 25 % eller omkring 28 %) ved hoften, ryggrad, håndledd, finger, skinneben og/eller hæl. I enda andre utførelsesformer, blir BMD øket minst omkring 30 % (f.eks. minst omkring 32 %, omkring 35 %, omkring 38 % eller omkring 40 %). Med andre ord, kan BMD bli øket til området fra omkring 1 til omkring 2,5 standardavvik (foretrukket et område på omkring 0 til omkring 1 standardavvik) under den normale BMD for en frisk ung voksen.

[0030] Endringer i benremodellering kan føre til svingninger i mineralkonsentrasjoner gjennom hele kroppen. Ben er én av de viktigste regulerende av kalsiumnivåer i blodstrømmen. Osteoklast-mediert benresorpsjon frigir lagret kalsium til den systemiske sirkulasjonen, mens osteoblast-mediert bendannelse fjerner kalsium fra sirkulasjon for å inkorporere det i benvev. I normal benremodellering, sirkulerer disse prosessene for å opprettholde friske, sterke ben og opprettholde fri kalsiumnivåer ved omkring 8,5 mg/dL til omkring 10,5 mg/dL (f.eks. omkring 2,2 mmol/L til omkring 2,6 mmol/L). Benlidelser, andre sykdommer, og til og med visse terapier kan forstyrre systemiske kalsiumnivåer med skjebnesvangre konsekvenser. Hyperkalsemi er assosiert med høye nivåer av kalsium i blodet (f.eks. mer enn 12 mg/dL eller 3 mmol/L). Ekstraordinært høye kalsiumnivåer fører til, for eksempel, utmattelse, forvirring, forstoppelse, redusert appetitt, hyppig urinering, hjerteproblemer og bensmerte. Hypokalsemi er en elektrolyttubalanse indikert ved et abnormt lavt nivå av kalsium i blodet (f.eks. mindre enn omkring 9 mg/dL eller 2,2 mmol/L). Kalsiumnivåer på $< 7,5$ mg/dL ($< 1,87$ mmol/L) eller mindre blir vurdert som alvorlig hypokalsemi og kan være ledsaget av kliniske symptomer.

[0031] Vanlige symptomer på hypokalsemi inkluderer nerve- og muskelspasmer og kramper, nummenhet, kribling i ekstremitetene, forvirring og hjerteuregelmessigheter. Ekstreme variasjoner i systemkalsium kan føre til koma og død.

[0032] Flere plager og farmasøytiske terapier endrer system-kalsiumnivåer. Hyperkalsemi og hypokalsemi kan resultere fra, for eksempel, kronisk nyresykdom, nyresvikt, primær eller sekundær hyperparatyroidisme, pseudohyperparatyroidisme, hypoparatyroidisme, pseudohypoparatyroidisme, magnesiumutarming, alkoholisme, bisfosfonatterapi, alvorlig hypermagnesemi, vitamin D mangel, hyperfosfatemi, akutt pankreatitt, "hungry bone" syndrom, chelatering, osteoblastiske metastaser, sepsis, kirurgi, kjemoterapi, neoplasisyndrom, familiær hypokalsiurisk hyperkalsemi, sarkoidose, tuberkulose, berylliose, histoplasmose, candidiasis, koksidioidomykose, histiocytose X, Hodgkins eller ikke-Hodgkins lymfom, Crohns sykdom, Wegeners granulomatose, leukemi, pneumoni, silikon-induserte granulomer, immobilisering eller legemiddelterapi, så som administrasjon av tiaziddiuretika, litium, østrogener, fluorider, glukose og insulin. I tillegg er serum-kalsiumsvingninger en bivirkning

av mange eksisterende ben-relaterte terapier, så som bisfosfonat- og paratyroidhormonterapi. På grunn av de potensielt livstruende konsekvensene av kalsiumubalanse, kan pasienter utsatt for hypokalsemi eller hyperkalsemi måtte gi avkall på visse terapi alternativer.

- 5 **[0033]** Påfallende har anti-sclerostin-antistoffer blitt vist å fremme bendannelse og inhiberer (eller bremser) benresorpsjon med minimalsvingninger i systemiske kalsiumnivåer (f.eks. fluktuerer kalsiumnivåer 10 % eller mindre fra grunnlinje serum kalsiumnivåer). Følgelig er materialene ifølge oppfinnelsen spesielt fordelaktige i behandling av pasienter som er utsatt eller følsomme for ustabile kalsiumnivåer. Mengden antistoff administrert til et menneske i sammenhengen ifølge dette aspektet av oppfinnelsen er en mengde som ikke resulterer i
- 10 hypokalsemi eller hyperkalsemi (f.eks. klinisk-signifikant hypokalsemi eller hyperkalsemi). I tillegg tilveiebringer oppfinnelsen antistoffet for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle en ben-relatert lidelse i et menneske som lider av eller har risiko for hypokalsemi eller hyperkalsemi eller et menneske hvor behandling med bisfosfonat, et paratyroidhormon eller paratyroidhormonanalogue er kontraindikert. Fremgangsmåten omfatter å administrere til mennesket en mengde av et sclerostin-bindende middel effektivt til å øke nivået av en markør for
- 15 bendannelse, så som serumnivåer av BSAP, P1NP og/eller OstCa og/eller redusere nivået av en markør for benresorpsjon, så som CTX.

- [0034]** Oppfinnelsen er nyttig for behandling eller forhindring av ben-relaterte lidelser, så som ben-relaterte lidelser assosiert med abnormal osteoblast- eller osteoklastaktivitet. Faktisk kan anti-sclerostin-antistoffet bli
- 20 administrert til et menneske som lider av en benrelatert lidelse valgt fra gruppen bestående av akondroplasi, cleidocranial dysostose, enkondromatose, fibrøs dysplasi, Gauchers sykdom, hypofosfatemisk rakitt, Marfans syndrom, multiple arvelige eksotoser, nevrofibromatose, osteogenesis imperfecta, osteopetrose, osteopoikilose, sklerotiske lesjoner, pseudoartrose, pyogen osteomyelitt, periodontal sykdom, anti-epileptisk legemiddel induisert bentap, primær og sekundær hyperparatyroidisme, familiære hyperparatyroidismesyndromer, vektløshetsindusert bentap, osteoporose hos menn, postmenopausal bentap, osteoartritt, renal osteodystrofi, infiltrative lidelser av ben, oralt bentap, osteonekrose i kjeven, juvenil Pagets sykdom, meloreostose, metabolske bensykdommer, mastocytose, sigdcelleanemi/sykdom, organtransplantat relatert bentap, nyretransplantat relatert bentap, systemisk lupus erythematosus, ankyloserende spondylitt, epilepsi, juvenile artritt, talassemi,
- 25 mukopolysakkaridoser, Fabry sykdom, Turner syndrom, Downs syndrom, Klinefelter syndrom, lepra, Perthes sykdom, adolescent idiopatisk skoliose, infantil begynnende multisystem inflammatorisk sykdom, Winchester syndrom, Menkes sykdom, Wilsons sykdom, iskemisk bensykdom (slik som Legg-Calve-Perthes sykdom og regional migratorisk osteoporose), anemiske tilstander, tilstander forårsaket av steroider, glukokortikoid-indusert bentap, heparin-indusert bentap, benmargslidelser, skjørbuk, feilernæring, kalsiummangel, osteoporose, osteopeni, alkoholisme, kronisk leversykdom, postmenopausal tilstand, kronisk inflammatoriske tilstander, reumatoid artritt,
- 30 inflammatorisk tarmsykdom, ulcerøs kolitt, inflammatorisk kolitt, Crohns sykdom, oligomenoré, amenoré, graviditet, diabetes mellitus, hypertyroidisme, tyroide lidelser, paratyroide lidelser, Cushings sykdom, akromegali, hypogonadisme, immobilitet eller inaktivitet, refleks sympatetisk dystrofi syndrom, regional osteoporose, osteomalasi, bentap assosiert med ledderstøtning, HIV assosiert bentap, bentap assosiert med tap av veksthormon, bentap assosiert med cystisk fibrose, kjemoterapi-assosiert bentap, tumor-indusert bentap, kreft-relatert bentap, hormonablativ bentap, multipelt myelom, legemiddel-indusert bentap, anorexia nervosa, sykdomsassosiert ansiktsbentap, sykdomsassosiert kranialt bentap, sykdomsassosiert bentap i kjeven, sykdomsassosiert bentap for hodeskallen, bentap assosiert med aldring, ansiktsbentap assosiert med aldring, kranialt bentap assosiert med aldring, kjevebentap assosiert med aldring, hodeskallebentap assosiert med aldring, og bentap assosiert med romferd.
- 35
- 40
- 45

- [0035]** Oppfinnelsen trenger ikke helbrede pasienten for lidelsen eller fullstendig beskytte mot begynnelsen av en ben-relatert lidelse for å oppnå en fordelaktig biologisk respons. Oppfinnelsen kan bli anvendt profylaktisk, som betyr å beskytte, helt eller delvis, mot en ben-relatert lidelse eller symptom derav. Oppfinnelsen kan også bli anvendt terapeutisk for å bedre, helt eller delvis, en ben-relatert lidelse eller symptom derav, eller for å beskytte,
- 50 helt eller delvis, mot videre progresjon av en ben-relatert lidelse eller symptom derav. Faktisk, er materialene

ifølge oppfinnelsen spesielt nyttige for å øke benmineraltetthet og opprettholde den økede BMD over en tidsperiode. I denne sammenhengen, tilveiebringer oppfinnelsen anti-sclerostin-antistoffet for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle en ben-relatert lidelse, denne fremgangsmåten omfatter å (a) administrere én eller flere mengder av antistoffet effektivt for å øke BMD målt for hele kroppen (f.eks. hode, overkropp, armer og bein) eller ved hoften (f.eks. hele hoften og/eller lårhals), ryggrad (f.eks. lumbal ryggrad), håndledd, finger, skinneben og/eller hæl med omkring 1 %, omkring 2 %, omkring 3 %, omkring 6 %, omkring 8 %, omkring 10 %, omkring 12 %, omkring 15 %, omkring 18 %, omkring 20 %, omkring 25 % eller 30 % eller mer, hvor fra 1 mg/kg til 5 mg/kg av antistoffet blir administrert. Én eller flere administrasjoner av en farmasøytisk sammensetning som omfatter antistoffet kan bli utført over en terapeutisk periode på, for eksempel, omkring 1 måned til omkring 12 måneder (f.eks. omkring 2 måneder, omkring 3 måneder, omkring 4 måneder, omkring 5 måneder, omkring 6 måneder, omkring 7 måneder, omkring 8 måneder, omkring 9 måneder, omkring 10 måneder eller omkring 11 måneder). Fremgangsmåten inkluderer videre å (b) påfølgende administrere én eller flere mengder av antistoffet effektivt for å opprettholde benmineraltetthet. Ved "opprettholde benmineraltetthet" blir det ment at den økede BMD som resulterer fra trinn (a) ikke faller mer enn omkring 1 % til omkring 5 % over forløpet av trinn (b) (f.eks. omkring 6 måneder, omkring 9 måneder omkring 1 år, omkring 18 måneder, omkring 2 år, eller over forløpet av pasientens liv). Det vil erkjennes at en pasient kan kreve alternerende behandlingsfaser for å øke bentetthet og opprettholde bentetthet.

[0036] Anti-sclerostin-antistoffet blir foretrukket administrert til en pasient i en fysiologisk-akseptabel (f.eks. farmasøytisk) sammensetning, som kan inkludere bærere, eksipienser eller fortynningsmidler. Det vil erkjennes at anti-sclerostin-antistoffene beskrevet heri kan bli anvendt i fremstillingen av et medikament for administrasjon ved anvendelse av et hvilket som helst av doserings- og tidsstyringsregimene vist heri. Farmasøytiske sammensetninger og fremgangsmåter for behandling er vist i U.S. Patentpublikasjon nr. 20050106683. "Fysiologisk-akseptabel" refererer til molekylære entiteter og sammensetninger som ikke produserer en allergisk eller lignende uheldig reaksjon når administrert til et menneske. I tillegg kan sammensetningen administrert til et subjekt inneholde mer enn én sclerostininhibitor (f.eks. et anti-sclerostin-antistoff og en syntetisk kjemisk sclerostininhibitor) eller et anti-sclerostin-antistoff i kombinasjon med ett eller flere terapeutika som har forskjellige virkningsmekanismer.

[0037] Utviklingen av egnede doserings- og behandlingsregimer for anvendelse av de spesielle sammensetningene beskrevet heri i en rekke behandlingsregimer, inkludert f.eks. subkutan, oral, parenteral, intravenøs, intranasal og intramuskulær administrasjon og formulering, er velkjent innen faget og diskutert i U.S. Patentpublikasjon nr. 20070110747. For eksempel vil det i visse omstendigheter, være ønskelig å levere en farmasøytisk sammensetning som omfatter anti-sclerostin-antistoff subkutan, parenteralt, intravenøst, intramuskulært, eller til og med intraperitonealt. Slike tilnærmelser er velkjent for den erfarne fagpersonen, noen av disse er videre beskrevet, for eksempel, i U.S. patenter nr. 5,543,158; 5,641,515; og 5,399,363. Illustrerende farmasøytiske former egnet for injiserbar anvendelse inkluderer sterile vandige løsninger eller dispersjoner og sterile pulvere for den ekstempererte fremstillingen av sterile injiserbare løsninger eller dispersjoner (se for eksempel, U.S. Patent Nr. 5,466,468). I alle tilfeller må formen være steril og må være fluid i den grad at det eksisterer enkel sprøytebarhet.

[0038] I én utførelsesform, for parenteral administrasjon i en vandig løsning, skulle løsningen være passende bufret hvis nødvendig og det flytende fortynningsmidlet først gjort isotonisk med tilstrekkelig saltløsning eller glukose. Disse spesielle vandige løsningene er særlig egnet for intravenøs, intramuskulær, subkutan og intraperitoneal administrasjon. For eksempel, kan én dose bli oppløst i 1 ml isotonisk NaCl løsning og enten tilsatt til 1000 ml av hypodermoklysefluid eller injisert ved det foreslåtte stedet for infusjon (se, for eksempel, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15. utg. Mack Pub. Co., Easton, PA, side 1035-1038 og 1570-1580). Noe variasjon i dosering og frekvens for administrasjon kan forekomme avhengig av tilstanden til subjektet som blir behandlet; alder, høyde, vekt, og total helsetilstand for pasienten; og eksistensen av hvilke som helst bivirkninger. I tillegg kan en farmasøytisk sammensetning som omfatter et sclerostin-bindende middel bli plassert innen beholdere (f.eks. vialer), sammen med pakningsmateriale som tilveiebringer instruksjoner angående anvendelsen

av slike farmasøytisk sammensetninger. Generelt vil slike instruksjoner inkludere et håndgripelig uttrykk som beskriver reagenskonsentrasjonen, så vel som innen visse utførelsesformer, relative mengder av eksipiensingredienser eller fortynningsmidler (f.eks. vann, saltløsning eller PBS) som kan være nødvendig for å rekonstituere den farmasøytiske sammensetningen.

5

[0039] Anti-sclerostin-antistoffet blir administrert i en mengde som reduserer nivået av en benresorpsjonsmarkør og/eller øker nivået av en bendannelsesmarkør og/eller øker bentetthet. Dosen av administrert antistoff kan spenne fra 1 mg/kg til 5 mg/kg av kroppsvekt. For eksempel, kan dosen antistoff spenne fra 1 mg/kg til 3 mg/kg (f.eks. omkring 2 mg/kg, omkring 4 mg/kg eller 5 mg/kg).

10

[0040] Det kan i tillegg være fordelaktig å administrere multiple doser av anti-sclerostin-antistoffet eller spre ut administrasjonen av doser, avhengig av det terapeutiske regimet valgt for en spesiell pasient. Antistoffet kan bli administrert periodisk over en tidsperiode på ett år eller mindre (f.eks. 9 måneder eller mindre, 6 måneder eller mindre eller 3 måneder eller mindre). I denne sammenhengen, kan antistoffet bli administrert til mennesket én gang hver omkring 7. dag, eller 2. uke, eller 3. uke, eller 1 måned, eller 5. uke, eller 6. uke, eller 7. uke, eller 2. måned, eller 9. uke, eller 10. uke, eller 11. uke, eller 3. måned, eller 13. uke, eller 14. uke, eller 15. uke, eller 4. måned, eller 17. uke, eller 18. uke, eller 19. uke, eller 5. måned, eller 21. uke, eller 22. uke, eller 23. uke, eller 6. måned, eller 12. måned.

15

20

[0041] Som anvendt heri, betyr begrepet "sclerostininhibitor" et hvilket som helst molekyl som inhiberer den biologiske aktiviteten av sclerostin på ben, som målt ved endringer til benmineralisering, bentetthet, virkning på osteoblaster og/eller osteoklaster, markører for bendannelse, markører for benresorpsjon, markører for osteoblastaktivitet og/eller markører for osteoklastaktivitet. Slike inhibitorer kan virke ved å binde til sclerostin eller dens reseptor eller bindingspartner. I denne kategorien inkluderer inhibitorer "sclerostin-bindende midler," slik som, f.eks. antistoffer eller peptid-baserte molekyler. "Sclerostininhibitorer" refererer også til små organisk-kjemiske forbindelser, eventuelt på mindre enn omkring 1000 Daltons i molekylvekt som binder sclerostin og inhiberer dets aktivitet. Inhibitorer kan alternativt virke ved å inhibere ekspresjon av sclerostin. Inhibitorer i denne kategorien inkluderer polynukleotider eller oligonukleotider som binder til sclerostin DNA eller mRNA og inhiberer sclerostinekspresjon, inkludert et antisense oligonukleotid, inhiberende RNA, DNA enzym, ribozym, en aptamer eller farmasøytisk akseptable salter derav som inhiberer ekspresjonen av sclerostin.

25

30

[0042] Et "sclerostin-bindende middel" binder spesifikt til sclerostin eller andeler derav for å blokkere eller svekke binding av humant sclerostin til én eller flere ligander. Sclerostin, produktet av SOST genet, er fraværende i sclerosteose, en skjelettsykdom kjennetegnet ved for sterk benvekst og sterke tette ben (Brunkow et al., Am. J. Hum. Genet., 68:577-589 (2001); Balemans et al., Hum. Mol. Genet., 10:537-543 (2001)). Aminosyresekvensen for humant sclerostin er rapportert ved Brunkow et al. og er vist i U.S. Patentpublikasjon nr. 20070110747 som SEKV ID NR: 1. Rekombinant humant sclerostin/SOST er kommersielt tilgjengelig fra R&D Systems (Minneapolis, Minn., USA; 2006 Katalog #1406-ST-025). I tillegg er rekombinant muse sclerostin/SOST kommersielt tilgjengelig fra R&D Systems (Minneapolis, Minn., USA; 2006 Katalog #1589-ST-025). Forskningsgrad sclerostin-bindende monoklonale antistoffer er kommersielt tilgjengelige fra R&D Systems (Minneapolis, Minn., USA; muse monoklonal: 2006 Katalog # MAB1406; rotte monoklonal: 2006 Katalog # MAB1589). U.S. Patenter nr. 6,395,511 og 6,803,453, og U.S. Patentpublikasjoner nr. 20040009535 og 20050106683 refererer til anti-sclerostin-antistoffer generelt. Eksempler på sclerostin-bindende midler er beskrevet i U.S. Patentpublikasjoner nr. 20070110747 og 20070072797. Ytterligere informasjon angående materialer og fremgangsmåter for å generere sclerostin-bindende midler kan bli funnet i U.S. Patentpublikasjon nr. 20040158045.

35

40

45

[0043] Et anti-sclerostin-antistoff som definert i krav 1 blir anvendt i oppfinnelsen. Begrepet "antistoff" refererer til et intakt antistoff, eller et bindingsfragment derav. Et antistoff kan omfatte et fullstendig antistoffmolekyl (inkludert polyklonale, monoklonale, kimære, humaniserte eller humane versjoner som har full lengde tunge og/eller lette kjeder), eller omfatte et antigen-bindende fragment derav. Antistofffragmenter inkluderer F(ab')₂,

50

Fab, Fab', Fv, Fc og Fd fragmenter, og kan bli inkorporert i enkelt-domene antistoffer, enkelt-kjede antistoffer, maksistoffer, ministoffer, intrastoffer, diastoffer, triastoffer, tetrastoffer, v-NAR og bis-scFv (se, f.eks. Hollinger og Hudson, Nature Biotechnology, 23(9):1126-1136 (2005)). Antistoff polypeptider, inkludert fibronektin polypeptid monostoffer, er også vist i U.S. Patent Nr. 6,703,199. Andre antistoffpolypeptider er vist i U.S. Patentpublikasjon nr. 20050238646. Anti-sclerostin-antistoffer binder til sclerostin ifølge SEKV ID NR: 1, eller en naturlig forekommende variant derav, med en affinitet på mindre enn eller lik 1×10^{-7} M, mindre enn eller lik 1×10^{-8} M, mindre enn eller lik 1×10^{-9} M, mindre enn eller lik 1×10^{-10} M, mindre enn eller lik 1×10^{-11} M eller mindre enn eller lik 1×10^{-12} M. Affinitet kan bli bestemt ved en affinitet ELISA analyse. I visse utførelsesformer kan affinitet bli bestemt ved en BIAcore analyse. I visse utførelsesformer kan affinitet bli bestemt ved en kinetisk fremgangsmåte. I visse utførelsesformer kan affinitet bli bestemt ved en likevekt/løsning fremgangsmåte.

[0044] Et antistofffragment kan være et hvilket som helst syntetisk eller genetisk utviklet protein. For eksempel, inkluderer antistofffragmenter isolerte fragmenter bestående av den lett kjede variable regionen, "Fv" fragmenter bestående av de variable regionene av de tunge og lette kjedene, rekombinante enkeltkjede polypeptidmolekyler hvor lette og tunge variable regioner er knyttet sammen ved en peptidlinker (scFv proteiner).

[0045] En annen form av et antistofffragment er et peptid som omfatter én eller flere komplementaritetsbestemmende regioner (CDRer) av et antistoff. CDRer (også betegnet "minimale gjenkjennelsesenheter" eller "hypervariabel region") kan bli oppnådd ved å konstruere polynukleotider som koder for den interessante CDR. Slike polynukleotider blir fremstilt, for eksempel, ved anvendelse av polymerasekjedereaksjonen for å syntetisere den variable regionen ved anvendelse av mRNA av antistoffproduserende celler som et templat (se, for eksempel, Larrick et al., Methods: A Companion to Methods in Enzymology, 2:106 (1991); Courtenay-Luck, "Genetic Manipulation of Monoclonal Antibodies," i Monoclonal Antibodies Production, Engineering and Clinical Application, Ritter et al. (red.), side 166, Cambridge University Press (1995); og Ward et al., "Genetic Manipulation and Expression of Antibodies," i Monoclonal Antibodies: Principles and Applications, Birch et al., (red.), side 137, Wiley-Liss, Inc. (1995)).

[0046] Anti-sclerostin-antistoffet anvendt i oppfinnelsen viser en bindingsaffinitet for sclerostin ifølge SEKV ID Nr: 1 på mindre enn eller lik 1×10^{-7} M og omfatter en CDR-H1 ifølge SEKV ID Nr: 245, en CDR-H2 ifølge SEKV ID Nr: 246, en CDR-H3 ifølge SEKV ID Nr: 247, en CDR-L1 ifølge SEKV ID Nr: 78, en CDR-L2 ifølge SEKV ID Nr: 79 og en CDR-L3 ifølge SEKV ID Nr: 80.

[0047] Det er også referert til et sclerostin-bindende middel som kryss-blokkerer bindingen av minst ett av antistoffene Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 og Ab-24 (alle disse er beskrevet i U.S. Patentpublikasjon nr. 20070110747) til sclerostin. Alternativt eller i tillegg, blir det sclerostin-bindende midlet kryss-blokkert fra binding til sclerostin ved minst ett av antistoffene Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 og Ab-24 (alle disse er beskrevet i U.S. Patentpublikasjon nr. 20070110747). Begrepene "kryss-blokkere," "kryss-blokkert" og "kryss-blokkering" blir anvendt om hverandre heri for å bety evnen et antistoff eller annet bindende middel har til å gripe inn i bindingen av andre antistoffer eller bindende midler til sclerostin. Utstrekningen av i hvilken grad et antistoff eller annet bindende middel er i stand til å gripe inn i bindingen av hverandre til sclerostin, og derfor om det kan sies å kryss-blokkere, kan bli bestemt ved anvendelse av konkurrerende bindingsanalyser. I noen tilfeller reduserer et kryss-blokkerende antistoff eller fragment derav sclerostinbinding for et referanseantistoff mellom omkring 40 % og omkring 100 %, så som omkring 60 % og omkring 100 %, spesifikt mellom 70 % og 100 %, og mer spesifikt mellom 80 % og 100 %. En spesielt egnet kvantitativ analyse for å detektere kryss-blokkering anvender en Biacore maskin som måler utstrekningen av vekselvirkninger ved anvendelse av overflateplasmonresonansteknologi. En annen egnet kvantitativ kryss-blokkeringsanalyse anvender en ELISA-basert tilnærming for å måle konkurranse mellom antistoffer eller andre bindende midler uttrykt ved deres binding til sclerostin.

[0048] Det er også referert til sclerostin-bindende midler som inkluderer antistoffer og andeler derav beskrevet i U.S. Patentpublikasjon nr. 20070110747, så som én eller flere av CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 og CDR-L3 som spesifikt vist deri. Minst én av regionene av CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 og CDR-L3 kan ha minst én aminosyresubstitusjon, forutsatt at det bindende midlet bevarer bindingsspesifisiteten av den ikke-substituerte CDREN. Ikke-CDR andelen av det bindende midlet kan være et ikke-protein molekyl, hvori det bindende midlet kryss-blokkerer bindingen av et antistoff vist heri til sclerostin og/eller nøytraliserer sclerostin. Ikke-CDR andelen av det bindende midlet kan være et ikke-protein-molekyl hvori det bindende midlet utviser et lignende bindingsmønster som humane sclerostinpeptider i en human sclerostin peptid epitope konkurransebindingsanalyse som den utvist ved minst ett av antistoffer Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 og Ab-24 (alle disse er beskrevet i U.S. Patentpublikasjon nr. 20070110747), og/eller nøytraliserer sclerostin. Ikke-CDR andelen av det bindende midlet kan være sammensatt av aminosyrer, hvori det bindende midlet er et rekombinant bindingsprotein eller et syntetisk peptid, og det rekombinante bindingsprotein kryss-blokkerer bindingen av et antistoff til sclerostin og/eller nøytraliserer sclerostin. Ikke-CDR andelen av det bindende midlet kan være sammensatt av aminosyrer, hvori det bindende midlet er et rekombinant bindingsprotein, og det rekombinante bindingsprotein utviser et lignende bindingsmønster som humane sclerostinpeptider i den humane sclerostin peptid epitope konkurransebindingsanalysen (beskrevet i U.S. Patentpublikasjon nr. 20070110747) som det utvist ved minst ett av antistoffene Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 og Ab-24 (beskrevet i U.S. Patentpublikasjon nr. 20070110747), og/eller nøytraliserer sclerostin. Foretrukket er det sclerostin-bindende midlet Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 eller Ab-24 ifølge U.S. Patentpublikasjon nr. 20070110747.

[0049] I tillegg er det også referert til sclerostin-bindende middel som omfatter minst én CDR-sekvens som har minst 75 % identitet (f.eks. 100 % identitet) til en CDR valgt fra SEKV IDer NR: 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 78, 79, 80, 81, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 351, 352, 353, 358, 359 og 360 vist i U.S. Patentpublikasjon nr. 20070110747. Foretrukket omfatter det sclerostin-bindende midlet minst én CDR-sekvens som har minst 75 % identitet til en CDR valgt fra SEKV IDer NR: 245, 246, 247, 78, 79, 80, 269, 270, 271, 239, 240 og 24, alle disse er beskrevet i U.S. Patentpublikasjon nr. 20070110747. Som beskrevet i U.S. Patentpublikasjon nr. 20070110747, kan det sclerostin-bindende midlet omfatte: a) CDR-sekvenser ifølge SEKV IDer NR:54, 55 og 56 og CDR-sekvenser ifølge SEKV IDer NR:51, 52 og 53; b) CDR-sekvenser ifølge SEKV IDer NR:60, 61 og 62 og CDR-sekvenser ifølge SEKV IDer NR:57, 58 og 59; c) CDR-sekvenser ifølge SEKV IDer NR:48, 49 og 50 og CDR-sekvenser ifølge SEKV IDer NR:45, 46 og 47; d) CDR-sekvenser ifølge SEKV IDer NR:42, 43 og 44 og CDR-sekvenser ifølge SEKV IDer NR:39, 40 og 41; e) CDR-sekvenser ifølge SEKV IDer NR:275, 276 og 277 og CDR-sekvenser ifølge SEKV IDer NR:287, 288 og 289; f) CDR-sekvenser ifølge SEKV IDer NR:278, 279 og 280 og CDR-sekvenser ifølge SEKV IDer NR:290, 291 og 292; g) CDR-sekvenser ifølge SEKV IDer NR:78, 79 og 80 og CDR-sekvenser ifølge SEKV IDer NR: 245, 246 og 247; h) CDR-sekvenser ifølge SEKV IDer NR:81, 99 og 100 og CDR-sekvenser ifølge SEKV IDer NR:248, 249 og 250; i) CDR-sekvenser ifølge SEKV IDer NR:101, 102 og 103 og CDR-sekvenser ifølge SEKV IDer NR:251, 252 og 253; j) CDR-sekvenser ifølge SEKV IDer NR:104, 105 og 106 og CDR-sekvenser ifølge SEKV IDer NR:254, 255 og 256; k) CDR-sekvenser ifølge SEKV IDer NR:107, 108 og 109 og CDR-sekvenser ifølge SEKV IDer NR:257, 258 og 259; l) CDR-sekvenser ifølge SEKV IDer NR:110, 111 og 112 og CDR-sekvenser ifølge SEKV IDer NR:260, 261 og 262; m) CDR-sekvenser ifølge SEKV IDer NR:281, 282 og 283 og CDR-sekvenser ifølge SEKV IDer NR:293, 294 og 295; n) CDR-sekvenser ifølge SEKV IDer NR:113, 114 og 115 og CDR-sekvenser ifølge SEKV IDer NR:263, 264 og 265; o) CDR-sekvenser ifølge SEKV IDer NR:284, 285 og 286 og CDR-sekvenser ifølge SEKV IDer NR:296, 297 og 298; p) CDR-sekvenser ifølge SEKV IDer NR:116, 237 og 238 og CDR-

sekvenser ifølge SEKV IDer NR:266, 267 og 268; q) CDR-sekvenser ifølge SEKV IDer NR:239, 240 og 241 og CDR-sekvenser ifølge SEKV IDer NR:269, 270 og 271; r) CDR-sekvenser ifølge SEKV IDer NR:242, 243 og 244 og CDR-sekvenser ifølge SEKV IDer NR:272, 273 og 274; eller s) CDR-sekvenser ifølge SEKV IDer NR:351, 352 og 353 og CDR-sekvenser ifølge SEKV IDer NR:358, 359 og 360.

5

[0050] Det er også referert til sclerostin-bindende midler som kan omfatte minst én CDR-sekvens som har minst 75 % identitet til en CDR valgt fra CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 og CDR-L3 hvori CDR-H1 har sekvensen gitt i SEKV ID NR: 245 eller SEKV ID NR: 269, CDR-H2 har sekvensen gitt i SEKV ID NR: 246 eller SEKV ID NR: 270, CDR-H3 har sekvensen gitt i SEKV ID NR: 247 eller SEKV ID NR: 271, CDR-L1 har sekvensen gitt i SEKV ID NR: 78 eller SEKV ID NR: 239, CDR-L2 har sekvensen gitt i SEKV ID NR: 79 eller SEKV ID NR: 240 og CDR-L3 har sekvensen gitt i SEKV ID NR: 80 eller SEKV ID NR 241, alle disse er beskrevet i U.S. Patentpublikasjon nr. 20070110747.

10

[0051] Det er også referert til et sclerostin-bindende middel som kan ha en tung kjede som omfatter CDRer H1, H2 og H3 og som omfatter et polypeptid som har sekvensen tilveiebrakt i SEKV ID NR: 137 eller en variant derav hvori nevnte CDRer er minst 75 % identiske med henholdsvis SEKV ID NR: 245, 246 og 247, og en lett kjede som omfatter CDRer L1, L2 og L3 og som omfatter et polypeptid som har sekvensen tilveiebrakt i SEKV ID NR: 133 eller en variant derav hvori nevnte CDRer er minst 75 % identiske med henholdsvis SEKV ID NR: 78, 79 og 80 (som beskrevet i U.S. Patentpublikasjon nr. 20070110747).

15

20

[0052] Det er også referert til et sclerostin-bindende middel som kan ha en tung kjede som omfatter CDRer H1, H2 og H3 og som omfatter et polypeptid som har sekvensen tilveiebrakt i SEKV ID NR: 145 eller 392 eller en variant derav hvor nevnte CDRer er minst 75 % identiske med henholdsvis SEKV ID NR: 245, 246 og 247, og en lett kjede som omfatter CDRer L1, L2 og L3 og som omfatter et polypeptid som har sekvensen tilveiebrakt i SEKV ID NR: 141 eller en variant derav hvor nevnte CDRer er minst 75 % identiske med henholdsvis SEKV ID NR: 78, 79 og 80, (som beskrevet i U.S. Patentpublikasjon nr. 20070110747).

25

[0053] Det er også referert til et sclerostin-bindende middel som kan ha en tung kjede som omfatter CDRer H1, H2 og H3 og som omfatter et polypeptid som har sekvensen tilveiebrakt i SEKV ID NR: 335 eller en variant derav hvor nevnte CDRer er minst 75 % identiske med henholdsvis SEKV ID NR: 269, 270 og 271, og en lett kjede som omfatter CDRer L1, L2 og L3 og som omfatter et polypeptid som har sekvensen tilveiebrakt i SEKV ID NR: 334 eller en variant derav hvor nevnte CDRer er minst 75 % identiske med henholdsvis SEKV ID NR: 239, 240, og 241, (som beskrevet i U.S. Patentpublikasjon nr. 20070110747).

30

[0054] Det er også referert til et sclerostin-bindende middel som har en tung kjede som omfatter CDRer H1, H2 og H3 og som omfatter et polypeptid som har sekvensen tilveiebrakt i SEKV ID NR: 331 eller en variant derav hvor nevnte CDRer er minst 75 % identiske med henholdsvis SEKV ID NR: 269, 270 og 271, og en lett kjede som omfatter CDRer L1, L2 og L3 og som omfatter et polypeptid som har sekvensen tilveiebrakt i SEKV ID NR: 330 eller en variant derav hvor nevnte CDRer er minst 75 % identiske med henholdsvis SEKV ID NR: 239, 240 og 241, (som beskrevet i U.S. Patentpublikasjon nr. 20070110747).

35

40

[0055] Det er også referert til et sclerostin-bindende middel som kan ha en tung kjede som omfatter CDRer H1, H2 og H3 og som omfatter et polypeptid som har sekvensen tilveiebrakt i SEKV ID NR: 345 eller 396 eller en variant derav hvor nevnte CDRer er minst 75 % identiske med henholdsvis SEKV ID NR: 269, 270 og 271, og en lett kjede som omfatter CDRer L1, L2 og L3 og som omfatter et polypeptid som har sekvensen tilveiebrakt i SEKV ID NR: 341 eller en variant derav hvor nevnte CDRer er minst 75 % identiske med henholdsvis SEKV ID NR: 239, 240 og 241, (som beskrevet i U.S. Patentpublikasjon nr. 20070110747).

45

[0056] Det er også referert til et sclerostin-bindende middel som har en tung kjede som omfatter et polypeptid som har sekvensen tilveiebrakt i SEKV ID NR: 137, og en lett kjede som omfatter et polypeptid som har sekvensen

50

tilveiebrakt i SEKV ID NR: 133; eller en tung kjede som omfatter et polypeptid som har sekvensen tilveiebrakt i SEKV ID NR: 145 eller 392, og en lett kjede som omfatter et polypeptid som har sekvensen tilveiebrakt i SEKV ID NR: 141; eller en tung kjede som omfatter et polypeptid som har sekvensen tilveiebrakt i SEKV ID NR: 335, og en lett kjede som omfatter et polypeptid som har sekvensen tilveiebrakt i SEKV ID NR: 334; eller en tung kjede som omfatter et polypeptid som har sekvensen tilveiebrakt i SEKV ID NR: 331, og en lett kjede som omfatter et polypeptid som har sekvensen tilveiebrakt i SEKV ID NR: 330; eller en tung kjede som omfatter et polypeptid som har sekvensen tilveiebrakt i SEKV ID NR: 345 eller 396, og en lett kjede som omfatter et polypeptid som har sekvensen tilveiebrakt i SEKV ID NR: 341 (som beskrevet i U.S. Patentpublikasjon nr. 20070110747).

[0057] Anti-sclerostin-antistoffer for anvendelse i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen modulerer foretrukket sclerostinfunksjon i den celle-basert analysen beskrevet i U.S. Patentpublikasjon nr. 20070110747 og/eller *in vivo* analysen beskrevet i U.S. Patentpublikasjon nr. 20070110747 og/eller binder til én eller flere av epitopene beskrevet i U.S. Patentpublikasjon nr. 20070110747 og/eller kryss-blokkerer bindingen av ett av antistoffene beskrevet i U.S. Patentpublikasjon nr. 20070110747 og/eller blir kryss-blokkert fra å binde sclerostin ved ett av antistoffene beskrevet i U.S. Patentpublikasjon nr. 20070110747.

[0058] Alternativt kan fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen omfatte å administrere en sclerostininhibitor annen enn et sclerostin-bindende middel beskrevet heri i tillegg til anti-sclerostin-antistoffet. Slike midler kan virke direkte eller indirekte på SOST eller sclerostin. Sclerostininhibitorer forventet for anvendelse i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen inkluderer de beskrevet i U.S. Patentpublikasjon nr. 20030229041. For eksempel vil midler nyttige for å modulere SOST-ekspresjon og sclerostinaktivitet inkludere, men er ikke begrenset til, steroider (slik som de tilsvarende Formel 1 ifølge U.S. Patentpublikasjon nr. 20030229041), alkaloider, terpenoider, peptoider og syntetiske kjemikalier. I noen utførelsesformer kan SOST antagonisten eller agonisten binde til en glukokortikoidreseptor. For eksempel har deksametason en tendens til å oppeheve den stimulatoriske virkningen av BMP-4 og BMP-6 på SOST-ekspresjon. Andre kjemiske entiteter inkludert glukokortikoidanaloger, gallesalter (slik som de tilsvarende Formel 3 ifølge U.S. Patentpublikasjon nr. 20030229041) og prostaglandiner (slik som de tilsvarende Formel 2 ifølge U.S. Patentpublikasjon nr. 20030229041) modulerer også virkningene av ben-morfogenetiske proteiner på SOST-ekspresjon, og er forventet for anvendelse i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen.

[0059] Sclerostininhibitoren administrert i tillegg til antistoffet kan være andre "small molecule" terapeutika som virker direkte eller indirekte på SOST eller sclerostin for å redusere nivået av minst én benresorptiv markør og/eller øke nivået av minst én bendannelsesmarkør *in vivo*. Begrepet "small molecule" inkluderer en forbindelse eller molekylært kompleks, enten syntetisk, naturlig avledet eller delvis syntetisk, og som foretrukket har en molekylvekt på mindre enn 5.000 Daltons (f.eks. mellom omkring 100 og 1.500 Daltons). Midler kan bli oppnådd ved anvendelse av en hvilken som helst av de tallrike tilnærmelser i kombinatorisk biblioteksmetoder kjent innen faget, inkludert romlig adresserbare, parallelle fastfase eller løsningsfase biblioteker, syntetisk biblioteksmetoder, som krever dekonvolusjon, "én "bead" - én forbindelse" biblioteksmetoden, og syntetiske biblioteksmetoder, som anvender affinitetskromatografiseleksjon (se, f.eks. Lam, *Anticancer Drug Des.*, 12:145 (1997) og U.S. Patenter nr. 5,738,996; 5,807,683; og 7,261,892). Fremgangsmåter for å utvikle og screene sclerostininhibitorer er videre beskrevet i U.S. Patentpublikasjon nr. 20030229041.

[0060] Sclerostinekspresjonsinhibitorer som kan bli anvendt med anti-sclerostin-antistoffet inkluderer inhibitor oligonukleotider eller polynukleotider, inkludert farmasøytisk akseptable salter derav, f.eks. natriumsalter. Ikke-begrensede eksempler inkluderer: antisense oligonukleotider (Eckstein, *Antisense Nucleic Acid Drug Dev.*, 10: 117-121 (2000); Crooke, *Methods Enzymol.*, 313: 3-45 (2000); Guvakova et al., *J. Biol. Chem.*, 270: 2620-2627 (1995); Manoharan, *Biochim. Biophys. Acta*, 1489: 117-130 (1999); Baker et al., *J. Biol. Chem.*, 272: 11994-12000 (1997); Kurreck, *Eur. J. Biochem.*, 270: 1628-1644 (2003); Sierakowska et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93: 12840-12844 (1996); Marwick, *J. Am. Med. Assoc.*, 280: 871 (1998); Tomita og Morishita, *Curr. Pharm. Des.*, 10: 797-803 (2004); Gleave og Monia, *Nat. Rev. Cancer*, 5: 468-479 (2005) og Patil, *AAPS J.*, 7: E61-E77 (2005)), triplekse

- oligonukleotider (Francois et al., *Nucleic Acids Res.*, 16: 11431-11440 (1988) og Moser og Dervan, *Science*, 238: 645-650 (1987)), ribozym/ribozymer (DNAzymer) (Kruger et al., *Tetrahymena. Cell*, 31: 147-157 (1982); Uhlenbeck, *Nature*, 328: 596-600 (1987); Sigurdsson og Eckstein, *Trends Biotechnol.*, 13: 286-289 (1995); Kumar et al., *Gene Ther.*, 12: 1486-1493 (2005); Breaker og Joyce, *Chem. Biol.*, 1: 223-229 (1994); Khachigian, *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 5: 337-339 (2004); Khachigian, *Biochem. Pharmacol.*, 68: 1023-1025 (2004) og Trulzsch og Wood, *J. Neurochem.*, 88: 257-265 (2004)), små-interfererende RNAer/RNAi (Fire et al., *Nature*, 391: 806-811 (1998); Montgomery et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 95: 15502-15507 (1998); Cullen, *Nat. Immunol.*, 3: 597-599 (2002); Hannon, *Nature*, 418: 244-251 (2002); Bernstein et al., *Nature*, 409: 363-366 (2001); Nykanen et al., *Cell*, 107: 309-321 (2001); Gilmore et al., *J. Drug Target.*, 12: 315-340 (2004); Reynolds et al., *Nat. Biotechnol.*, 22: 326-330 (2004); Soutschek et al., *Nature*, 432: 173-178 (2004); Ralph et al., *Nat. Med.*, 11: 429-433 (2005); Xia et al., *Nat. Med.*, 10: 816-820 (2004) og Miller et al., *Nucleic Acids Res.*, 32: 661-668 (2004)), aptamerer (Ellington og Szostak, *Nature*, 346: 818-822 (1990); Doudna et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 92: 2355-2359 (1995); Tuerk og Gold, *Science*, 249: 505-510 (1990); White et al., *Mol. Ther.*, 4: 567-573 (2001); Rusconi et al., *Nature*, 419: 90-94 (2002); Nimjee et al., *Mol. Ther.*, 14: 408-415 (2006); Gragoudas et al., *N. Engl. J. Med.*, 351: 3805-2816 (2004); Vinoses, *Curr. Opin. Mol. Ther.*, 5: 673-679 (2003) og Kourlas og Schiller et al., *Clin. Ther.*, 28: 36-44 (2006)) eller lokkedue-oligonukleotider (Morishita et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 92: 5855-5859 (1995); Alexander et al., *J. Am. Med. Assoc.*, 294: 2446-2454 (2005); Mann og Dzau, *J. Clin. Invest.*, 106: 1071-1075 (2000) og Nimjee et al., *Annu. Rev. Med.*, 56: 555-583 (2005)), med spesiell betoning på de seksjonene av dokumentene som angår fremgangsmåter for å designe, danne og anvende inhiberende oligonukleotider. Kommersiell tilveiebringere så som Ambion Inc. (Austin, TX), Dharmacon Inc. (Lafayette, CO), InvivoGen (San Diego, CA) og Molecular Research Laboratories, LLC (Herndon, VA) genererer vanlige siRNA molekyler. I tillegg er kommersielle kits tilgjengelige for å produsere vanlige siRNA molekyler, så som SILENCER™ siRNA Construction Kit (Ambion Inc., Austin, TX) eller psiRNA System (InvivoGen, San Diego, CA).
- [0061]** Inhiberende oligonukleotider som er stabile, har en høy motstand mot nukleaser, innehar egnet farmakokinetikk for å tillate dem å trafikkere til målvevsete ved ikke-toksiske doser, og har evnen til å krysse gjennom plasmamembraner er forventet for anvendelse som et terapeutikum i kombinasjon med anti-sclerostin-antistoffet. Inhiberende oligonukleotider kan være komplementære til den kodende andelen av et målgen, 3' eller 5' utranslaterte regioner eller introniske sekvenser i et gen, eller alternativt kodende eller intronsekvenser i mål-mRNAet. Intronsekvenser er generelt mindre bevart og kan således tilveiebringe større spesifisitet. I ett tilfelle, inhiberer det inhiberende oligonukleotidet ekspresjon av et genprodukt for én art men ikke dens homolog i en annen art; i andre utførelsesformer, inhiberer det inhiberende oligonukleotidet ekspresjon av et gen i to arter, f.eks. menneske og primat, eller menneske og murinae.
- [0062]** Den konstitutive ekspresjonen av antisense oligonukleotider i celler har blitt vist å inhibere genekspresjon, muligens via blokkeringen av translasjon eller forhindring av spleising. I visse utførelsesformer, er det inhiberende oligonukleotidet i stand til å hybridisere til minst 8, 9, 10, 11 eller 12 etterfølgende baser av sclerostin-genet eller mRNA (eller den reverse tråden derav) under moderat eller høy stringens betingelser. Egnede inhiberende oligonukleotider kan være enkel-trådet og inneholde et segment, f.eks. minst 12, 15 eller 18 baser i lengde, som er tilstrekkelig komplementære til, og spesifikke for, et mRNA eller DNA molekyl slik at det hybridiserer til mRNA eller DNA molekylet og inhiberer transkripsjon, spleising eller translasjon. Generell komplementaritet over en lengde på mindre enn 30 baser er mer enn tilstrekkelig.
- [0063]** Typisk vil stringente betingelser være de hvor saltkonsentrasjonen er mindre enn omkring 1,5 M Na ion, typisk omkring 0,01 til 1,0 M Na ion konsentrasjon (eller andre salter) ved pH 7,0 til 8,3 og temperaturen er minst omkring 30 °C for korte nukleinsyrer (f.eks. 10 til 50 nuklotider) og minst omkring 60 °C for lengre nukleinsyrer (f.eks. større enn 50 nuklotider). Stringente betingelser kan også bli oppnådd med tilsetningen av destabiliserende midler så som formamid. Eksempelvis lav stringens betingelser inkluderer hybridisering med en bufferløsning av 30 % til 35 % formamid, 1 M NaCl, 1 % SDS (natriumdodekylsulfat) ved 37 °C, og en vasking i 1X til 2X SSC (20X SSC = 3,0 M NaCl/0,3 M trisodium citrat) ved 50 °C til 55 °C. Eksempelvis moderat stringens betingelser inkluderer

hybridisering i 40 % til 45 % formamid, 1,0 M NaCl, 1 % SDS ved 37 °C, og en vasking i 0,5X til 1X SSC ved 55 °C til 60 °C. Eksempelvis høy stringens betingelser inkluderer hybridisering i 50 % formamid, 1 M NaCl, 1 % SDS ved 37 °C, og en vasking i 0,1X SSC ved 60 °C til 65 °C. Varighet av hybridisering er generelt mindre enn omkring 24 timer, vanligvis omkring 4 timer til omkring 12 timer.

5

[0064] I noen tilfeller, avhengig av lengden av den komplementære regionen, kan én, to eller flere feiltilpasninger bli tolerert uten å påvirke inhiberende funksjon. I visse utførelsesformer, er det inhiberende oligonukleotidet et antisense oligonukleotid, et inhiberende RNA (inkludert siRNA eller RNAi, eller shRNA), et DNA enzym, et ribozym (eventuelt et "hammerhead" ribozym), en aptamer, eller farmasøytisk akseptable salter derav. I én utførelsesform, er oligonukleotidet komplementært til minst 10 baser av nukleotidsekvensen som koder for SEKV ID NR: 1 ifølge U.S. Patentpublikasjon nr. 20040158045. I én utførelsesform, målsøker oligonukleotidet nukleotidene lokalisert i nærheten av den 3' utranslaterte regionen av sclerostin mRNAet.

10

[0065] Den spesifikke sekvensen utnyttet i design av oligonukleotidene kan være en hvilken som helst sammenhengende sekvens av nukleotider inneholdt innen den uttrykte gen-beskjeden for målet. Faktorer som styrer et målsete for den inhiberende oligonukleotidsekvensen inkluderer lengden av oligonukleotidet, bindingsaffinitet og tilgjengelighet for målsekvensen. Sekvenser kan bli screenet *in vitro* for styrke for deres inhiberende aktivitet ved å måle inhibering av målproteintranslasjon og målrelatert fenotype, f.eks. inhibering av celleproliferasjon i celler i kultur. Generelt er det kjent at de fleste regioner av RNAet (5' og 3' utranslaterte regioner, AUG initiering, koding, spleise-sammenføyninger og introner) kan bli målsøkt ved anvendelse av antisense oligonukleotider. Programmer og algoritmer, kjent innen faget, kan bli anvendt for å velge passende målsekvenser. I tillegg kan optimale sekvenser bli valgt ved å utnytte programmer designet for å forutsi den sekundære strukturen av en spesifisert enkel-trådet nukleinsyresekvens og tillate seleksjon av de sekvensene som sannsynligvis forekommer i eksponerte enkel-trådede regioner av et foldet mRNA. Fremgangsmåter og sammensetninger for å designe passende oligonukleotider kan bli funnet, for eksempel, i U.S. Patent Nr. 6,251,588.

15

20

25

[0066] Fosfortioat antisense-oligonukleotider kan bli anvendt i kombinasjon med anti-sclerostin-antistoffet. Modifikasjoner av fosfodiester-bindingen så vel som av heterocyklusen eller sukkeret kan tilveiebringe en økning i effektivitet. Fosfortioat blir anvendt for å modifisere fosfodiester-bindingen. En N3'-P5' fosforamidat-binding har blitt beskrevet som å stabilisere oligonukleotider til nukleaser og øke bindingen til RNA. Peptidnukleinsyre (PNA) binding er en fullstendig erstatning av ribose- og fosfodiester-ryggraden og er stabil for nukleaser, øker bindingsaffiniteten til RNA, og tillater ikke spalting ved RNase H. Dens grunnleggende struktur kan også forbedres til modifikasjoner som kan tillate dens optimalisering som en antisense-komponent. Med hensyn til modifikasjoner av heterocyklusen, har visse heterocyklusmodifikasjoner vist seg å forsterke antisense-effekter uten å forstyrre RNase H aktivitet. Et eksempel på slik modifikasjon er C-5 tiazol-modifikasjon. Til slutt, kan modifikasjon av sukkeret også bli vurdert. 2'-O-propyl og 2'-metoksyetoksy ribose-modifikasjoner stabiliserer oligonukleotider til nukleaser i cellekultur og *in vivo*.

30

35

40

45

50

[0067] De fleste mRNAer har blitt vist å inneholde flere sekundære og tertiære strukturer. Sekundære strukturelle elementer i RNA er i stor grad dannet ved Watson-Crick type vekselvirkninger mellom forskjellige regioner av det samme RNA molekylet. Viktige sekundære strukturelle elementer inkluderer intramolekylære dobbel-trådede regioner, hårnålsløkker, utbulinger i dupleks RNA og interne løkker. Tertiære strukturelle elementer blir dannet når sekundære strukturelle elementer kommer i kontakt med hverandre eller med enkel-trådede regioner for å gi en mer kompleks tredimensjonal struktur. Flere forskere har målt bindingsenergiene for et stort antall RNA dupleks-strukturer og har avledet et sett av regler som kan bli anvendt for å forutsi den sekundære strukturen av RNA (se, f.eks. Jaeger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86:7706 (1989); og Turner et al., Annu. Rev. Biophys. Biophys. Chem. 17:167 (1988)). Reglene er nyttige i identifikasjon av RNA strukturelle elementer og, spesielt, for å identifisere enkel-trådede RNA regioner som kan representere segmenter av mRNA for å målsøke for siRNAer, ribozym eller antisense teknologier.

[0068] Kort interfererende (si) RNA teknologi (også kjent som RNAi) involverer generelt nedbrytning av en mRNA av en spesiell sekvens induisert ved dobbel-trådet RNA (dsRNA) som er homolog for den sekvensen, og derved "interfererende" med ekspresjon av det tilsvarende genet. Et hvilket som helst valgt gen kan bli undertrykket ved å introdusere et dsRNA som tilsvarer hele eller en betydelig del av mRNAet for det genet. Det synes som at når et langt dsRNA blir uttrykt, blir det innledende prosessert ved en ribonuklease III til kortere dsRNA oligonukleotider på så få som 21 til 22 basepar i lengde. Følgelig kan siRNA bli påvirket ved introduksjon eller ekspresjon av relativt korte homologe dsRNAer. Eksempelvis siRNAer har sense- og antisense-tråder på omkring 21 nuklotider som danner omtrent 19 nuklotider av dobbel-trådet RNA med overheng av to nuklotider ved hver 3' ende. Faktisk kan anvendelsen av relativt korte homologe dsRNAer ha visse fordeler.

[0069] Mammalske celler har minst to veier som blir påvirket ved dobbel-trådet RNA (dsRNA). I den sekvens-spesifikke siRNA veien, blir den initierende dsRNA først brutt til korte interfererende RNAer, som beskrevet over. Korte interfererende RNAer er tenkt å tilveiebringe sekvensinformasjonen som tillater en spesifikk messenger RNA å bli målsøkt for nedbrytning. I motsetning blir den ikke-spesifikke veien utløst ved dsRNA av en hvilken som helst sekvens, så lenge den er minst omkring 30 basepar i lengde.

[0070] De ikke-spesifikke effektene forekommer fordi dsRNA aktiverer to enzymer: PKR, som i sin aktive form fosforylerer den translasjoninitierende faktoren eIF2 for å stoppe all proteinsyntese, og 2', 5' oligoadenylat syntetase (2', 5'-AS), som syntetiserer et molekyl som aktiverer RNase L, et ikke-spesifikt enzym som målsøker alle mRNAer. Den ikke-spesifikke veien kan representere en vertsrespons til stress eller viral infeksjon, og generelt blir virkningene av den ikke-spesifikke veien foretrukket minimert. Signifikant synes lengre dsRNAer å være krevet for å indusere den ikke-spesifikke veien og, følgelig, er dsRNAer kortere enn omkring 30 basepar forventet å bevirke genundertrykkelse ved RNAi (se Hunter et al., J. Biol. Chem., 250: 409-17 (1975); Manche et al., Mol. Cell. Biol. 12: 5239-48 (1992); Minks et al., J. Biol. Chem., 254: 10180-3 (1979); og Elbashir et al., Nature, 411: 494-8 (2001)).

[0071] siRNA har vist seg å være en effektiv metode for å redusere genekspresjon i en rekke av celletyper. siRNA reduserer typisk ekspresjon av et gen til lavere nivåer enn det oppnådd ved anvendelse av antisense-teknikker, og eliminerer hyppig ekspresjon fullstendig (se Bass, Nature, 411: 428-9 (2001)). I mammalske celler, er siRNAer effektive ved konsentrasjoner som er flere størrelsesordener under konsentrasjonene typisk anvendt i antisense-eksperimenter (Elbashir et al., Nature, 411:494-8 (2001)).

[0072] De dobbel-trådede oligonukleotidene anvendt for å bevirke RNAi er foretrukket mindre enn 30 basepar i lengde, for eksempel, omkring 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18 eller 17 basepar eller mindre i lengde, og inneholder et segment tilstrekkelig komplementært til mål-mRNAet til å tillate hybridisering til mål-mRNAet. Eventuelt kan dsRNA oligonukleotidene inkludere 3' overheng-ender. Eksempelvis 2-nukleotid 3' overheng kan være sammensatt av ribonukleotidrester av en hvilken som helst type og kan til og med være sammensatt av 2'-deoksytymidinrester, som senker kostnaden av RNA syntese og kan forbedre nukleasemotstand av siRNAer i cellekulturmediet og innen transfekterte celler (se Elbashi et al., *supra*). Eksempelvis dsRNAer kan bli syntetisert kjemisk eller produsert *in vitro* eller *in vivo* ved anvendelse av passende ekspresjonsvektorer (se, f.eks. Elbashir et al., Genes Dev., 15:188-200 (2001)). Lengre RNAer kan bli transkribert fra promotere, så som T7 RNA polymerase promotere, kjent innen faget.

[0073] Lengre dsRNAer av 50, 75, 100 eller til og med 500 basepar eller mer kan også bli utnyttet i visse utførelsesformer av oppfinnelsen. Eksempelvis konsentrasjoner av dsRNAer for å bevirke RNAi er omkring 0,05 nM, 0,1 nM, 0,5 nM, 1,0 nM, 1,5 nM, 25 nM eller 100 nM, selv om andre konsentrasjoner kan bli utnyttet avhengig av naturen av de behandlede cellene, gen-målet og andre faktorer som lett kan erkjennes for den erfarne fagpersonen.

[0074] Videre sammensetninger, fremgangsmåter og anvendelse av siRNA teknologi er tilveiebrakt i U.S. Patenter nr. 6,278,039; 5,723,750; og 5,244,805.

[0075] Sammenlignet med siRNA, tilbyr shRNA fordeler i dempning av lang levetid og leveringsalternativer. Se, f.eks. Hannon et al., *Nature*, 431:371-378 (2004) for gjennomgang. Vektorer som produserer shRNAer, som blir prosessert intracellulært til korte dupleks RNAer som har siRNA-lignende egenskaper har blitt rapportert (Brummelkamp et al., *Science*, 296: 550-553 (2000); Paddison et al., *Genes Dev.*, 16: 948-958 (2002)). Slike vektorer tilveiebringer en fornybar kilde til en gen-slukkende reagens som kan mediere vedvarende genslukking etter stabil integrering av vektoren til verts-celle genomet. Dessuten, kan den kjerne-dempende 'hårnål'-kassetten lett bli satt inn i retrovirale, lentivirale eller adenovirale vektorer, og fremme levering av shRNAer i et vidt område av celletyper (Brummelkamp et al., *Cancer Cell*, 2:243-247 (2002); Dirac et al., *J. Biol. Chem.*, 278:11731-11734 (2003); Michiels et al., *Nat. Biotechnol.*, 20:1154-1157 (2002); Stegmeie et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102:13212-13217 (2005); Khvorova et al., *Cell*, 115:209-216 (2003)) i en hvilken som helst av de utallige måtene som har blitt tenkt ut for levering av DNA konstrukter som tillater ektopisk mRNA ekspresjon.

[0076] En hårnål kan bli organisert i enten en venstrehendt hårnål (dvs. 5'-antisense-løkke-sense-3') eller en høyrehendt hårnål (dvs. 5'-sense-løkke-antisense-3'). siRNAet kan også inneholde overheng ved enten 5' eller 3' enden av enten sense-tråden eller antisense-tråden, avhengig av organiseringen av hårnålen. Foretrukket, hvis det er noen overheng, er de på 3' enden av hårnålen og omfatter mellom 1 til 6 baser. Overhengene kan være umodifisert, eller kan inneholde én eller flere spesifisitet- eller stabiliserings-modifikasjoner, så som en halogen eller O-alkyl-modifikasjon av 2' posisjonen, eller internukleotid-modifikasjoner så som fosfortioat, fosforditioat eller metylfosfonat-modifikasjoner. Overhengene kan være ribonukleinsyre, deoksyribonukleinsyre eller en kombinasjon av ribonukleinsyre og deoksyribonukleinsyre.

[0077] I tillegg kan en hårnål videre omfatte en fosfatgruppe på det mest 5'-nukleotid. Fosforyleringen av det mest 5'-nukleotid refererer til nærværet av én eller flere fosfatgrupper knyttet til 5'-karbonet av sukkerenheten ved det 5'-terminale nukleotidet. Det er foretrukket bare én fosfatgruppe på 5' enden av regionen som vil danne antisense-tråden etter Dicer-prosessering. I én eksempelvis utførelsesform, kan en høyrehendt hårnål inkludere en 5' ende (dvs. den fri 5' enden av sense-regionen) som ikke har en 5' fosfatgruppe, eller kan ha 5' karbonet av det mest 5' fri nukleotid av sense-regionen modifisert på en slik måte som forhindrer fosforylering. Dette kan bli oppnådd ved en rekke fremgangsmåter inkludert, men ikke begrenset til, tilleggelse av en fosforyleringsblokkerende gruppe (f.eks. en 5'-O-alkylgruppe), eller eliminering av den 5'-OH funksjonelle gruppen (f.eks. det mest 5'-nukleotid er et 5'-deoksy-nukleotid). I tilfeller hvor hårnålen er en venstrehendt hårnål, er det foretrukket, at 5' karbon posisjonen av det mest 5'-nukleotid er fosforylert.

[0078] Hårnåler som har stammelengder lenger enn 26 basepar kan bli prosessert ved Dicer slik at noen andeler ikke er del av det resulterende siRNA som fremmer mRNA, nedbrytning. Følgelig kan den første regionen, som kan omfatte sense-nuklotider, og den andre regionen, som kan omfatte antisense-nuklotider, også inneholde et strekk av nuklotider som er komplementære (eller minst hovedsakelig komplementære til hverandre), men er eller ikke er de samme som eller komplementære til mål-mRNAet. Selv om stammen av shRNAet kan være sammensatt av komplementære eller delvis komplementære antisense- og sense-tråder fraregnet overheng, kan shRNAet også inkludere de følgende: (1) andelen av molekylet som er distal til det eventuelle Dicer-kuttete setet inneholder en region som er hovedsakelig komplementær/homolog til mål-mRNAet; og (2) regionen av stammen som er proksimal til det Dicer-kuttete setet (dvs. regionen tilgrensende til løkken) er ubeslektet eller bare delvis beslektet (f.eks. komplementær/homolog) til mål-mRNAet. Nukleotidinnholdet i denne andre regionen kan være valgt basert på en rekke parametere inkludert men ikke begrenset til termodynamiske karaktertrekk eller profiler.

[0079] Modifiserte shRNAer kan bevare modifikasjonene i den etter-Dicer prosesserte dupleks. I eksempelvis utførelsesformer, i tilfeller hvor hårnålen er en høyrehendt hårnål (f.eks. 5'-S-løkke-AS-3') som inneholder 2-6 nukleotidoverheng på 3' enden av molekylet, kan 2'-O-metyl modifikasjoner kan bli tillagt til nuklotider ved

posisjon 2, posisjoner 1 og 2, eller posisjoner 1, 2 og 3 ved 5' enden av hårnålen. Dicer-prosessering av hårnåler med denne konfigurasjonen kan også bevare 5' enden av sense-tråden intakt, og således konservere mønsteret av kjemisk modifikasjon i den etter-Dicer prosesserte dupleksen. Nærvær av et 3' overheng i denne konfigurasjonen kan være spesielt fordelaktig siden butt-endede molekyler som inneholder det foreskrevne

5 modifikasjonsmønsteret kan bli videre prosessert ved Dicer på en slik måte at nuklotidene som bærer 2' modifikasjonene blir fjernet. I tilfeller hvor 3' overhenget er til stede/beholdt, kan den resulterende dupleks som bærer de sense-modifiserte nuklotidene ha svært gunstige karaktertrekk med hensyn til slukkingsspesifisitet og funksjonalitet. Eksempler på eksempelvis modifikasjonsmønstre er beskrevet i detalj i U.S. Patentpublikasjon nr. 20050223427 og Internasjonale Patentpublikasjoner nr. WO 2004/090105 og WO 2005/078094.

10 **[0080]** shRNA kan omfatte sekvenser som ble valgt tilfeldig, eller i henhold til en hvilken som helst rasjonell designseleksjonsprosedyre. For eksempel er rasjonelle designalgoritmer beskrevet i Internasjonal Patentpublikasjon nr. WO 2004/045543 og U.S. Patentpublikasjon nr. 20050255487. I tillegg kan det være ønskelig å velge sekvenser helt eller delvis basert på gjennomsnittlige interne stabilitetsprofiler ("AISPer") eller regionale

15 interne stabilitetsprofiler ("RISPer") som kan fremme adkomst eller prosessering ved cellulært maskineri.

[0081] Ribozymmer er enzymatiske RNA molekyler i stand til å katalysere spesifikk spalting av mRNA, og således forhindre translasjon. (For en gjennomgang, se Rossi, Current Biology, 4:469-471 (1994)). Mekanismen av ribozymvirkning involverer sekvensspesifikk hybridisering av ribozymmolekylet til komplementær mål RNA, fulgt av

20 en endonukleolytisk spaltingshendelse. Ribozymmolekylene inkluderer foretrukket (1) én eller flere sekvenser komplementære til et mål mRNA, og (2) den velkjente katalytiske sekvensen ansvarlig for mRNA spalting eller en funksjonelt ekvivalent sekvens (se, f.eks. U.S. Patent Nr. 5,093,246).

[0082] Selv om ribozymmer som spalter mRNA ved sete-spesifikke gjenkjennelsessekvenser kan bli anvendt for å ødelegge mål mRNAer, kan hammerhead ribozymmer alternativt bli anvendt. Hammerhead ribozymmer spalter mRNAer ved lokaliseringer diktert ved flankerende regioner som danner komplementære basepar med mål mRNAet. Foretrukket har mål-mRNAet den følgende sekvensen av to baser: 5'-UG-3'. Konstruksjonen og produksjonen av hammerhead ribozymmer er velkjent innen faget og er beskrevet mer fullstendig i Haseloff og Gerlach, Nature, 334:585-591 (1988); og Internasjonal Patentpublikasjon. Nr. WO 89/05852.

[0083] Genmålrettede ribozymmer kan inneholde en hybridiseringsregion komplementær til to regioner av et mål mRNA, hver av disse er minst 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 eller 20 sammenhengende nuklotider (men som ikke begge trenger å være at den samme lengden).

[0084] Hammerhead ribozymsekvenser kan være innebygget i et stabilt RNA så som et transfer RNA (tRNA) for å øke spaltingseffektivitet *in vivo* (Perriman et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92:6175-79 (1995); de Feyter og Gaudron, Methods in Molecular Biology, bind 74, kapittel 43, "Expressing Ribozymes in Plants," Turner, P. C. (red.), Humana Press Inc., Totowa, N.J.). Spesielt er RNA polymerase III-mediert ekspresjon av tRNA fusjonsribozymer velkjent innen faget (se Kawasaki et al., Nature, 393:284-9 (1998); Kuwabara et al., Nature Biotechnol., 16:961-5 (1998); og Kuwabara et al., Mol. Cell, 2:617-27 (1998); Koseki et al., J. Virol., 73:1868-77 (1999); Kuwabara et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96:1886-91 (1999); Tanabe et al., Nature, 406:473-4 (2000)). Det er typisk et antall potensielle hammerhead ribozymspaltingssteder innen en gitt mål cDNA sekvens. Foretrukket er ribozymet utviklet slik at spaltingsgjenkjennelsessetet er lokalisert nær 5' enden av mål mRNAet for å øke effektivitet og minimere den intracellulære akkumuleringen av ikke-funksjonelle mRNA transkripter. Dessuten ville anvendelsen

45 av et hvilket som helst spaltingsgjenkjennelsessete lokalisert i målsekvensen som koder for forskjellige andeler av mål mRNAet tillate den selektive målsøking av det ene eller andre målgener.

[0085] Ribozymmer for anvendelse i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen inkluderer også RNA endoribonukleaser ("Cech-type ribozymmer") så som det ene som forekommer naturlig i *Tetrahymena thermophila* (kjent som IVS, eller L-19 IVS RNAet) og som har blitt beskrevet i stor utstrekning i Zaug et al., Science, 224:574-578 (1984); Zaug, et al.,

50

Science, 231:470-475 (1986); Zaug et al., Nature, 324:429-433 (1986); Internasjonal Patentpublikasjon nr. WO 88/04300; og Been et al., Cell, 47:207-216 (1986)). Cech-type ribozymene har et åtte basepar aktivt sete som hybridiserer til en mål RNA sekvens hvoretter spalting av mål RNAet finner sted. I én utførelsesform anvender fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen de Cech-type ribozymene som målsøker åtte base-par aktivt sete sekvenser som foreligger i et målgen eller nukleinsyresekvens.

[0086] Ribozymer kan være sammensatt av modifiserte oligonukleotider (f.eks. for forbedret stabilitet, målsøking, etc.) og kan være kjemisk syntetisert eller produsert ved en ekspresjonsvektor. Fordi ribozymer, i motsetning til antisense-molekyler, er katalytiske, er det krevet en lavere intracellulær konsentrasjon for effektivitet. I tillegg kan, i visse utførelsesformer, et ribozym bli designet ved først å identifisere en sekvensandel tilstrekkelig til å forårsake effektiv "knockdown" ved RNAi. Andeler av den samme sekvensen kan så bli inkorporert til et ribozym.

[0087] Alternativt kan målgenekspresjon bli redusert ved å målsøke deoksyribonukleotidsekvenser komplementære til den regulatoriske regionen av genet (dvs. promoteren og/eller enhancere) for å danne trippelheliske strukturer som forhindrer transkripsjon av genet i målceller i kroppen. (Se generelt Helene, C., Anticancer Drug Des., 6:569-84 (1991); Helene et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 660:27-36 (1992); og Maher, L. J., Bioassays, 14:807-15 (1992)).

[0088] Nukleinsyremolekyler som skal bli anvendt i trippelheliksdannelse for inhiberingen av transkripsjon er foretrukket enkel-trådet og sammensatt av deoksyribonukleotider. Basesammensetningen av disse oligonukleotidene skulle fremme trippelheliksdannelse via Hoogsteen baseparingsregler, som generelt krever at anselige strekker av enten puriner eller pyrimidiner foreligger på én tråd av en dupleks. Nukleotidsekvenser kan være pyrimidinbasert, som vil resultere i TAT og CGC trippletter over de tre assosierte trådene av den resulterende trippelheliksen. De pyrimidin-rike molekylerne tilveiebringer basekomplementaritet til en purin-rik region av en enkelttråd av dupleksen i en parallell orientering til den tråden. I tillegg kan nukleinsyremolekyler være valgt som er purin-rike, for eksempel, som inneholder et strekk av G-rester. Disse molekylerne vil danne en trippelheliks med en DNA dupleks som er rik på GC par, hvor hoveddelen av purinrestene er lokalisert på en enkelttråd av den målsøkte dupleksen, som resulterer i CGC trippletter over de tre trådene i tripleksen.

[0089] Alternativt kan målsekvensene som kan bli målsøkt for trippelheliksdannelse bli øket ved å danne et såkalt "switchback" nukleinsyremolekyl. Switchbackmolekyler blir syntetisert på en alternerende 5'-3', 3'-5' måte, slik at de baseparer med først én tråd av en dupleks og så den andre, og eliminerer nødvendigheten for at et anselig strekk av enten puriner eller pyrimidiner foreligger på én tråd av en dupleks.

[0090] Alternativt kan DNA enzymer bli anvendt for å inhiberer ekspresjon av målgen, så som sclerostingenet. DNA enzymer inkorporerer noen av de mekanistiske kjennetegnene av både antisense og ribozymteknologier. DNA enzymer er designet slik at de gjenkjenner en spesiell målnukleinsyresekvens, mye lik et antisense oligonukleotid. De er, imidlertid, også katalytiske og spalter spesifikt målnukleinsyren.

[0091] DNA enzymer inkluderer to grunnleggende typer identifisert ved Santoro og Joyce (se, for eksempel, U.S. Patent Nr. 6,110,462). Det 10-23 DNA enzymet omfatter en løkkestruktur som forbinder to armer. De to armene tilveiebringer spesifisitet ved å gjenkjenne den spesielle mål-nukleinsyresekvensen mens løkkestrukturen tilveiebringer katalytisk funksjon under fysiologiske betingelser.

[0092] Foretrukket, er den unike eller hovedsakelig unike sekvensen et G/C rikt segment på omtrent 18 til 22 nuklotider. Høyt G/C innhold hjelper til med å sikre en sterkere vekselvirkning mellom DNA enzymet og målsekvensen. Den spesifikke antisense gjenkjennelsessekvensen som vil målsøke enzymet til "beskjeden" kan være delt mellom de to armene av DNA enzymet.

[0093] Fremgangsmåter for fremstilling og administrering av DNA enzymer kan bli funnet, for eksempel, i U.S. Patent Nr. 6,110,462. I tillegg vil en fagperson erkjenne at, i likhet med antisense oligonukleotid, kan DNA enzymer være eventuelt modifisert for å forbedre stabilitet og forbedre motstand mot nedbrytning.

5 **[0094]** Inhiberende oligonukleotider kan bli administrert direkte eller levert til celler ved transformasjon eller transfeksjon via en vektor, inkludert virale vektorer eller plasmider, i hvilke det har blitt plassert DNA som koder for det inhiberende oligonukleotidet med de passende regulatoriske sekvenser, inkludert en promoter, for å resultere i ekspresjon av det inhiberende oligonukleotidet i den ønskede cellen. Kjente fremgangsmåter inkluderer standard transient transfeksjon, stabil transfeksjon og levering ved anvendelse av virus som spenner fra retrovirus til adenovirus. Levering av nukleinsyreinhibitorer ved replikering eller replikasjons-mangelfulle vektorer er forventet. Ekspresjon kan også bli drevet ved enten konstitutive eller induserbare promotersystemer (Paddison et al., Methods Mol. Biol., 265:85-100 (2004)). I andre utførelsesformer, kan ekspresjon være under kontrollen av vevs- eller utviklings-spesifikke promotere.

15 **[0095]** For eksempel, kan vektorer bli introdusert ved transfeksjon ved anvendelse av bærersammensetninger så som Lipofectamine 2000 (Life Technologies) eller Oligofectamine (Life Technologies). Transfeksjonseffektivitet kan bli sjekket ved anvendelse av fluorescensmikroskopi for mammalske cellelinjer etter ko-transfeksjon av hGFP-kodende pAD3 (Kehlenback et al., J. Cell Biol., 141:863-74 (1998)).

20 **[0096]** Leveringsruten vil være den som tilveiebringer den beste inhiberende effekten som målt i henhold til kriteriene beskrevet over. Levering mediert ved kationiske liposomer, levering ved retrovirale vektorer og direkte levering er effektiv.

25 **[0097]** Effektiviteten av det inhiberende oligonukleotidet kan bli vurdert ved en hvilken som helst av en rekke analyser, inkludert revers transkriptase polymerase kjedereaksjon eller Northern blottingsanalyse for å bestemme nivået av eksisterende human sclerostin mRNA, eller Western blottingsanalyse ved anvendelse av antistoffer som gjenkjenner det humane sclerostin proteinet, etter tilstrekkelig tid for omforming av den endogene samling etter ny proteinsyntese er undertrykket.

30 EKSEMPEL

[0098] Dette eksempelet beskriver *in vivo* studier hvori et sclerostin-bindende middel reduserte nivået av en markør for benresorpsjon og øket nivået av én eller flere markører for bendannelse.

35 **[0099]** En enkelt-senter, randomisert, dobbel-blind, placebo-kontrollert, stigende enkelt-dose studie i friske menn og postmenopausale kvinner ble gjennomført. Omtrent 72 subjekter ble opptatt i én av seks dosekohorter. For kohorter 1, 2, 3a, 4, 5 og 6a, ble åtte friske postmenopausale kvinner randomisert til å motta et sclerostin-bindende middel eller placebo via subkutan injeksjon i et 3:1 forhold ved dosenivåer på henholdsvis 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 5 mg/kg eller 10 mg/kg. I kohorter 3b og 6b, mottok 8 friske menn det sclerostin-bindende midlet eller en placebo intravenøst og subkutan i et 3:3:1:1 forhold (sclerostin-bindende middel intravenøst: sclerostin-bindende middel subkutan: placebo intravenøst: placebo subkutan) ved et dosenivå på henholdsvis 1 mg/kg eller 10 mg/kg (redusert til 5 mg/kg). For kohorter 3c og 6c, ble fire friske postmenopausale kvinner randomisert til å motta det sclerostin-bindende midlet eller placebo intravenøst i et 3:1 forhold ved et dosenivå på henholdsvis 1 mg/kg eller 10 mg/kg (redusert til 5 mg/kg).

45 **[0100]** Anti-sclerostin terapien ble overvåket ved å måle nivåene av benresorpsjonsmarkører og bendannelsesmarkører før administrasjon, så minst hver uke i 12 uker etter administrasjon. P1NP og BSAP nivåer ble overvåket etter en enkelt-dose subkutan administrasjon av sclerostin-bindende middel i friske, postmenopausale kvinner (se Figurene 1 og 2). Subjekter dosert ved 0,1 mg/kg og 0,3 mg/kg nøt godt av den minste forhøyelse av P1NP eller BSAP nivåer (f.eks. nivåer øket mindre enn 20 %).

[0101] P1NP nivåer i subjekter gitt 1 mg/kg øket omtrent 20 % ved Dag 10 og avtok gradvis til grunnlinje rundt Dag 56, mens BSAP nivåer toppet ved Dag 14 ved omkring 30 % over grunnlinje. P1NP og BSAP nivåer i subjekter gitt 3 mg/kg toppet ved Dag 21 ved omtrent 100 % (P1NP) og 60 % (BSAP) økning fra grunnlinje, og returnerte til grunnlinje omkring Dag 56. I subjekter administrert 5 mg/kg, steg nivået av P1NP til omkring 140 % over grunnlinje ved Dag 14 etter-administrasjon, og forble forhøyet ved Dag 77. Med andre ord, øket nivået av P1NP omkring 140 % ved to uker etter-behandling. BSAP steg til omkring 115 % over grunnlinje og forble forhøyet ved Dag 84. Likeledes utløste administrasjon av 10 mg/kg en 180 % økning i P1NP nivåer ved omkring Dag 28. P1NP nivåer forble forhøyet gjennom hele overvåkningsperioden. Subjekter administrert 10 mg/kg viste en toppøkning av BSAP nivåer ved Dag 21 (125 % grunnlinje i 3 uker etter-administrasjon), som også forble forhøyet ved Dag 84. Resultatene av studien er illustrert i Figurene 1 og 2.

[0102] Osteokalsin ble også overvåket etter en enkelt-dose, subkutan administrasjon av sclerostin-bindende middel i friske, postmenopausale kvinner (se Figur 3). Subjekter gitt mindre enn 1 mg/kg opplevde lite forhøyelse av Osteokalsin. Osteokalsinnivåer fluktuerte i pasienter administrert 1 mg/kg, med toppen ved omkring 30 % over grunnlinje ved Dager 21 og 35. Osteokalsinnivåer toppet ved omkring 100 % over grunnlinje ved Dag 21 i subjekter administrert 3 mg/kg, og nivåer forble forhøyet inntil omkring Dag 56. Likeledes resulterte administrasjon av 5 mg/kg sclerostin-bindende middel i en 140 % økning i osteokalsinnivåer ved dag 28, disse nivåene forble ved Dag 84. Subjekter dosert ved 10 mg/kg viste et topp osteokalsinnivå på omkring 180 % over grunnlinje ved Dag 35. Osteokalsinnivåer forble forhøyet over grunnlinje inntil minst omkring Dag 77.

[0103] Nivåer av den benresorptive markøren sCTX ble også overvåket (se Figur 4). Subjekter administrert placebo og 0,1 mg/kg viste moderate reduksjoner i sCTX nivåer (f.eks. mindre enn 20 %). Administrasjon av 0,3 mg/kg av sclerostin-bindende middel reduserte sCTX nivåer ved omkring 20 % ved Dag 21 (dvs. sCTX nivåer ble redusert omkring 20 % ved to uker etter behandling). Nivåer fluktuerte i subjekter dosert ved 1 mg/kg men nådde omkring 30 % under grunnlinje ved Dager 10, 28 og 49. Nivåer i subjekter administrert 3 mg/kg, 5 mg/kg og 10 mg/kg falt lavest ved Dag 14 til henholdsvis omkring 35 %, 55 % og 55 % under grunnlinje, og nivåer forble under grunnlinje når overvåket deretter. En sammenligning av nivåene av alle overvåkede biomarkører er tilveiebrakt i Figur 5.

[0104] Serum ioniserte kalsiumnivåer ble overvåket etter en enkelt, subkutan dose av sclerostin-bindende middel i friske, postmenopausale kvinner (se Figur 6). Påfallende fluktuerte ikke ioniserte kalsiumnivåer dramatisk ved en hvilken som helst dosering. Faktisk opplevde alle subjekter (inkludert de som mottok placebo) en moderat transient reduksjon i serum ionisert kalsium på omtrent 5 % i løpet av overvåkningsperioden.

[0105] Til slutt ble benmineraltetthet målt i ryggraden og hoften til friske, postmenopausale kvinner som mottok 1 mg/kg, 3 mg/kg, 5 mg/kg eller 10 mg/kg sclerostin-bindende middel (se Figur 7). Signifikante økninger i BMD ble observert i ryggraden, for eksempel, ved Dager 28, 56 og 84, spesielt i pasienter som mottar 5 mg/kg og 10 mg/kg. BMD i hoften øket mindre enn den i ryggraden, men BMD var forhøyet ved Dag 56 i pasienter administrert 3 mg/kg, 5 mg/kg og 10 mg/kg. BMD var videre forhøyet ved Dag 84 i pasienter dosert ved 5 mg/kg og 10 mg/kg.

[0106] Dette eksempelet illustrerer evnen fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen har til å redusere nivåer av en markør for benresorpsjon, forhøye nivåer av markører for bendannelse, og øke benmineraltetthet uten dramatiske endringer i serumkalsium. Den terapeutiske effekten av en enkeltdose av sclerostin-bindende middel er langvarig, hvor økede bendannelsesmarkørnivåer og reduserte ben-resorptive markørnivåer fortsetter å bli observert ved 84 dager (12 uker) etter behandling. Dessuten foreslår data beskrevet heri at den terapeutiske virksomheten av oppfinnelsen har signifikante fordeler sammenlignet med andre behandlinger ved "løsriving" av bendannelse og benresorpsjon for å maksimere bendannelse og mineralisering *in vivo*.

SEKVENSLISTER
SEQUENCE LISTING

[0107]

<110> Amgen Inc. Padhi, et al.

5 <120> Methods of Inhibiting Bone Resorption

<130> 31173/43242A

<150> 60/973,024

<151> 2007-09-17

<160> 396

10 <170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 190

<212> PRT

<213> Homo sapiens

15 <400> 1

Gln Gly Trp Gln Ala Phe Lys Asn Asp Ala Thr Glu Ile Ile Pro Glu
 1 5 10 15

Leu Gly Glu Tyr Pro Glu Pro Pro Pro Glu Leu Glu Asn Asn Lys Thr
 20 25 30

Met Asn Arg Ala Glu Asn Gly Gly Arg Pro Pro His His Pro Phe Glu
 35 40 45

Thr Lys Asp Val Ser Glu Tyr Ser Cys Arg Glu Leu His Phe Thr Arg
 50 55 60

Tyr Val Thr Asp Gly Pro Cys Arg Ser Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu
 65 70 75 80

Val Cys Ser Gly Gln Cys Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile
 85 90 95

Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro Ser Gly Pro Asp Phe Arg Cys Ile
 100 105 110

Pro Asp Arg Tyr Arg Ala Gln Arg Val Gln Leu Leu Cys Pro Gly Gly
 115 120 125

Glu Ala Pro Arg Ala Arg Lys Val Arg Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys
 130 135 140

Lys Arg Leu Thr Arg Phe His Asn Gln Ser Glu Leu Lys Asp Phe Gly
 145 150 155 160

Thr Glu Ala Ala Arg Pro Gln Lys Gly Arg Lys Pro Arg Pro Arg Ala
 165 170 175

Arg Ser Ala Lys Ala Asn Gln Ala Glu Leu Glu Asn Ala Tyr
 180 185 190

<210> 2

<211> 14

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

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

<210> 3

<211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 3
 5 Ser Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu Val Cys Ser Gly Gln Cys Gly Pro
 1 5 10 15
 <210> 4
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 10 <400> 4
 Trp Trp Arg Pro Ser Gly Pro Asp Phe Arg Cys Ile Pro Asp Arg Tyr
 1 5 10 15
 <210> 5
 <211> 12
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapiens
 <400> 5
 Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys Lys Arg Leu Thr Arg
 1 5 10
 <210> 6
 <211> 26
 20 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 6
 Cys Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp
 1 5 10 15
 Trp Arg Pro Ser Gly Pro Asp Phe Arg Cys
 20 25
 25 <210> 7
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 7

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 8

<211> 645

5 <212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 8

gatgtccaga tgattcagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctttgggaga catagtcacc	60
atgacttgcc aggcaagtca gggcactagc attaatTTaa actgggttca gcaaaaacca	120
gggaaggctc ctaagctcct gatctatggt tcaagcaact tggaagatgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtagata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctggaggat	240
gaagatctgg caacttattt ctgtctacaa catagttatc tcccgtaac gttcggaggg	300
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttccacca	360
tccagtgagc agttaacatc tggagggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac	420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg	480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg	540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca	600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag	645

<210> 9

<211> 236

<212> PRT

<213> Mus musculus

5 <400> 9

Met Asn Thr Arg Ala Pro Ala Glu Phe Leu Gly Phe Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15

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

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

Gln Gly Thr Ser Ile Asn Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 50 55 60

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp Gly Val
 65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 85 90 95
 Ile Ser Ser Leu Glu Asp Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln
 100 105 110

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

Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser
 130 135 140

Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn
 145 150 155 160

Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu
 165 170 175

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

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

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

Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230 235

<210> 10

<211> 711

10 <212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 10

```

atgaacacga gggcccctgc tgagttcctt gggttcctgt tgctctggtt tttaggtgcc      60
agatgtgatg tccagatgat tcagtctcca tcttccctgt ctgcatcttt gggagacata      120
gtcaccatga cttgccaggc aagtcagggc actagcatta atttaaaactg gtttcagcaa      180
aaaccaggga aggtccttaa gctcctgac tctggttcaa gcaacttgga agatggggtc      240
ccatcaaggt tcagtggcag tagatatggg acagatttca ctctcaccat cagcagcctg      300
gaggatgaag atctggcaac ttatttctgt ctacaacata gttatctccc gtacacgttc      360
ggagggggga ccaagctgga aataaaacgg gctgatgctg caccaaactgt atccatcttc      420
ccaccatcca gtgagcagtt aacatctgga ggtgcctcag tcgtgtgctt cttgaacaac      480
ttctacccca aagacatcaa tgtcaagtgg aagattgatg gcagtgaacg acaaaatggc      540
gtcctgaaca gttggactga tcaggacagc aaagacagca cctacagcat gagcagcacc      600
ctcacgttga ccaaggacga gtatgaacga cataacagct atacctgtga ggccactcac      660
aagacatcaa cttcaccatc tgtcaagagc ttcaacagga atgagtgtta g              711

```

<210> 11

<211> 443

5 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 11

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

210	215	220
Pro Cys Ile Cys Thr Val 225	Pro Glu Val Ser Ser Val 230	Phe Ile Phe Pro 235 240
Pro Lys Pro Lys Asp Val 245	Leu Thr Ile Thr Leu Thr 250	Pro Lys Val Thr 255
Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp 260	Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser 265	
Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg 275		280 285
Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile 290		295 300
Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn 305		310 315 320
Ser Pro Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys 325		330 335
Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu 340		345 350
Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe 355		360 365
Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala 370		375 380
Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr 385		390 395 400
Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly 405		410 415
Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His 420		425 430
Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys 435		440

<210> 12

<211> 1332

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 12

```

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctggtgacgc ctggggcttc agtgaagata      60
tcttgtaagg cttctggata cacattcact gaccactaca tgagctgggt gaagcagagt      120
catggaaaaa gccttgagtg gattggagat attaatccct attctggtga aactacctac      180
aaccagaagt tcaagggcac ggccacattg actgtagaca agtcttcag tatagcctac      240
atggagatcc gcggcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagatgat      300
tacgagcct ctccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgcagcc      360
aaaacgacac ccccatctgt ctatccactg gcccttggat ctgctgcca aactaactcc      420
atggtgaccc tgggatgcct ggtcaagggc tatttccttg agccagtgc agtgacctgg      480
aactctggat cctctgccag cgggtgtgac accttcccag ctgtcctgca gtctgacctc      540
tacactctga gcagctcagt gactgtcccc tccagcacct ggcccagcga gaccgtcacc      600
tgcaacgttg cccaccgggc cagcagcacc aaggtggaca agaaaattgt gcccagggat      660
tgtggttgta agccttgcat atgtacagtc ccagaagtat catctgtctt catcttcccc      720
ccaaagccca aggatgtgct caccattact ctgactccta aggtcacgtg tgttggtgga      780
gacatcagca aggatgatcc cgaggtccag ttcagctggt ttgtagatga tgtggaggtg      840
cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag cagttcaaca gcactttccg ctcagtcagt      900
gaacttccca tcatgcacca ggactggctc aatggcaagg agttcaaag cagggtaac      960
agtccagctt tccttcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg cagaccgaag     1020
gctccacagg tgtacaccat tccacctccc aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt     1080
ctgacctgca tgataacaga cttcttccct gaagacatta ctgtggagtg gcagtggaat     1140
gggcagccag cggagaacta caagaacact cagcccatca tggacacaga tggctcttac     1200
ttcatctaca gcaagctcaa tgtgcagaag agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc     1260
tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac caccatactg agaagagcct ctcccactct     1320
cctggtaaata ga                                     1332

```

<210> 13

<211> 462

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 13

```

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

```

```

Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Thr
20           25           30

```

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

Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr
290 295 300

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

Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys
325 330 335

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

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

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

Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly
385 390 395 400

Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp
405 410 415

Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp
420 425 430

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

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

<210> 14

<211> 1389

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 14

atgagatgca ggtggatctt tctctttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag	60
gtccagctgc aacagtctgg acctgaactg gtgacgcctg gggcttcagt gaagatatct	120
tgtaaggctt ctggatacac attcactgac cactacatga gctgggtgaa gcagagtcac	180
ggaaaaagcc ttgagtggat tggagatatt aatccctatt ctggtgaaac tacctacaac	240
cagaagttca agggcacggc cacattgact gtagacaagt cttccagtat agcctacatg	300
gagatccgcg gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag agatgattac	360
gacgcctctc cgtttgctta ctggggccaa gggactctgg tcactgtctc tgcagccaaa	420

acgacacccc catctgtcta tccactggcc cctggatctg ctgcccaaac taactccatg 480
 gtgaccctgg gatgcctggt caagggctat ttccctgagc cagtgcaggt gacctggaac 540
 tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc ttccagctg tctgcagtc tgacctctac 600
 actctgagca gctcagtgac tgtccccctcc agcacctggc ccagcgagac cgtcacctgc 660
 aacgttgccc acccgggccag cagcaccaag gtggacaaga aaattgtgcc cagggattgt 720
 ggttgtaagc cttgcatatg tacagtccca gaagtatcat ctgtcttcat cttcccccca 780
 aagcccaagg atgtgctcac cattactctg actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac 840
 atcagcaagg atgatcccg ggtccagttc agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac 900
 acagctcaga cgcaaccccc ggaggagcag ttcaacagca ctttccgctc agtcagtga 960
 cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat ggcaaggagt tcaaattgcag ggtcaacagt 1020
 ccagctttcc ctgcccccat cgagaaaacc atctccaaaa ccaaaggcag accgaaggct 1080
 ccacagtggt acaccattcc acctcccaag gagcagatgg ccaaggataa agtcagttctg 1140
 acctgcata taacagaatt cttccctgaa gacattactg tggagtggca gtggaatggg 1200
 cagccagcgg agaactacaa gaacactcag cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc 1260
 atctacagca agtcaatgt gcagaagagc aactgggagg caggaaatac tttcacctgc 1320
 tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac catactgaga agagcctctc ccaactctct 1380
 ggtaaatga 1389

<210> 15

<211> 218

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 15

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

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

Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Asn Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Val Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn

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

<210> 16

<211> 657

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 16

gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttgactgtgt ctctaggcct gagggccacc	60
atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatgggtg atagttatat gaactggtag	120
cagcagaaac caggacagcc acccaaaactc ctcatctatg ctgcatccaa tctagaatct	180
gggatcccag ccaggttttag tggcaatggg tctgggacag acttcaccct caacatccat	240
cctgtggagg aggaggatgc tgtaacctat tactgtcaac aaagtaatga ggatccgtgg	300
acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc	360
atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg	420
aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtgaaga ttgatggcag tgaacgacaa	480
aatggcgctc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc	540
agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc	600
actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgttag	657

<210> 17

<211> 238

10 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 17

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

<210> 18

<211> 717

5 <212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 18

```

atggagacag acacaatcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ctccactggt      60
gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttgactgtgt ctctaggcct gagggccacc      120
atctcttgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttatat gaactggtac      180
cagcagaaac caggacagcc acccaaaactc ctcatctatg ctgcatccaa tctagaatct      240
gggatcccag ccaggtttag tggcaatggg tctgggacag acttcaccct caacatccat      300
cctgtggagg aggaggatgc tgtaacctat tactgtcaac aaagtaatga ggatccgtgg      360
acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc      420
atcttccac catccagtga gcagttaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg      480
aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa      540
aatggcgctc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc      600
agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc      660
actcacaaga catcaacttc acccatgtgc aagagcttca acaggaatga gtgttag      717

```

<210> 19

<211> 449

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 19

```

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

```

```

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

```

```

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
          35          40          45

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

[illegible]

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln
370 375 380

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

Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys
405 410 415

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

Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 20

<211> 1350

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 20

gagggtccagc tgcaacaatc tggacctgag ctggtgaagc ctgggacttc agtgaagatg	60
tcctgtaagg cttctggata cacattcact gactgctaca tgaactgggt gaagcagagc	120
catgggaaga gccttgaatg gattggagat attaatcctt tcaacggtgg tactacctac	180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac	240
atgcagctca acagcctgac atctgacgac tctgcagtct attactgtgc aagatcccat	300
tattacttcg atggtagagt ccttgggat gctatggact actggggtca aggaacctca	360
gtcacctgtc cctcagccaa aacgacaccc ccattctgtc atccactggc ccctggatct	420
gctgccccaa ctaactccat ggtgacctg gtagcctgg tcaagggcta ttccctgag	480
ccagtgcagc tgacctggaa ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac ctccccagct	540
gtcctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtga ctgtcccctc cagcacctgg	600
cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc caccgggcca gcagcaccaa ggtggacaag	660
aaaattgtgc ccagggattg tggttgtaag ccttgcatat gtacagtcctc agaagtatca	720
tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag gatgtgctca ccattactct gactcctaag	780
gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatcccg aggtccagtt cagctgggtt	840
gtagatgatg tggaggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc	900
actttccgct cagtcagtga acttcccatc atgcaccagg actgggtcaa tggcaaggag	960
ttcaaatgca gggtaaacag tgcagctttc cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa	1020
accaaaggca gaccgaaggc tccacagggtg tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg	1080
gccaaggata aagtcagtct gacctgcatg ataacagact tcttccctga agacattact	1140
gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaactca gcccatcatg	1200
gacacagatg gctcttactt catctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag	1260
gcaggaaata ctttcacctg ctctgtgtta catgagggcc tgcacaacca ccatactgag	1320
aagagcctct cccactctcc tggtaaatga	1350

<210> 21

<211> 468

<212> PRT

<213> Mus musculus

5

<400> 21

```

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

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

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

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

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Phe Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn
65          70          75          80

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

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val
      100          105          110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser His Tyr Tyr Phe Asp Gly Arg Val Pro Trp
      115          120          125

Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
      130          135          140

```

Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala
 145 150 155 160
 Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
 165 170 175
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
 180 185 190
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
 195 200 205
 Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val
 210 215 220
 Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
 225 230 235 240
 Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro
 245 250 255
 Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
 260 265 270
 Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser
 275 280 285
 Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu
 290 295 300
 Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
 305 310 315 320
 Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
 325 330 335
 Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
 340 345 350
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln
 355 360 365
 Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val
 370 375 380
 Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val
 385 390 395 400
 Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln
 405 410 415
 Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn
 420 425 430
 Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
 435 440 445
 Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
 450 455 460
 Ser Pro Gly Lys
 465
 <210> 22

<211> 1407

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 22

```

atgggatgga actgggatctt tctcttctctc ttgtcaggaa ctgcagggtgt ctactctgag      60
gtccagctgc aacaatctgg acctgagctg gtgaagcctg ggacttcagt gaagatgtcc      120
tgtaaggctt ctggatacac attcactgac tgctacatga actgggtgaa gcagagccat      180
gggaagagcc ttgaatggat tggagatatt aatcctttca acggtggtac tacctacaac      240
cagaagtcca agggcaaggc cacattgact gtagacaaat cctccagcac agcctacatg      300
cagctcaaca gcctgacatc tgacgactct gcagtctatt actgtgcaag atcccattat      360
tacttcgatg gtagagtccc ttgggatgct atggactact ggggtcaagg aacctcagtc      420
accgtctcct cagccaaaac gacaccccca tctgtctatc cactggcccc tggatctgct      480
gccccaaacta actecatggt gaccctggga tgcttggtca agggctatct cctgagcca      540
gtgacagtga cctggaactc tggatccctg tccagcgggtg tgcacacctt cccagctgtc      600
ctgcagtctg acctctacac tctgagcagc tcagtgactg tcccctccag cacctggccc      660
agcgagaccg tcacctgcaa cgttgccac cgggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa      720
attgtgcccc gggattgtgg ttgtaagcct tgcataatga cagtcccaga agtatcatct      780
gtcttcatct tcccccaaaa gcccaaggat gtgctcacca ttactctgac tcctaaggtc      840
acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat gatcccaggg tccagttcag ctggtttgta      900
gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg caaccccggg aggagcagtt caacagcact      960
ttccgctcag tcagtgaact tcccatcatg caccaggact ggctcaatgg caaggagttc     1020
aatgcagggg tcaacagtgc agctttccct gcccccatcg agaaaaccat ctccaaaacc     1080
5 aaaggcagac cgaaggctcc acagggtgtac accattccac ctcccaagga gcagatggcc     1140
aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata acagacttct tccctgaaga cattactgtg     1200
gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag aactacaaga aactcagcc catcatggac     1260
acagatggct ctacttcat ctacagcaag ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggca     1320
ggaaatactt tcacctgctc tgtgttacat gagggcctgc acaaccacca tactgagaag     1380
agcctctccc actctcttgg taaatga                                     1407

```

<210> 23

<211> 217

<212> PRT

10 <213> Rabbit-Mouse Chimera

<400> 23

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

<210> 24

<211> 654

5 <212> DNA

<213> Rabbit-Mouse Chimera

<400> 24

```

gcgcaagtgc tgaccacagac tccagcctcc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc      60
atcaattgcc agtccagtca gagtgtttat gataacaact ggtagcctg gtttcagcag      120
aaaccagggc agcctcccaa gctcctgatt tatgatgcat ccgatctggc atctggggtc      180
ccatcgcggt tcagtggcag tggatctggg acacagttca ctctcaccat cagcggcgtg      240
cagtgtgccg atgctgccac ttactactgt caaggcgctt ataatgatgt tatttatgct      300
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgtacggatg ctgcaccaac tgtatccatc      360
ttcccaccat ccagtgaaca gttaacatct ggaggcgctt cagtcgtgtg cttcttgaac      420
aacttctacc ccaaagacat caatgtcaag tgggaagattg atggcagtga acgacaaaat      480
ggcgtcctga acagttggac tgatcaggac agcaaagaca gcacctacag catgagcagc      540
accctcacgt tgaccaagga cgagtatgaa cgacataaca gctataacctg tgaggccact      600
cacaagacat caacttcacc cattgtcaag agcttcaaca ggaatgagtg ttag          654

```

<210> 25

<211> 239

<212> PRT

5 <213> Rabbit-Mouse Chimera

<400> 25

```

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

Leu Pro Gly Ala Thr Phe Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser
          20          25          30

Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser
          35          40          45

Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Trp Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro
          50          55          60

```

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser
65 70 75 80

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
85 90 95

Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
100 105 110

Gln Gly Ala Tyr Asn Asp Val Ile Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu
115 120 125

Val Val Val Lys Arg Thr Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro
130 135 140

Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe
145 150 155 160

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp
165 170 175

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

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

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

Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225 230 235

<210> 26

<211> 720

<212> DNA

5 <213> Rabbit-Mouse Chimera

<400> 26

```
atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc      60
acatttgccg aagtgtgac ccagactcca gcctccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca      120
gtcaccatca attgccagtc cagtcagagt gtatatgata acaactgggt agcctggttt      180
cagcagaaac cagggcagcc tcccaagctc ctgatttatg atgcatccga tctggcatct      240
gggggcccat cgcggttcag tggcagtggg tctgggacac agttcactct caccatcagc      300
ggcgtgcagt gtgccgatgc tgccacttac tactgtcaag gcgcttataa tgatgttatt      360
tatgctttcg gcggagggac cgagggtggt gtcaaacgta cggatgctgc accaactgta      420
tccatcttcc caccatccag tgagcagtta acatctggag gtgcctcagt cgtgtgcttc      480
ttgaacaact tctaccccaa agacatcaat gtcaagtggg agattgatgg cagtgaacga      540
caaatggcg tcctgaacag ttggactgat caggacagca aagacagcac ctacagcatg      600
agcagcacc tcacgttgac caaggacgag tatgaacgac ataacagcta tacctgtgag      660
gccactcaca agacatcaac ttcacccatt gtcaagagct tcaacaggaa tgagtgttag      720
```

<210> 27

10 <211> 433

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Humanized Antibody

<400> 27

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
 1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Trp
 20 25 30

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

Thr Ile Asp Ser Gly Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
 50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Met Asp Leu Lys Met Thr
 65 70 75 80

Ser Leu Thr Thr Gly Asp Thr Ala Arg Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Trp
 85 90 95

Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 100 105 110

Lys Gly Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr
 115 120 125

Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu
 130 135 140

5 Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His

145		150		155		160
Thr Phe Pro Ala Val	Leu Gln Ser Asp	Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser				
	165	170			175	
Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn						
	180	185			190	
Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro						
	195	200			205	
Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser						
	210	215			220	
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr						
	225	230			235	240
Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp						
	245	250			255	
Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr						
	260	265			270	
Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser						
	275	280			285	
Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu						
	290	295			300	
Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys						
	305	310			315	320
Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr						
	325	330			335	
Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr						
	340	345			350	
Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln						
	355	360			365	
Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met						
	370	375			380	
Asn Thr Asn Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys						
	385	390			395	400
Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu						
	405	410			415	
Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly						
	420	425			430	

Lys

<210> 28

<211> 1302

5 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polynucleotide

<220>

<221> misc_feature

<223> Humanized Antibody

<400> 28

cagtcgctgg aggagtcogg gggtcgccctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc	60
tgcacagcct ctggattctc cctcagtagt tattggatga actgggtccg ccaggctcca	120
ggggaggggc tggaatggat cggaaccatt gattctgggtg gtaggacgga ctacgcgagc	180
tgggcaaaag gccgattcac catctccaga acctcgacta cgatggatct gaaaatgacc	240
agtctgacga cgggggacac ggcccgttat ttctgtgccg gaaattggaa cttgtggggc	300
caaggcaccc tcgtcacctg ctcgagcgct tctacaaagg gcccatctgt ctatccactg	360
gccctggat ctgctgccca aactaactcc atgggtgaccc tgggatgcct ggtcaagggc	420
tatttccctg agccagtgc acgtgacctg aactctggat ccctgtccag cgggtgtgcac	480
accttcccag ctgtcctgca gtctgacctc tacactctga gcagctcagt gactgtcccc	540
tccagcacct ggcccagcga gaccgtcacc tgcaacgttg cccaccggc cagcagcacc	600
aagggtggaca agaaaattgt gcccagggat tgtggttgta agccttgcat atgtacagtc	660
ccagaagtat catctgtctt catcttcccc ccaaagccca aggatgtgct caccattact	720
ctgactecta aggtcacgtg tgtgtggta gacatcagca aggatgatcc cgaggtccag	780
ttcagctggg ttgtagatga tgtggagggtg cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag	840
cagttcaaca gcactttccg ctgagtcagt gaacttccca tcatgcacca ggactggctc	900
aatggcaagg agttcaaag caggggtcaac agtgcagctt tccctgcccc catcgagaaa	960
accatctcca aaaccaaagg cagaccgaag gctccacagg tgtacaccat tccacctccc	1020
aaggagcaga tggccaagga taaagtacgt ctgacctgca tgataacaga cttcttccct	1080
gaagacatta ctgtggagtg gcagtggaaat gggcagccag cggagaacta caagaacact	1140
cagcccatca tggacacaga tggctcttac ttcgtctaca gcaagctcaa tgtgcagaag	1200
agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac	1260
5 caccatactg agaagagcct ctcccactct cctggtaaat ga	1302

<210> 29

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

10 <220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Humanized Antibody

15 <400> 29

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

165										170										175													
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu																		
			180					185					190																				
Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val																		
		195					200					205																					
Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys																		
	210					215					220																						
Ile	Val	Pro	Arg	Asp	Cys	Gly	Cys	Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro																		
225					230				235						240																		
Glu	Val	Ser	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu																		
				245				250						255																			
Thr	Ile	Thr	Leu	Thr	Pro	Lys	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser																		
			260					265						270																			
Lys	Asp	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Ser	Trp	Phe	Val	Asp	Asp	Val	Glu																		
		275					280					285																					
Val	His	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr																		
	290					295					300																						
Phe	Arg	Ser	Val	Ser	Glu	Leu	Pro	Ile	Met	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn																		
305					310				315					320																			
Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys	Arg	Val	Asn	Ser	Ala	Ala	Phe	Pro	Ala	Pro																		
				325				330						335																			
Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Arg	Pro	Lys	Ala	Pro	Gln																		
			340					345					350																				
Val	Tyr	Thr	Ile	Pro	Pro	Pro	Lys	Glu	Gln	Met	Ala	Lys	Asp	Lys	Val																		
		355					360					365																					
Ser	Leu	Thr	Cys	Met	Ile	Thr	Asp	Phe	Phe	Pro	Glu	Asp	Ile	Thr	Val																		
		370				375					380																						
Glu	Trp	Gln	Trp	Asn	Gly	Gln	Pro	Ala	Glu	Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr	Gln																		
385					390					395				400																			
Pro	Ile	Met	Asn	Thr	Asn	Gly	Ser	Tyr	Phe	Val	Tyr	Ser	Lys	Leu	Asn																		
				405					410					415																			
Val	Gln	Lys	Ser	Asn	Trp	Glu	Ala	Gly	Asn	Thr	Phe	Thr	Cys	Ser	Val																		
			420					425					430																				
Leu	His	Glu	Gly	Leu	His	Asn	His	His	Thr	Glu	Lys	Ser	Leu	Ser	His																		
		435				440						445																					

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 30

<211> 1359

5 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polynucleotide

<220>

<221> misc_feature

<223> Humanized Antibody

<400> 30

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccactgtcag	60
tcgctggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc	120
acagcctctg gattctccct cagtagttat tggatgaact gggtcgcca ggctccagg	180
gaggggctgg aatggatcgg aaccattgat tctggtggtg ggacggacta cgcgagctgg	240
gcaaaaggcc gattcaccat ctccagaacc tcgactacga tggatctgaa aatgaccagt	300
ctgacgaccg gggacacggc ccgttatttc tgtgccagaa attggaactt gtggggccaa	360
ggcacctctg tcaccgtctc gagcgttctt acaaagggcc catctgtcta tccactggcc	420
cctggatctg ctgcccaaac taactccatg gtgacctgg gatgcctggt caagggctat	480
ttccctgagc cagtgcaggt gacctggaac tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc	540
ttcccagctg tcctgcagtc tgacctctac actctgagca gctcagtgac tgtccctcc	600
agcacctggc ccagcgagac cgtcacctgc aacgttgccc acccggccag cagcaccaag	660
gtggacaaga aaattgtgcc cagggattgt ggttgtaagc cttgcatatg tacagtccca	720
gaagtatcat ctgtcttcat cttcccccca aagcccaagg atgtgtcac cattactctg	780
actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac atcagcaagg atgatccga ggtccagttc	840
agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag	900
ttcaacagca ctttccgctc agtcagtga cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat	960
ggcaaggagt tcaaatgcag ggtcaacagt gcagctttcc ctgcccccat cgagaaaacc	1020
atctccaaaa ccaaaggcag accgaaggct ccacagggtg acaccattcc acctcccaag	1080
gagcagatgg ccaaggataa agtcagtctg acctgcatga taacagactt cttccctgaa	1140
gacattactg tggagtggca gtggaatggg cagccagcgg agaactacaa gaacactcag	1200
cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc gtctacagca agctcaatgt gcagaagagc	1260
aactgggagg caggaaatac ttcacctgc tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac	1320
5 catactgaga agagcctctc ccactctcct ggtaaatga	1359

<210> 31

<211> 213

<212> PRT

<213> Mus musculus

10 <400> 31

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

Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 32

<211> 642

5 <212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 32

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

<210> 33

<211> 235

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 33

Met His Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
 1 5 10 15

Val Ile Val Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Ile
 20 25 30

Val Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Leu Ile Cys Ser Ala Ser
 35 40 45

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

5

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

Ala Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Ser His Ser Leu Thr Ile
 85 90 95

Ser Arg Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg
 100 105 110

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

Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu
 130 135 140

Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
 145 150 155 160

Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
 165 170 175

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

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

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

Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230 235

<210> 34

<211> 708

<212> DNA

10

<213> Mus musculus

<400> 34

atgcattttc aagtgcagat tttcagcttc ctgctaataca gtgcctcagt catagtgtcc 60
 agagggcaaa ttgttctcac ccagtctcca acaatcgtgt ctgcatctcc agggggagaag 120
 gtcaccctaa tctgcagtgc cagttcaagt gtaagtttcg tggactgggt ccagcagaag 180
 ccaggcactt ctcccaaacg ctggatttac agaacatcca acctgggttt tggagtcctt 240
 gctcgcttca gtggcgggtg atctgggacc tctcactctc tcacaatcag ccgaatggag 300
 gctgaagatg ctgccactta ttactgccag caaaggagta cttaccacc cacttcgggt 360
 gctgggacca agctggaact gaaacgggct gatgtgcac caactgtatc catcttccca 420
 ccattccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 480
 taccctaaag acatcaatgt caagtggaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgctc 540
 ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccttc 600
 acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 660
 acatcaactt caccattgt caagagcttc aacaggaatg agtggttag 708

<210> 35

<211> 449

5 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 35

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30

Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg His Pro Ser Gly Lys Asn Leu Glu
 35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Val
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Asn Ser Gln Val
 65 70 75 80

Phe Leu Lys Ile Ala Asn Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Ile Glu Asp Phe Asp Tyr Asp Glu Glu Tyr Tyr Ala Met
 100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Ile Val Ser Ser Ala Lys Thr
 115 120 125

Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr
 130 135 140

Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160

Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His
 165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser
 180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn

195	200	205
Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro 210 215 220		
Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser 225 230 235 240		
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr 245 250 255		
Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp 260 265 270		
Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr 275 280 285		
Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser 290 295 300		
Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu 305 310 315 320		
Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys 325 330 335		
Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr 340 345 350		
Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr 355 360 365		
Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln 370 375 380		
Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met 385 390 395 400		
Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys 405 410 415		
Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu 420 425 430		
Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly 435 440 445		

Lys

<210> 36

<211> 1350

5 <212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 36

```

cagggtactc tgaaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtcctg      60
acttgttctt tctctgggtt ttacttgagc acttctggta tgggtgtagg ctggattcgt      120
caccatcag ggaagaatct ggagtggtg gcacacattt ggtgggatga tgtaagcgc      180
tataaccag tcctgaagag ccgactgact atctccaagg atacctcaa cagccaggta      240
ttctcaaga tcgccaatgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgetcgaata      300
gaggactttg attacgacga ggagtattat gctatggact actggggtca aggaacctca      360
gtcatcgtct cctcagccaa aacgacaccc ccctctgtct atccactggc ccctggatct      420
gctgccccaa ctaactccat ggtgaccctg ggatgcctgg tcaagggcta ttccctgag      480
ccagtgcag tgacctggaa ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac ctcccagct      540
gtcctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtga ctgtccctc cagcacctgg      600
cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc caccggcca gcagcaccaa ggtggacaag      660
aaaattgtgc ccagggattg tggttgtaag ccttgcatat gtacagtccc agaagtatca      720
tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag gatgtgtcga ccattactct gactcctaag      780
gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatcccg aggtccagtt cagctggttt      840
gtagatgatg tggagggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc      900
actttccgct cagtcagtga acttcccatc atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag      960
ttcaaatgca gggccaacag tgcagcttcc cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa     1020
accaaggca gaccgaaggc tccacaggtg tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg     1080
gccaaggata aagtcagtct gacctgcatg ataacagact tcttccctga agacattact     1140
gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaactca gcccatcatg     1200
gacacagatg gctcttactt cgtctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag     1260
gcaggaaata ctttcacctg ctctgtgtta catgagggcc tgcacaacca ccatactgag     1320
aagagcctct cccactctcc tggtaaatga                                     1350

```

<210> 37
 <211> 468
 <212> PRT

5 <213> Mus musculus
 <400> 37

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

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

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

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

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

Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
325 330 335

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Pro Gly Lys
465

<210> 38

<211> 1407

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 38

atgggcaggc ttacttcttc attcctgcta ctgattgtcc ctgcatatgt cctgtcccag

60

```

gttactctga aagagtctgg ccctgggata ttgcagccct cccagaccct cagtctgact 120
tgttctttct ctgggttttc actgagcact tctggtatgg gtgtaggctg gattcgtcac 180
ccatcagggg agaatctgga gtggctggca cacatttggt gggatgatgt caagcgctat 240
aaccagtc tgaagagccg actgactatc tccaaggata cctccaacag ccaggtattc 300
ctcaagatcg ccaatgtgga cactgcagat actgccacat actactgtgc tcgaatagag 360
gactttgatt acgacgagga gtattatgct atggactact ggggtcaagg aacctcagtc 420
atcgtctcct cagccaaaac gacaccccca tctgtctatc cactggcccc tggatctgct 480
gccccaaacta actccatggt gaccctggga tgccctggta agggctatct ccctgagcca 540
gtgacagtga cctggaactc tggatccctg tccagcgggtg tgcacacctt cccagctgtc 600
ctgcagctctg acctctacac tctgagcagc tcagtgactg tccccctccag cacctggccc 660
agcgagaccg tcacctgcaa cgttgccca ccgccagca gcaccaaggt ggacaagaaa 720
attgtgcccc gggattgtgg ttgtaagcct tgcataatga cagtcaccaga agtatcatct 780
gtcttcatct tcccccaaaa gcccaaggat gtgctcacca ttactctgac tctaaggtc 840
acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat gatcccgagg tccagttcag ctggtttgta 900
gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg caacccccggg aggagcagtt caacagcact 960
ttccgctcag tcagtgaact tcccatcatg caccaggact ggctcaatgg caaggagttc 1020
aaatgcaggg tcaacagtgc agctttccct gccccatcg agaaaaccat ctccaaaacc 1080
aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac accattccac ctcccaagga gcagatggcc 1140
aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata acagacttct tccctgaaga cattactgtg 1200
gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag aactacaaga aactcagcc catcatggac 1260
acagatggct cttacttcgt ctacagcaag ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggca 1320
ggaaataact tcacctgtct tgtgttacat gagggcctgc acaaccacca tactgagaag 1380
agcctctccc actctcctgg taaatga 1407

```

<210> 39

<211> 5

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 39

Asp His Tyr Met Ser

1 5

<210> 40

<211> 17

10 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 40

Asp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Glu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 41

15 <211> 10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 41

Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr

1 5 10

20 <210> 42

<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 42
5 Gln Ala Ser Gln Gly Thr Ser Ile Asn Leu Asn
1 5 10
<210> 43
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus
10 <400> 43
Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp
1 5
<210> 44
<211> 9
<212> PRT
15 <213> Mus musculus
<400> 44
Leu Gln His Ser Tyr Leu Pro Tyr Thr
1 5
<210> 45
<211> 5
20 <212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 45
Asp Cys Tyr Met Asn
1 5
<210> 46
25 <211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 46
Asp Ile Asn Pro Phe Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly
30 <210> 47
<211> 16
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 47
Ser His Tyr Tyr Phe Asp Gly Arg Val Pro Trp Asp Ala Met Asp Tyr
35 1 5 10 15
<210> 48
<211> 15
<212> PRT
<213> Mus musculus
40 <400> 48
Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn
1 5 10 15
<210> 49
<211> 7
<212> PRT
45 <213> Mus musculus

<400> 49
 Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 1 5
 <210> 50
 <211> 9
 5 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 50
 Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr
 1 5
 <210> 51
 10 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Rabbit-Mouse Chimera
 <400> 51
 Ser Tyr Trp Met Asn
 1 5
 15 <210> 52
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Rabbit-Mouse Chimera
 <400> 52
 Thr Ile Asp Ser Gly Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
 1 5 10 15
 20 <210> 53
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Rabbit-Mouse Chimera
 25 <400> 53
 Asn Trp Asn Leu
 1
 <210> 54
 <211> 13
 <212> PRI
 30 <213> Rabbit-Mouse Chimera
 <400> 54
 Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Trp Leu Ala
 1 5 10
 <210> 55
 <211> 7
 35 <212> PRT
 <213> Rabbit-Mouse Chimera
 <400> 55
 Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser
 1 5
 <210> 56
 40 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Rabbit-Mouse Chimera
 <400> 56
 Gln Gly Ala Tyr Asn Asp Val Ile Tyr Ala
 1 5 10
 45 <210> 57
 <211> 7

<212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 57
 Thr Ser Gly Met Gly Val Gly
 1 5
 5 <210> 58
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 58
 His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Val Leu Lys Ser
 1 5 10 15
 10 <210> 59
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 15 <400> 59
 Glu Asp Phe Asp Tyr Asp Glu Glu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 60
 <211> 10
 <212> PRT
 20 <213> Mus musculus
 <400> 60
 Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Phe Val Asp
 1 5 10
 <210> 61
 <211> 7
 25 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 61
 Arg Thr Ser Asn Leu Gly Phe
 1 5
 <210> 62
 30 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 62
 Gln Gln Arg Ser Thr Tyr Pro Pro Thr
 1 5
 35 <210> 63
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 40 <400> 63
 Cys Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp
 1 5 10 15
 Trp Arg Pro Ser
 20
 <210> 64
 <211> 20
 <212> PRT
 45 <213> Homo sapiens

<400> 64
 Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp
 1 5 10 15

 Arg Pro Ser Gly
 20
 <210> 65
 <211> 20
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 65
 Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg
 1 5 10 15

 Pro Ser Gly Pro
 20
 <210> 66
 10 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 66
 Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro
 1 5 10 15

 Ser Gly Pro Asp
 20
 15 <210> 67
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 67
 Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro Ser
 1 5 10 15

 Gly Pro Asp Phe
 20
 20 <210> 68
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25 <400> 68
 Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro Ser Gly
 1 5 10 15

 Pro Asp Phe Arg
 20
 <210> 69
 <211> 20
 <212> PRT
 30 <213> Homo sapiens
 <400> 69
 Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro Ser Gly Pro
 1 5 10 15

 Asp Phe Arg Cys
 20
 <210> 70

<211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 70
 5 Ser Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu Val Cys Ser Gly Gln Cys
 1 5 10
 <210> 71
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 10 <400> 71
 Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys
 1 5
 <210> 72
 <211> 8
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapiens
 <400> 72
 Cys Arg Glu Leu His Phe Thr Arg
 1 5
 <210> 73
 <211> 7
 20 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 73
 Cys Ile Pro Asp Arg Tyr Arg
 1 5
 <210> 74
 25 <211> 399
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Polynucleotide
 30 <220>
 <221> misc_feature
 <223> Humanized Antibody Sequence
 <400> 74
 atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct ccaggtgcc 60
 acatttgctc aagttctgac ccagagtcca agcagttctt ccgccagcgt aggcgatcgt 120
 gtgactatta cctgtcaatc tagtcagagc gtgtatgata acaattggct ggcgtgggtac 180
 cagcaaaaac cgggcaaagc cccgaagctg ctcatctatg acgcgtccga tctggctagc 240
 ggtgtgccaa gccgtttcag tggcagtggc agcgggtactg actttaccct cacaatttcg 300
 tctctccagc cggaagattt cgccacttac tattgtcaag gtgcttacia cgatgtgatt 360
 tatgccttcg gtcagggcac taaagtagaa atcaaacgt 399
 35 <210> 75
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 40 <223> Synthetic Polypeptide
 <220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 75

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

Leu Pro Gly Ala Thr Phe Ala Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 20 25 30

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

Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 50 55 60

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

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

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

Gln Gly Ala Tyr Asn Asp Val Ile Tyr Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys
 115 120 125

Val Glu Ile Lys Arg
 130

5 <210> 76

<211> 393

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

10 <223> Synthetic Polynucleotide

<220>

<221> misc_feature

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 76

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccaactgtgag 60

gtgcagctgt tggagtctgg aggcgggctt gtccagcctg gagggagcct gcgtctctct 120

tgtgcagcaa gcggttcag cttatcctct tactggatga attgggtgcg gcaggcacct 180

15 gggaagggcc tggagtgggt gggcaccatt gattccggag gccgtacaga ctacgcgtct 240

tgggcaaagg gccgtttcac catttccgc gacaactcca aaaataccat gtacctccag 300

atgaactctc tccgcgcaga ggacacagca cgttattact gtgcacgcaa ctggaatctg 360

tggggtaag gtactcttgt aacagtctcg agc 393

<210> 77

<211> 131

<212> PRT

20 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 77

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

Val His Cys Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu
35 40 45

Ser Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

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

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
85 90 95

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

Tyr Cys Ala Arg Asn Trp Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
115 120 125

Val Ser Ser
130

<210> 78

5 <211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 78

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

10 <210> 79

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 79

Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser
1 5

15 <210> 80

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

20 <400> 80

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 81

<211> 11

<212> PRT

25 <213> Mus musculus

<400> 81

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 82

<211> 24
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus
 <400> 82
 Gln Gly Trp Gln Ala Phe Lys Asn Asp Ala Thr Glu Ile Ile Pro Gly
 1 5 10 15
 5 Leu Arg Glu Tyr Pro Glu Pro Pro
 20
 <210> 83
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus
 10 <400> 83
 Thr Glu Ile Ile Pro Gly Leu Arg Glu Tyr Pro Glu Pro Pro Gln Glu
 1 5 10 15
 Leu Glu Asn Asn
 20
 <210> 84
 <211> 20
 15 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus
 <400> 84
 Pro Glu Pro Pro Gln Glu Leu Glu Asn Asn Gln Thr Met Asn Arg Ala
 1 5 10 15
 Glu Asn Gly Gly
 20
 <210> 85
 20 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus
 <400> 85
 Glu Asn Gly Gly Arg Pro Pro His His Pro Tyr Asp Thr Lys Asp Val
 1 5 10 15
 Ser Glu Tyr Ser
 20
 25 <210> 86
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus
 <400> 86
 Cys Arg Glu Leu His Tyr Thr Arg Phe Val Thr Asp Gly Pro
 1 5 10
 30 <210> 87
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus
 35 <400> 87
 Cys Arg Glu Leu His Tyr Thr Arg Phe Val Thr Asp Gly Pro Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu Val
 20 25
 <210> 88

<211> 23
 <212> PRI
 <213> Rattus norvegicus
 <400> 88
 Cys Arg Ser Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu Val Ser Ser Gly Gln Ser
 1 5 10 15
 Gly Pro Arg Ala Arg Leu Leu
 20
 <210> 89
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus
 <400> 89
 Cys Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Val Lys Trp
 1 5 10 15
 Trp Arg Pro Asn Gly Pro Asp Phe Arg
 20 25
 <210> 90
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus
 <400> 90
 Arg Ala Gln Arg Val Gln Leu Leu Cys Pro Gly Gly Ala Ala Pro Arg
 1 5 10 15
 Ser Arg Lys Val
 20
 <210> 91
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus
 <400> 91
 Pro Gly Gly Ala Ala Pro Arg Ser Arg Lys Val Arg Leu Val Ala Ser
 1 5 10 15
 <210> 92
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus
 <400> 92
 Lys Arg Leu Thr Arg Phe His Asn Gln Ser Glu Leu Lys Asp Phe Gly
 1 5 10 15
 Pro Glu Thr Ala Arg Pro Gln
 20
 <210> 93
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus
 <400> 93
 Ile Pro Asp Arg Tyr Ala Gln Arg Val Gln Leu Leu Ser Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 <210> 94
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus

<400> 94

Ser Glu Leu Lys Asp Phe Gly Pro Glu Thr Ala Arg Pro Gln Lys Gly
 1 5 10 15

Arg Lys Pro Arg Pro Arg Ala Arg
 20

<210> 95

<211> 23

5 <212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 95

Lys Gly Arg Lys Pro Arg Pro Arg Ala Arg Gly Ala Lys Ala Asn Gln
 1 5 10 15

Ala Glu Leu Glu Asn Ala Tyr
 20

<210> 96

10 <211> 18

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 96

Pro Asn Ala Ile Gly Arg Val Lys Trp Trp Arg Pro Asn Gly Pro Asp
 1 5 10 15

Phe Arg

15 <210> 97

<211> 22

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 97

Lys Trp Trp Arg Pro Asn Gly Pro Asp Phe Arg Cys Ile Pro Asp Arg
 1 5 10 15

Tyr Arg Ala Gln Arg Val
 20

20 <210> 98

<211> 213

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

25 <400> 98

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

Leu Glu Asn Ala Tyr
 210

<210> 99

<211> 7

5 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 99

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
 1 5

<210> 100

10 <211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 100

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
 1 5

15 <210> 101

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 101

Arg Ala Ser Gln Val Ile Thr Asn Tyr Leu Tyr
 1 5 10
 <210> 102
 <211> 7
 <212> PRT
 5 <213> Mus musculus
 <400> 102
 Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
 1 5
 <210> 103
 <211> 9
 10 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 103
 Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
 1 5
 <210> 104
 15 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 104
 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10
 20 <210> 105
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 105
 Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser
 1 5
 25 <210> 106
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 30 <400> 106
 Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
 1 5
 <210> 107
 <211> 11
 <212> PRT
 35 <213> Mus musculus
 <400> 107
 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10
 <210> 108
 <211> 7
 40 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 108
 Tyr Thr Ser Arg Leu Phe Ser
 1 5
 <210> 109
 45 <211> 9
 <212> PRT

<213> Mus musculus
 <400> 109
 Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
 1 5
 <210> 110
 5 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 110
 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10
 10 <210> 111
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 111
 Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser
 1 5
 15 <210> 112
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 20 <400> 112
 Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
 1 5
 <210> 113
 <211> 11
 <212> PRT
 25 <213> Mus musculus
 <400> 113
 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10
 <210> 114
 <211> 7
 30 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 114
 Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser
 1 5
 <210> 115
 35 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 115
 Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
 1 5
 40 <210> 116
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 116
 Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asn Leu His
 1 5 10
 45 <210> 117

<211> 213

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 117

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Thr Arg Val Glu Ala Glu
65 70 75 80

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

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

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

5

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

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

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

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

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

Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 118

<211> 642

<212> DNA

10

<213> Mus musculus

<400> 118

```

caaattgttc tctcccagtc tccagcaatc ctgtctacat ctccagggga gaaggtcaca      60
atgacttgca gggccagctc aagtgtatat tacatgcact ggtaccagca gaagccagga      120
tcttccccca aacctgggat ttatgccaca tccaacctgg cttctggagt cctgttcgc      180
ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacia tcaccagagt ggaggctgaa      240
gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtgacc cactcacgtt cggtgctggg      300
accaagctgg agctgaaacg ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc      360
agtgagcagt taacatctgg aggtgctca gtcgtgtgct tcttgaacia cttctacccc      420
aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggcagtgaac gacaaaatgg cgtcctgaac      480
agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg      540
accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg aggccactca caagacatca      600
acttcaccca ttgtcaagag cttcaacagg aatgagtgtt ag                          642

```

<210> 119

<211> 235

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 119

```

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

```

```

Val Ile Met Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile
          20          25          30

```

Leu Ser Thr Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser
35 40 45

Ser Ser Val Tyr Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser
50 55 60

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

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

Thr Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp
100 105 110

Ser Ser Asp Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
115 120 125

Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu
130 135 140

Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
145 150 155 160

Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
165 170 175

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

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

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

Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225 230 235

<210> 120

<211> 708

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 120

atggattttc aagtgcagat ttccagcttc ctgctaataca gtgcttcagt cattatgtcc	60
aggggacaaa ttgttctctc ccagttctcca gcaatcctgt ctacatctcc aggggagaag	120
gtcacaatga cttgcagggc cagctcaagt gtatattaca tgcactggta ccagcagaag	180
ccagatcct ccccaaaacc ctggatttat gccacatcca acctggcttc tggagtcct	240
gttcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcac cagagtggag	300
gctgaagatg ctgccactta ttactgccag cagtggagta gtgaccact cacttcggt	360
gctgggacca agctggagct gaaacgggct gatgtgcac caactgtatc catcttccca	420
ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc	480
taccccaaag acatcaatgt caagtggag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc	540
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcactt acagcatgag cagcaccctc	600
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag	660
acatcaactt caccatttgt caagagcttc aacaggaatg agtggttag	708

<210> 121

<211> 445

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 121

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

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

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

Gly Arg Leu Asp Pro Glu Asp Gly Glu Ser Asp Tyr Ala Pro Lys Phe
 50 55 60

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

Leu Gln Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Glu Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Phe Phe Pro Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
 115 120 125

Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
 130 135 140

5 Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160
 Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro
 195 200 205
 Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly
 210 215 220
 Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile
 225 230 235 240
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys
 245 250 255
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln
 260 265 270
 Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
 275 280 285
 Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu
 290 295 300
 Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg
 305 310 315 320
 Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335
 Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr ile Pro Pro Pro
 340 345 350
 Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
 355 360 365
 Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
 370 375 380
 Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
 385 390 395 400
 Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
 405 410 415
 Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
 420 425 430
 His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 122

<211> 1338

5 <212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 122

```

gaggttcagg tgcagcagtc tgggccagaa cttgtgaagc caggggcctc agtcaagttg      60
tcctgcacag cttctggctt caacattaaa gactacttta tacactgggt gaagcagagg      120
cctgaacagg gcctggagtg gattggaagg cttgatcctg aggatggtga aagtgattat      180
gccccgaagt tccaggacaa ggccattatg acagcagaca catcatccaa cacagcctat      240
cttcagctca gaagcctgac atctgaggac actgccatct attattgtga gagagaggac      300
tacgatggta cctacacctt ttttccttac tggggccaag ggactctggt cactgtctct      360
gcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaaact      420
aactccatgg tgaccctggg atgcctggtc aagggtctatt tccctgagcc agtgacagtg      480
acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct      540
gacctctaca ctctgagcag ctcagtgact gtccctcca gcacctggcc cagcgagacc      600
gtcacctgca acgttgccca ccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc      660
agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtccag aagtatcatc tgtcttcatc      720
ttcccccaa agccaagga tgtgtcacc attactctga ctctaaggc cacgtgtgtt      780
gtggtagaca tcagcaagga tgatcccgag gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg      840
gaggtgcaca cagctcagac gcaacccgg gaggagcagt tcaacagcac tttccgctca      900
gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg      960
gtcaacagtg cagctttccc tgcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga     1020
ccgaaggctc cacagggtga caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa     1080
gtcagtctga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag     1140
tggaatgggc agccagcggg gaactacaag aacctcagc ccatcatgga cacagatggc     1200
tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact     1260
ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa ggcctctcc     1320
cactctcctg gtaaatga

```

<210> 123

<211> 464

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 123

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

Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg
 225 230 235 240
 Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser
 245 250 255
 Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu
 260 265 270
 Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro
 275 280 285
 Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala
 290 295 300
 Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val
 305 310 315 320
 Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe
 325 330 335
 Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 340 345 350
 Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile
 355 360 365
 Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys
 370 375 380
 Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp
 385 390 395 400
 Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp
 405 410 415
 Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser
 420 425 430
 Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly
 435 440 445
 Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 450 455 460

<210> 124

<211> 1395

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 124

```

atgaaatgca gctgggtcat cttcttcctg atggcagtgg ttacaggggt caattcagag      60
gttcagggtgc agcagtctgg gccagaactt gtgaagccag gggcctcagt caagttgtcc      120
tgcacagctt ctggcttcaa cattaaagac tactttatac actgggtgaa gcagaggcct      180
gaacagggcc tggagtggat tggaaaggctt gatcctgagg atggtgaaag tgattatgcc      240
ccgaagtcc aggacaaggc cattatgaca gcagacacat catccaacac agcctatctt      300
cagctcagaa gcctgacatc tgaggacact gccatctatt attgtgagag agaggactac      360
gatggtacct acaccttttt tecttactgg ggccaaggga ctctggtcac tgtctctgca      420
gccccaaacga ccccccatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac      480
tccatggtga cctgggatg cctggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc      540
tggaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac      600
ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc cctccagca cctggcccag cgagaccgtc      660
acctgcaacg ttgccacccc ggccagcagc accaagggtgg acaagaaaat tgtgcccagg      720
gattgtgggt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc      780
cccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaagggtcac gtgtgttgtg      840
gtagacatca gcaaggatga tcccgaggtc cagttcagct ggtttgtaga tgatgtggag      900
gtgcacacag ctacagacga accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc      960
agtgaacttc ccacatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc     1020
aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg     1080
aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc     1140
agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtgg     1200
aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct     1260
tacttcactc acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc     1320
acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctccac      1380
tctcctggta aatga                                1395

```

<210> 125

<211> 215

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 125

```

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

```

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

<210> 126

<211> 648

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 126

gaaattgtgc tcacccagtc tccagcactc atggctgcat ctccggggga gaaggtcacc 60
 atcacctgca gtgtcagttc aactataagt tccaaccact tgcactgggt ccagcagaag 120
 tcagacacct ccccaaacc ctggatttat ggcatatcca acctggcttc tggagtcctt 180
 gttcgcttca gtggcagtggt atctgggacc tcttattctc tcacaatcag cagcatggag 240
 gctgaggatg ctgccactta ttactgtcaa cagtggagta gttacccact cacttctggc 300
 gctgggacca agctggagct gagacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca 360
 ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gccctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 420
 taccctaaag acatcaatgt caagtggaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgctc 480
 ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccctc 540
 acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 600
 acatcaactt caccatttgt caagagcttc aacaggaatg agtggttag 648

<210> 127

10 <211> 237

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 127

Met Asp Phe His Val Gln Ile Phe Ser Phe Met Leu Ile Ser Val Thr
 1 5 10 15

Val Ile Leu Ser Ser Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu
 20 25 30

Met Ala Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser
 35 40 45

Ser Thr Ile Ser Ser Asn His Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Ser Asp
 50 55 60

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

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

Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
 100 105 110

Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu
 115 120 125

Leu Arg Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser
 130 135 140

Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn
 145 150 155 160

Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser
 165 170 175

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

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

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

Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230 235

<210> 128

<211> 714

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 128

5

10

```

atggattttc atgtgcagat tttcagcttc atgctaataca gtgtcacagt ctttttgtcc      60
agtggagaaa ttgtgctcac ccagtctcca gcactcatgg ctgcatctcc gggggagaag      120
gtcaccatca cctgcagtgt cagttcaact ataagttcca accacttgca ctggttccag      180
cagaagtcag acacctcccc caaaccttgg atttatggca catccaacct ggcttctgga      240
gtccctgttc gcttcagtgg cagtggatct gggacctctt attctctcac aatcagcagc      300
atggaggctg aggatgctgc cacttattac tgtcaacagt ggagtagtta cccactcacg      360
ttcggcgctg ggaccaagct ggagctgaga cgggctgatg ctgcaccaac tgtatccatc      420
ttcccaccat ccagtgagca gttaacatct ggaggctgct cagtcgtgtg cttcttgaac      480
aacttctacc ccaaagacat caatgtcaag tggaagattg atggcagtga acgacaaaat      540
ggcgctcctga acagttggac tgatcaggac agcaaagaca gcacctacag catgagcagc      600
accctcacgt tgaccaagga cgagtatgaa cgacataaca gctatacctg tgaggccact      660
cacaagacat caacttcacc cattgtcaag agcttcaaca ggaatgagtg ttag              714

```

<210> 129

<211> 449

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 129

```

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

```

```

Leu Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Asp Phe Asn Ile Lys Asp Phe

```

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

Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr
275 280 285

Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser
290 295 300

Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln
370 375 380

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

Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys
405 410 415

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

Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 130

<211> 1350

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 130

gagggttcagc tgcagcagtc tggggctgaa cttgtgaggc caggggcctt agtcaagttg	60
tcctgcacag cttctgactt caacattaaa gacttctatc tacactggat gaggcagcgg	120
cctgaacagg gcctggactg gattggaagg attgatacctg agaatggtga tactttatat	180
gacccgaagt tccaggacaa ggccactctt acaacagaca catcctccaa cacagcctac	240
ctgcagctca gcggcctgac atctgagacc actgcccgtct attactgttc tagagaggcg	300

gattatttcc acgatggtag ctcctactgg tacttcgatg tctggggcgc agggaccaca 360
 atcacctgtc cctcagccaa aacgacaccc ccattctgtc atccactggc ccctggatct 420
 gctgccc aaa ctaactccat ggtgaccctg ggatgcctgg tcaagggcta tttccctgag 480
 ccagtgcagc tgacctggaa ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac ctccccagct 540
 gtccctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtga ctgtccctc cagcacctgg 600
 cccagcgaga ccgtcacctg caacgtgccc caccgggcca gcagcaccaa ggtggacaag 660
 aaaattgtgc ccagggattg tgggtgtaag ccttgcatat gtacagtccc agaagtatca 720
 tctgtcttca tttccccccc aaagcccaag gatgtgctca ccattactct gactcctaag 780
 gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatcccg aggtccagtt cagctggttt 840
 gtagatgatg tggaggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc 900
 actttccgct cagtcagtga acttcccatc atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag 960
 ttcaaatgca gggccaacag tgcagctttc cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020
 accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg 1080
 gccaaaggata aagtcagtct gacctgcagc ataacagact tcttccctga agacattact 1140
 gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaactca gcccatcatg 1200
 gacacagatg gctcttactt catctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag 1260
 gcaggaaata ctttcacctg ctctgtgtta catgaggggc tgcacaacca ccatactgag 1320
 aagagcctct cccactctcc tggtaaatga 1350

<210> 131

<211> 468

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 131

Met Lys Cys Ser Trp Val Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly
 1 5 10 15

Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg
 20 25 30

Pro Gly Ala Leu Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Asp Phe Asn Ile
 35 40 45

Lys Asp Phe Tyr Leu His Trp Met Arg Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu
 50 55 60

Asp Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp
 65 70 75 80

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Pro Gly Lys
465

<210> 132

<211> 1407

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 132

atgaaatgca gctgggtcat cttcttctctg atggcagtggt ttacaggggt caattcagag	60
gttcagctgc agcagttctgg ggctgaactt gtgaggccag gggccttagt caagttgtcc	120
tgcacagctt ctgacttcaa cattaaagac ttctatctac actggatgag gcagcggcct	180
gaacagggcc tggactggat tggaaggatt gatcctgaga atggtgatac tttatatgac	240
ccgaagtccc aggacaaggc cactcttaca acagacacat cctccaacac agcctacctg	300
cagctcagcg gcctgacatc tgagaccact gccgtctatt actgttctag agaggcggat	360
tatttccacg atggtacctc ctactggtao ttcgatgtct ggggcgcagg gaccacaatc	420
accgtctcct cagccaaaac gacacccccca tctgtctatc cactggcccc tggatctgct	480
gcccaaacta actccatggt gaccctggga tgcctggtca agggctatct ccctgagcca	540
gtgacagtga cctgggaactc tggatccctg tccagcgggtg tgcacacctt cccagctgtc	600
ctgcagtctg acctctacac tctgagcagc tcaagtactg tcccctccag cacctggccc	660

```

agcgagaccg tcacctgcaa cgttgccac cgggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa      720
attgtgcccc gggattgtgg ttgtaagcct tgcataatgta cagtcccaga agtatcatct      780
gtcttcatct tcccccaaaa gcccaggat gtgctcacca ttactctgac tcctaaggtc      840
acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat gatcccagag tccagttcag ctggtttgta      900
gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg caaccccggg aggagcagtt caacagcact      960
ttccgctcag tcagtgaact tcccatcatg caccaggact ggctcaatgg caaggagttc     1020
aaatgcaggg tcaacagtgc agcttccct gcccctatcg agaaaacct ctccaaaacc     1080
aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac accattccac ctccaagga gcagatggcc     1140
aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata acagacttct tccctgaaga cattactgtg     1200
gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag aactacaaga acactcagcc catcatggac     1260
acagatggct cttacttcat ctacagcaag ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggca     1320
ggaaatactt tcacctgctc tgtgttacat gagggcctgc acaaccacca tactgagaag     1380
agcctctccc actctcctgg taaatga                                         1407

```

<210> 133

<211> 214

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 133

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

115 120 125
 Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
 130 135 140
 Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
 145 150 155 160
 Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
 180 185 190
 Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210

<210> 134

<211> 645

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 134

gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga caggggtctcc	60
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actgggtatca gcagaaacca	120
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggggc tggaacagat tattctctca ccatttacia cctggagcaa	240
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac ttccggaggg	300
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca	360
tccagtgagc agttaacatc tggagggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac	420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg	480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg	540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca	600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag	645

<210> 135

<211> 234

10 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 135

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

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

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

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

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

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

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

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

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
130 135 140

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
145 150 155 160

Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
165 170 175

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

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

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

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

<210> 136

<211> 705

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 136

```

atgatgtcct ctgctcagtt ccttgggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt      60
gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga caggggtctcc      120
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actgggtatca gcagaaacca      180
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca      240
aggttcagtg gcagtggggc tggaaacagat tattctctca ccatttacia cctggagcaa      300
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac ttccggaggg      360
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctccccacca      420
tccagtgage agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac      480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgctctg      540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcattgagcag caccctcacg      600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca      660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag                          705

```

<210> 137

<211> 447

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 137

```

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

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

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

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
50              55              60

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

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

Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
100             105             110

```

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro
 115 120 125
 Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
 130 135 140
 Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160
 Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala
 195 200 205
 His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
 210 215 220
 Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr
 245 250 255
 Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
 275 280 285
 Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
 290 295 300
 Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
 305 310 315 320
 Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro
 340 345 350
 Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
 355 360 365
 Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
 405 410 415
 Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
 420 425 430
 His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<211> 1344

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 138

gaggtccaac	tgcaacagtc	tggacctgaa	ctaataaagc	ctggggcttc	agtgaagatg	60
tcttgcagg	cttctggata	tacattcact	gactacaaca	tgcactgggt	gaagcagaac	120
caaggaaaga	ccctagagt	gataggagaa	attaatccta	acagtgggtg	tgctggctac	180
aaccagaagt	tcaagggcaa	ggccacattg	actgtagaca	agtcctccac	cacagcctac	240
atggagctcc	gcagcctgac	atctgaggac	tctgcagtct	attactgtgc	aagattgggc	300
tacgatgata	tctacgacga	ctggtacttc	gatgtctggg	gogcagggac	cacggtcacc	360
gtctcctcag	ccaaaacgac	acccccatct	gtctatccac	tggcccctgg	atctgctgcc	420
caactaact	ccatgggtgac	cctgggatgc	ctggtcaagg	gctatttccc	tgagccagtg	480
acagtgcct	ggaactctgg	atccctgtcc	agcgggtgtc	acaccttccc	agctgtcctg	540
cagtctgacc	tctacactct	gagcagctca	gtgactgtcc	cctccagcac	ctggcccagc	600
gagaccgtca	cctgcaacgt	tgcccacccg	gccagcagca	ccaagggtga	caagaaaatt	660
gtgcccagg	attgtggttg	taagccttgc	atatgtacag	tcccagaagt	atcatctgtc	720
ttcatcttcc	ccccaaagcc	caaggatgtg	ctcaccatta	ctctgactcc	taaggtcacg	780
tgtgttgtgg	tagacatcag	caaggatgat	cccagggtcc	agttcagctg	gtttgtagat	840
gatgtggagg	tgacacacag	tcagacgcaa	ccccgggagg	agcagttcaa	cagcactttc	900
cgctcagtca	gtgaacttcc	catcatgcac	caggactggc	tcaatggcaa	ggagttcaaa	960
tgcaggggtca	acagtgcagc	tttccctgcc	cccatcgaga	aaaccatctc	caaaacccaa	1020
ggcagaccga	aggtccaca	ggtgtacacc	attccacctc	ccaaggagca	gatggccaag	1080
5 gataaagtca	gtctgacctg	catgataaca	gacttcttcc	ctgaagacat	tactgtggag	1140
tggcagtgga	atgggcagcc	agcggagaac	tacaagaaca	ctcagcccat	catggacaca	1200
gatggctctt	acttcatcta	cagcaagctc	aatgtgcaga	agagcaactg	ggaggcagga	1260
aatactttca	cctgctctgt	gttacatgag	ggcctgcaca	accaccatac	tgagaagagc	1320
ctctcccact	ctcctggtaa	atga				1344

<210> 139

<211> 466

<212> PRT

10 <213> Mus musculus

<400> 139

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

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
 195 200 205
 Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys
 210 215 220
 Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val
 225 230 235 240
 Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val
 245 250 255
 Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile
 260 265 270
 Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp
 275 280 285
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His
 290 295 300
 Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 305 310 315 320
 Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335
 Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu
 340 345 350
 Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr
 355 360 365
 Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu
 370 375 380
 Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp
 385 390 395 400
 Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile
 405 410 415
 Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln
 420 425 430
 Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His
 435 440 445
 Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
 450 455 460

Gly Lys
465

<210> 140

<211> 1401

5 <212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 140

```

atgggatgga gctggacctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcagggtgt cctctctgag      60
gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc      120
tgcaaggctt ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagaaccaa      180
ggaaagaccc tagagtggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac      240
cagaagtcca agggcaaggg cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg      300
gagctccgca gcttgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggctac      360
gatgatatac acgacgactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtaaccgtc      420
tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccaa      480
actaactcca tggtagacct gggatgcctg gtcaagggtc atttccctga gccagtgaca      540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag      600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtccctt ccagcacctg gcccagcgag      660
accgtcacct gcaacgttgc ccaccgggc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg      720
cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtc cagaagtatc atctgtcttc      780
atcttccccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt      840
gttggtgtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctgggt tgtagatgat      900
gtggagggtg acacagctca gacgcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc      960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga .gttcaaatgc     1020
agggtaaca gtgcagcttt ccttgccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc     1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat     1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg     1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat     1260
ggctcttact tcacttacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat     1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc     1380
tcccactctc ctggtaaatg a                                     1401

```

<210> 141

<211> 214

<212> PRT

5 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

10 <223> Humanized Antibody Sequence

<400> 141

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 142

<211> 642

5 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polynucleotide

<220>

10 <221> misc_feature

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 142

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctctccgcat ccgtaggcga ccgcgtaacc      60
ataacatgta gagcatctca agatatttcc aactatttga attggtacca aaaaaaacc      120
ggcaaagcac ctaaactcct catttactat acatcaagac tcctctcgg cggtccatca      180
cgattctcag gctccggctc cggcacagat ttcacactca ctatttctc cctccaacca      240
gaagattttg caacctatta ctgtcaacaa ggcgatacac tccatacac attcggcggc      300
ggcacaaaag ttgaaattaa acgtacgggtg gctgcaccat ctgtcttcat ctcccgcga      360
tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat      420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactccag      480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg      540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc      600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt                                642

```

<210> 143

<211> 236

<212> PRT

5 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

10 <223> Humanized Antibody Sequence

<400> 143

```

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

```

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

<210> 144

<211> 708

<212> DNA

5 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polynucleotide

<220>

<221> misc_feature

10 <223> Humanized Antibody Sequence

<400> 144

```

atggacatga ggggtccccgc tcagctcctg gggctcctgc tactctggct ccgaggtgcc      60
agatgtgaca tccagatgac ccagttctcca tcttccctct ccgcatccgt aggcgaccgc      120
gtaaccataa catgtagagc atctcaagat atttccaact atttgaattg gtaccaaaaa      180
aaaccgggca aagcacctaa actcctcatt tactatacat caagactcct ctccggcggtt      240
ccatcacgat tctcaggtct cgggtccggc acagatttca cactcactat ttcctccctc      300
caaccagaag attttgcaac ctattactgt caacaaggcg atacactccc atacacattc      360
ggcggcgggca caaaagtga aattaaacgt acggtggctg caccatctgt cttcatcttc      420
ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac      480
ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aagggtggata acgccctcca atcgggtaac      540
tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc      600
ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat      660
cagggcctga gctcggccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt      708

```

<210> 145

<211> 449

<212> PRT

5 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

10 <223> Humanized Antibody Sequence

<400> 145

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
50           55           60

```

```

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

```

65	70	75	80
Met Glu Leu Arg Ser 85	Leu Arg Ser Asp 90	Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys 95	
Ala Arg Leu Gly 100	Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val 110		
Trp Gly Gln Gly 115	Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly 125		
Pro Ser Val Phe Pro 130	Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 140		
Thr Ala Ala Leu Gly 145	Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val 160		
Thr Val Ser Trp Asn 165	Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe 175		
Pro Ala Val Leu Gln 180	Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val 190		
Thr Val Pro Ser Ser 195	Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val 205		
Asp His Lys Pro Ser 210	Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys 220		
Cys Cys Val Glu Cys 225	Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro 240		
Ser Val Phe Leu Phe 245	Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser 255		
Arg Thr Pro Glu 260	Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp 270		
Pro Glu Val Gln Phe 275	Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn 285		
Ala Lys Thr Lys Pro 290	Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val 300		
Val Ser Val Leu Thr 305	Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu 320		

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

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

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

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

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

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

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

Lys

<210> 146

<211> 1347

<212> DNA

5 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polynucleotide

<220>

<221> misc_feature

10 <223> Humanized Antibody Sequence

<400> 146

gagggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtaaaaaaac caggagcaag cgtaaagtt	60
tcttgtaaag caagcgata tacatttaca gattacaaca tgcattgggt aagacaagcg	120
ccaggacaag gattggaatg gatgggagaa attaaccta atagtggagg agcaggctac	180
aatcaaaaat tcaaaggag agttacaatg acaacagaca caagcacttc aacagcatat	240
atggaactgc gatcacttag aagcgacgat acagctgtat actattgcgc acgacttggg	300
tatgatgata tatatgatga ctggtatttc gatgtttggg gccagggaac aacagttacc	360
gtctctagtg cctccaccaa gggcccatcg gtcttcccc tggcgcctg ctccaggagc	420

```

acctccgaga gcacagcggc cctgggctgc ctgggtcaagg actacttccc cgaaccgggtg      480
acgggtgtcgt ggaactcagg cgctctgacc agcggcgtgc acaccttccc agctgtccta      540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtgggtgaccg tgccctccag caacttcggc      600
acccagacct acacctgcaa cgtagatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaca      660
gttgagcgca aatgttgtgt cgagtgccca ccgtgccag caccacctgt ggcaggaccg      720
tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag gacacctca tgatctccc gacctctgag      780
gtcacgtgcg tgggtggtgga cgtgagccac gaagaccccg aggtccagtt caactggtag      840
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccac gggaggagca gttcaacagc      900
acgttccgtg tggtcagcgt cctcacggt gtgcaccagg actggctgaa cggcaaggag      960
tacaagtgca aggtctccaa caaaggcctc ccagccccc tccagaaaa catctccaaa     1020
accaaagggc agccccgaga accacaggtg tacacctgc ccccatccc ggaggagatg     1080
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctaccccag cgacatcgcc     1140
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacacc tcccatgctg     1200
gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag     1260
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag     1320
aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa                                     1347

```

<210> 147

<211> 468

<212> PRT

5 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

10 <223> Humanized Antibody Sequence

<400> 147

```

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
1           5           10           15

```

```

Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20           25           30

```

```

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

```

```

Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50           55           60

```

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

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
325 330 335

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
340 345 350

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
355 360 365

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
370 375 380

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
385 390 395 400

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

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
420 425 430

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
435 440 445

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
450 455 460

Ser Pro Gly Lys
465

<210> 148

<211> 1404

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 148

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

```

gtgtcgtgga actcaggcgc tctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccagc tgtcctacag      600
tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcaa cttcggcacc      660
cagacctaca cctgcaacgt agatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagacagtt      720
gagcgcaaat gttgtgtcga gtgcccaccg tgcccagcac cacctgtggc aggaccgtca      780
gtcttcctct tcccccaaaa acccaaggac accctcatga tctcccggac ccttgaggtc      840
acgtgcgtgg tgggtggacgt gagccacgaa gaccccgagg tccagttcaa ctggtacgtg      900
gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccacggg aggagcagtt caacagcacg      960
ttccgtgtgg tcagcgtcct caccgttgtg caccaggact ggctgaacgg caaggagtac     1020
aagtgcaggg tctccaacaa aggcctccca gccccatcg agaaaacat ctccaaaacc     1080
aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga ggagatgacc     1140
aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct accccagcga catgcgcgtg     1200
gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacacctcc catgctggac     1260
tccgacgget ccttcttctt ctacagcaag ctaccctggg acaagagcag gtggcagcag     1320
gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggtctctg acaaccacta cagcagaag      1380
agcctctccc tgtctccggg taaa                                     1404

```

<210> 149

<211> 214

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 149

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg Arg Ala Asp Ala Ala

```

100	105	110
Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro 115	Pro Ser Ser Glu Gln 120	Leu Thr Ser Gly 125
Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile 130	135	140
Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu 145	150	155 160
Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser 165	170	175
Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr 180	185	190
Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser 195	200	205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 150

<211> 645

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 150

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc	60
atcagttgca gggcaagtca ggacattage aattatttaa actggtttca gcagaaacca	120
gatggaactc ttaaactcct gatcttctac acatcaagat tacactcagg agttccatca	180
aggttcagtg gcagtggggc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa	240
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcgggggg	300
gggaccaagc tggaaataag acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctccccacca	360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac	420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgctcctg	480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcag	540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca	600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gtttag	645

<210> 151

<211> 234

10 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 151

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

<210> 152

<211> 705

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 152

```

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt      60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc      120
atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtttca gcagaaacca      180
gatggaaactc ttaaactcct gatcttctac acatcaagat tacactcagg agttccatca      240
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa      300
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcgggggg      360
gggaccaagc tggaaataag acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctcccacca      420
tccagtgage agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac      480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg      540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg      600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca      660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag                        705

```

<210> 153

<211> 447

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 153

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
50           55           60

```

```

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

```

```

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

```

```

Ala Arg Leu Val Tyr Asp Gly Ser Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val

```

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

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

Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
370 375 380

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

Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
405 410 415

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

His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 154

<211> 1344

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 154

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg	60
tcttgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactgggt gaaacagaac	120
caaggaaaga gcctagagtg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tagtggctac	180
aacccaaagt tcaaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac	240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattggtc	300
tacgatggca gctacgagga ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc	360
gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc	420
caactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg	480
acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtc acaccttccc agctgtcctg	540
cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccage	600
gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaagggtga caagaaaatt	660
gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc	720
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctccaccatta ctctgactcc taaggtcacg	780
tgtgttgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat	840
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgaggag agcagttcaa cagcacttcc	900
cgctcagtcg gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa	960
tgcagggcca acagtgcagc ttccctgccc cccatcgaga aaacctctc caaaaccaa	1020
ggcagaccga aggtccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag	1080
gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag	1140
tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctacagcccat catggacaca	1200
gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga	1260
aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggccctgcaca accaccatac tgagaagage	1320
ctctcccact ctccctggtaa atga	1344

<210> 155

10 <211> 466

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 155

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Val Tyr Asp Gly Ser Tyr Glu Asp Trp Tyr
 115 120 125

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

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

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

Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val
 180 185 190
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
 195 200 205
 Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys
 210 215 220
 Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val
 225 230 235 240
 Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val
 245 250 255
 Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile
 260 265 270
 Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp
 275 280 285
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His
 290 295 300
 Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 305 310 315 320
 Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335
 Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu
 340 345 350
 Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr
 355 360 365
 Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu
 370 375 380
 Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp
 385 390 395 400
 Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile
 405 410 415
 Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln
 420 425 430
 Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His
 435 440 445
 Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
 450 455 460

Gly Lys
465

<210> 156

<211> 1401

5 <212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 156

```

atgggatgga gctggacctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag      60
gtccagctgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc      120
tgcaaggctt ctggatacac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa acagaaccaa      180
ggaaagagcc tagagtggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtag tggctacaac      240
caaaagtcca aaggcaaggc cacattgact gtagacaagt ctccagcac agcctacatg      300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attggtctac      360
gatggcagct acgaggactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaaccac ggtcaccgtc      420
tctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg ccctggatc tgetgccccaa      480
actaactcca tggtgacctt gggatgcctg gtcaagggtc atttcctga gccagtgaca      540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag      600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtccctt ccagcacctg gccagcgag      660
accgtcacct gcaacgttgc ccacccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg      720
cccagggatt gtggtgtgaa gccttgcata tgtacagtc cagaagtatc atctgtcttc      780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt      840
gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat      900
gtggaggtgc acacagetca gacgcaacct cgggaggagc agttcaacag cactttccgc      960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc     1020
agggtaaca gtgcagcttt cctgcccc atcgagaaaa ccatctcaa aaccaaaggc     1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat     1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccttg aagacattac tgtggagtgg     1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat     1260
ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat     1320
actttcacct gctctgtggt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc     1380
tccactctc ctggtaaatg a                                     1401

```

<210> 157

<211> 214

5 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 157

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210

<210> 158

<211> 642

5 <212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 158

```

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc      60
atctgttgca gggcaagtca ggtcattacc aattatztat actgggtatca gcagaaacca      120
gatggaactt ttaaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca      180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggaacag      240
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gtteggaggg      300
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca      360
tccagtgage agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac      420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg      480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg      540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca      600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt                                642

```

<210> 159

<211> 234

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 159

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

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

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

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
130 135 140

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
145 150 155 160

Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
165 170 175

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

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

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

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

<210> 160

<211> 702

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 160

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt	60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc	120
atctgttgca gggcaagtca ggtcattacc aattatttat actggatatca gcagaaacca	180
gatggaactt ttaaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca	240
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggaacag	300
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg	360
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctccccacca	420
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac	480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg	540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg	600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca	660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt	702

<210> 161

10 <211> 447

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 161

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

210	215	220
Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val 225 230 235 240		
Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr 245 250 255		
Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu 260 265 270		
Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln 275 280 285		
Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser 290 295 300		
Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys 305 310 315 320		
Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile 325 330 335		
Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro 340 345 350		
Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met 355 360 365		
Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn 370 375 380		
Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr 385 390 395 400		
Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn 405 410 415		
Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu 420 425 430		
His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys 435 440 445		

<210> 162

<211> 1341

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 162

```

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg      60
tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactggat gaagcagaac      120
caaggaaaga gcctagaatg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tgctggctac      180
aaccagcagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag gacagcctac      240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc      300
tacgttggtg attacagga ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc      360
gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggccctgg atctgctgcc      420
caactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg      480
acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg      540
cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc      600
gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaagggtgga caagaaaatt      660
gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc      720
ttcatcttcc ccccaagcc caaggatgtg ctccaccatta ctctgactcc taaggtcacg      780
tgtgtgtgtg tagacatcag caaggatgat cccgagggtcc agttcagctg gtttgtagat      840
gatgtggagg tgacacagc tcagacgcaa ccccgaggag agcagttcaa cagcactttc      900
cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa      960
tgcagggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa      1020
ggcagaccga aggtccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag      1080
gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag      1140
tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca      1200
gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga      1260
aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggccctgcac accaccatac tgagaagagc      1320
ctctcccact ctccctggtaa a      1341

```

<210> 163

<211> 466

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 163

```

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

```

```

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

```

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

Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His
 290 295 300
 Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 305 310 315 320
 Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335
 Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu
 340 345 350
 Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr
 355 360 365
 Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu
 370 375 380
 Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp
 385 390 395 400
 Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile
 405 410 415
 Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln
 420 425 430
 Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His
 435 440 445
 Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
 450 455 460

Gly Lys
465

<210> 164

<211> 1398

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 164

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

```

gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagctctatt actgtgcaag attgggctac      360
gttggttaatt acgaggactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcacgctc      420
tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccaa      480
actaactcca tgggtgaccct gggatgcctg gtcaagggct atttccctga gccagtgaca      540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag      600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gcccagcgag      660
accgtcacct gcaacgttgc ccacccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg      720
cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc      780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt      840
gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctgggt tgtagatgat      900
gtggaggtgc acacagctca gacgcaacc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc      960
tcagtcaagt aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc     1020
agggtaaca gtgcagcttt ccttgcctcc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc     1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat     1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg     1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat     1260
ggctcttact tcattctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat     1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc     1380
tcccactctc ctggtaaa

```

<210> 165

<211> 214

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 165

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr Asn Leu Glu Gln

```

65 70 75 80

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 166

<211> 645

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 166

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc	60
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actgggtatca gcagaaacca	120
gatggaactt ttaaaactct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca	180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttacia cctggagcaa	240
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg	300
gggaccaaac tggaataaaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca	360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac	420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg	480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg	540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca	600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gtag	645

<210> 167

10 <211> 234

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 167

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

<210> 168

<211> 705

5 <212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 168

```

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt      60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga caggggtctcc      120
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actgggtatca gcagaaacca      180
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca      240
aggttcagtg gcagtggggc tggaacagat tattctctca ccatttacia cctggagcaa      300
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac ttctggaggg      360
gggaccaaac tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca      420
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac      480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg      540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg      600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca      660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag                          705

```

<210> 169

<211> 447

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 169

```

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

```

```

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

```

```

Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu Asp Trp Ile
35           40           45

```

```

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
50           55           60

```

```

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

```

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

Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro
340 345 350

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

Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
370 375 380

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

Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
405 410 415

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

His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 170

<211> 1344

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 170

gagggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg	60
tcttgcgaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac	120
caaggaaaga ccctagactg gataggagaa attaatocta acagtgggtg tgcctggctac	180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac	240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc	300
tacgatgata tctacgacga ctgggtacttc gatgtctggg gcgcagggac caccgtcacc	360
gtctcctcag ccaaaaacgac acccccatct gtctatccac tggccctcgg atctgctgcc	420
caaaactaact ccattggtgac cctgggatgc ctgggtcaagg gctatttccc tgagccagtg	480
acagtgaacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg	540
cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc	600
gagaccgtca cctgcaacgt tgcacacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt	660
gtgccagggtg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc	720
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctccaccatta ctctgactcc taaggtcacg	780
tgtgttgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat	840
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa cccggggagg agcagttcaa cagcactttc	900
cgctcagtea gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa	960
tgcagggtea acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaacaaaa	1020
ggcagaccga aggtccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag	1080
gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag	1140
tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctgagcccat catggacaca	1200
gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga	1260
aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc	1320
ctctccact ctcctggtaa atga	1344

<210> 171

<211> 466

<212> PRT

<213> Mus musculus

5 <400> 171

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln
 145 150 155 160
 Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro
 165 170 175
 Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val
 180 185 190
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
 195 200 205
 Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys
 210 215 220
 Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val
 225 230 235 240
 Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val
 245 250 255
 Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile
 260 265 270
 Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp
 275 280 285
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His
 290 295 300
 Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 305 310 315 320
 Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335
 Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu
 340 345 350
 Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr
 355 360 365
 Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu
 370 375 380
 Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp
 385 390 395 400
 Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile
 405 410 415
 Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln
 420 425 430
 Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His
 435 440 445
 Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
 450 455 460
 Gly Lys
 465
 <210> 172

<211> 1401

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 172

```

atgggatgga gctggacctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcagggtgt cctctctgag      60
gtccaactgc aacagtcttg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc      120
tgcaaggctt ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagaaccaa      180
ggaaagaccc tagactggat aggagaaatt aatcctaaca gtgggtggtgc tggttacaac      240
cagaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg      300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggctac      360
gatgatatct acgacgactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc      420
tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccaa      480
actaactcca tggtgacctt gggatgcctg gtcaagggtc atttccctga gccagtgaca      540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag      600
tctgacctct aactctgag cagctcagtg actgtccctt ccagcacctg gccagcgag      660
accgtcacct gcaacgttgc ccaccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg      720
cccagggatt gtggttgtaa gccttgcat tgtacagtc cagaagtatc atctgtcttc      780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgtc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt      840
gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctgggt tgtagatgat      900
gtggagggtgc acacagctca gacgcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc      960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactgggtca atggcaagga gttcaaatgc     1020
aggggtcaaca gtgcagcttt cctgcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc     1080
5 agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat     1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg     1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat     1260
ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat     1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc     1380
tcccactctc ctggtaaatg a                                     1401

```

<210> 173

<211> 214

<212> PRT

10 <213> Mus musculus

<400> 173

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

<210> 174

<211> 642

5 <212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 174

```

gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga caggggtctcc      60
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa attggtatca gcagaaacca      120
gatggaactt ttaaaactct tatcttctac acatcaagat tatttttcagg agtcccatca      180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaaacagat tattctctca ccattttacaa cctggagcaa      240
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac ttccggaggg      300
gggaccaagg tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctccccacca      360
tccagtgage agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac      420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgctctg      480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg      540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca      600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt                        642

```

<210> 175

<211> 234

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 175

```

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

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

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

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

```

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

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

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

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

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
130 135 140

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
145 150 155 160

Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
165 170 175

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

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

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

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

<210> 176

<211> 702

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 176

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctggtgctct gttttcaagg taccagatgt	60
gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc	120
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa attggtatca gcagaaacca	180
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tattttcagg agtcccatca	240
aggttcagtg gcagtggggc tggaacagat tattctctca ccatttacia cctggagcaa	300
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac ttccggaggg	360
gggaccaagg tggaataaaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctccaccaca	420
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac	480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgctctg	540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg	600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca	660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt	702

<210> 177

10 <211> 450

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 177

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

180							185					190				
Val	Thr	Thr	Trp	Pro	Ser	Gln	Thr	Ile	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro	
	195						200					205				
Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Glu	Pro	Arg	Gly	Ser	Pro	
	210					215					220					
Thr	His	Lys	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Asn	Leu	Leu	Gly	Gly	
225					230					235				240		
Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Ile	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	
				245					250					255		
Ser	Leu	Ser	Pro	Met	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Glu	Asp	
			260				265					270				
Asp	Pro	Asp	Val	His	Val	Ser	Trp	Phe	Val	Asn	Asn	Val	Glu	Val	His	
		275					280					285				
Thr	Ala	Gln	Thr	Gln	Thr	His	Arg	Glu	Asp	Tyr	Asn	Ser	Thr	Ile	Arg	
	290					295					300					
Val	Val	Ser	Ala	Leu	Pro	Ile	Gln	His	Gln	Asp	Trp	Met	Ser	Gly	Lys	
305					310					315					320	
Glu	Phe	Lys	Cys	Lys	Val	Asn	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	
				325					330					335		
Arg	Thr	Ile	Ser	Lys	Pro	Lys	Gly	Pro	Val	Arg	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	
			340				345					350				
Val	Leu	Pro	Pro	Pro	Glu	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Lys	Gln	Val	Thr	Leu	
		355					360					365				
Thr	Cys	Met	Ile	Thr	Asp	Phe	Met	Pro	Glu	Asp	Ile	Tyr	Val	Glu	Trp	
	370					375					380					
Thr	Asn	Asn	Gly	Gln	Thr	Glu	Leu	Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr	Glu	Pro	Val	
	385				390					395				400		
Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Tyr	Phe	Met	Tyr	Ser	Lys	Leu	Arg	Val	Glu	
				405					410					415		
Lys	Lys	Asn	Trp	Val	Glu	Arg	Asn	Ser	Tyr	Ser	Cys	Ser	Val	Val	His	
			420				425					430				
Glu	Gly	Leu	His	Asn	His	His	Thr	Thr	Lys	Ser	Phe	Ser	Arg	Thr	Pro	
		435					440					445				

Gly Lys
450

<210> 178

<211> 1350

5 <212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 178

```

gaggteccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctgggacttc agtgaagatg      60
tcttgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagacc      120
caaggaaaaga ccttagagtg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tgctggctac      180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac      240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aaaattgggc      300
tacgatgata tctacgacga ctggtatttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc      360
gtctctcag ccaaaaacaac agcccatcg gtctatccac tggccctgt gtgtggagat      420
acaactggct cctcggtgac tctaggatgc ctggtcaagg gttatttccc tgagccagtg      480
accttgacct ggaactctgg atccctgtcc agtgaatgtgc acaccttccc agctctcctg      540
cagtctggcc tctacacct cagcagctca gtgactgtaa ccacctggcc cagccagacc      600
atcacctgca atgtggccca cccggcaagc agcaccaaag tggacaagaa aattgagccc      660
agagggtccc caacacataa accctgtcct ccctgcccag ctccctaacct cttgggtgga      720
ccatccgtct tcatcttccc tccaaagatc aaggatgtac tcatgatctc cctgagcccc      780
atggtcacgt gtgtggtggt ggatgtgagc gaggatgacc cagatgtcca tgtcagctgg      840
ttcgtgaaca acgtggaagt acacacagct cagacacaaa cccatagaga ggattacaac      900
agtactatcc ggggtggtcag tgcctcccc atccagcacc aggactggat gagtggcaag      960
gagttcaaat gcaagggtcaa caacaaagcc ctcccagcgc ccatcgagag aaccatctca     1020
aaacccaaag ggccagtaag agctccacag gtatatgtct tgcctccacc agaagaagag     1080
atgactaaga aacagggtcac tctgacctgc atgatcacag acttcatgcc tgaagacatt     1140
tacgtggagt ggaccaaaaa cgggcaaaaa gagctaaact acaagaacac tgaaccagtc     1200
ctggactctg atggttctta cttcatgtac agcaagctga gagtggaaaa gaagaactgg     1260
gtggaaaaga atagctactc ctgttcagtg gtccacgagg gtctgcacaa tcaccacacg     1320
actaagagct tctcccgga cccgggtaaa

```

<210> 179

<211> 469

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 179

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

Gly Ser Pro Thr His Lys Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Asn Leu
 245 250 255

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

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

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

 Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser
 305 310 315 320

 Thr Ile Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met
 325 330 335

 Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 340 345 350

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

 Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln
 370 375 380

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

 Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Gln Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr
 405 410 415

 Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu
 420 425 430

 Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser
 435 440 445

 Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser
 450 455 460

Arg Thr Pro Gly Lys
465

<210> 180

<211> 1407

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 180

```

atgggatgga gctggacctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcagggtgt cctctctgag      60
gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg ggacttcagt gaagatgtcc      120
tgcaaggctt ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagacccaa      180
ggaaagaccc tagagtggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac      240
cagaagtcca agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg      300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaaa attgggctac      360
gatgatattc acgacgactg gtatttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc      420
tcctcagcca aaacaacagc cccatcggtc tatccactgg cccctgtgtg tggagataca      480
actggctcct cggtgactct aggatgcctg gtcaagggtt atttccttga gccagtgacc      540
ttgacctgga actctggatc cctgtccagt gatgtgcaca ccttcccagc tctcctgcag      600
tctggcctct acaccctcag cagctcagtg actgtaacca cctggcccag ccagaccatc      660
acctgcaatg tggcccaccc ggcaagcagc accaaagtgg acaagaaaat tgagcccaga      720
gggtccccaa cacataaacc ctgtcctcca tggccagctc ctaacctctt ggggtggacca      780
tccgtcttca tcttcctccc aaagatcaag gatgtactca tgatctccct gagcccatg      840
gtcacgtgtg tgggtggtgga tgtgagcgag gatgaccag atgtccatgt cagctgggtc      900
gtgaacaacg tggaaagtaca cacagctcag acacaaaccc atagagagga ttacaacagt      960
actatccggg tggtcagtgc cctccccatc cagcaccagg actggatgag tggcaaggag      1020
ttcaaatgca aggtcaacaa caaagccctc ccagcgccca tcgagagAAC catctcaaaa      1080
cccaaagggc cagtaagagc tccacaggta tatgtcttgc ctccaccaga agaagagatg      1140
actaagaaac aggtcactct gacctgcatg atcacagact tcatgcctga agacatttac      1200
gtggagtgga ccaacaacgg gcaaacagag ctaaactaca agaacactga accagtctg      1260
gactctgatg gttcttactt catgtacagc aagctgagag tggaaaagaa gaactgggtg      1320
gaaagaaata gctactcctg ttcagtgggc cacgaggggc tgcacaatca ccacacgact      1380
aagagcttct cccggactcc gggtaaa      1407

```

<210> 181

<211> 214

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 181

```

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

```

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

<210> 182

<211> 645

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 182

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc 60
 atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120
 gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttacia cctggagcaa 240
 gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac ttcggagggg 300
 gggaccaaac tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacta 360
 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645

<210> 183

10 <211> 234

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 183

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

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

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

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

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

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

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

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

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Leu Ser Ser Glu Gln
 130 135 140

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
 145 150 155 160
 Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
 165 170 175

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

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

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

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

<210> 184

<211> 705

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 184

```

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

```

<210> 185

<211> 447

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 185

```

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

```

```

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

```

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

Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
275 280 285

Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
290 295 300

Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
305 310 315 320

Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro
340 345 350

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

Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
370 375 380

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

Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
405 410 415

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

His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 186

<211> 1344

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 186

gagggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctgggggcttc agtgaagatg	60
tcctgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac	120
caaggaaaga ccctagaatg gataggagaa attaataccta acagtgggtg tgctggctac	180
aaccagaagt tcaagggaac gccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac	240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc	300
tacgatgata tctacgacga ctggtaacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc	360
gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggccctgg atctgctgcc	420

```

caaaactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg      480
acagtgaacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtectg      540
cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc      600
gagaccgtca cctgcaacgt tgcacacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt      660
gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc      720
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg      780
tgtgttggtg tagacatcag caaggatgat cccgagggtcc agttcagctg gtttgtagat      840
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgggagg agcagttcaa cagcactttc      900
cgctcagtcg gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa      960
tgcaggggtca acagtgcagc ttccctgtcc cccatcgaga aaaccatctc caaaacccaa     1020
ggcagaccga aggtccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag     1080
gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag     1140
tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca     1200
gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga     1260
aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggctgcaca accaccatac tgagaagagc     1320
ctctcccact ctctcggtaa atga                                             1344

```

<210> 187

<211> 466

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 187

```

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

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

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

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

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

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

```

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
 465

<210> 188

<211> 1401

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 188

atgggatgga gctggacctt tctcttcttc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag	60
gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc	120
tgcaaggctt ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagaaccaa	180
ggaaagaccc tagaatggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac	240
cagaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg	300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggctac	360
gatgatattc acgacgactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcacgctc	420
tctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg ccctggatc tgcctgccaa	480
actaactcca tggtgacctt gggatgcctg gtcaagggtc atttccctga gccagtgaca	540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgcctgcag	600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtccctt ccagcacctg gccagcgag	660
accgtcacct gcaacgttgc ccaccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg	720
cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtc cagaagtatc atctgtcttc	780

```

atcttccccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt      840
gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctgggt tgtagatgat      900
gtggagggtgc acacagctca gacgcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc      960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc     1020
agggtaaca gtgcagcttt cctgcccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc     1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat     1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg     1200
cagtggaaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat     1260
ggctcttact tcacttacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat     1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc     1380
tcccactctc ctggtaaatg a                                         1401

```

<210> 189

<211> 213

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 189

```

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

Asp Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile
      20             25             30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Arg Ser Trp Ile Tyr
      35             40             45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Gly Arg Phe Ser Gly Ser
      50             55             60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
 65             70             75             80

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

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

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

Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn

```

130

135

140

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

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

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

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

Asn Arg Asn Glu Cys
 210

<210> 190

<211> 642

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 190

caaattgttc tctcccagtc tccagcattc ctgtctgtat ctccagggga taaggtcaca	60
atgacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact gggttcagca gaagccagga	120
tcctccccc gatcctggat ttatgccaca tccaacctgg cttctggagt ccctggctgc	180
ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacia tcagcagagt ggaggctgag	240
gatgtcgcca cttattactg ccagcagtg agtagtgacc cactcacgtt cggtgctggg	300
accaagctgg agctgaaacg ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc	360
agtgagcagt taacatctgg aggtgctca gtcgtgtgct tcttgaacaa cttctacccc	420
aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggcagtgaac gacaaaatgg cgtcctgaac	480
agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg	540
accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg aggccactca caagacatca	600
acttcaccca ttgtcaagag cttcaacagg aatgagtgtt ag	642

<210> 191

<211> 235

10 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 191

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

Val Ile Met Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Phe
20 25 30

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

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp
100 105 110

Ser Ser Asp Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
115 120 125

Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu
130 135 140

Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
145 150 155 160

Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
165 170 175

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

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

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

Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225 230 235

<210> 192

<211> 708

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 192

atggattttc aagtgcagat ttccagcttc ctgctaataca gtgcttcagt cataatgtcc /60

```

agaggacaaa ttgttctctc ccagtctcca gcattctctg ctgtatctcc aggggataag      120
gtcacaatga cttgcagggc cagctcaagt ataagttaca tacactgggt tcagcagaag      180
ccaggatcct cccccagatc ctggatttat gccacatcca acctggcttc tggagtcctt      240
ggtcgcttca gtggcagtggt gtctggggacc tcttactctc tcacaatcag cagagtggag      300
gctgaggatg ctgccactta ttactgccag cagtggagta gtgacccact cacgttcggt      360
gctgggacca agctggagct gaaacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca      420
ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc      480
taccocaaag acatcaatgt caagtggaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc      540
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccttc      600
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag      660
acatcaactt caccatttgt caagagcttc aacaggaatg agtggttag      708

```

<210> 193

<211> 445

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 193

```

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

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

Tyr Ile His Trp Met Lys Gln Arg Pro Asp Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35        40        45

Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe
50        55        60

Pro Gly Lys Ala Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65        70        75        80

Leu Gln Leu Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85        90        95

Gly Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr Trp Gly
100       105       110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
115       120       125

Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val

```

130	135	140
Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val 145 150 155 160		
Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala 165 170 175		
Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro 180 185 190		
Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro 195 200 205		
Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly 210 215 220		
Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile 225 230 235 240		
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys 245 250 255		
Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln 260 265 270		
Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln 275 280 285		
Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu 290 295 300		
Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg 305 310 315 320		
Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys 325 330 335		
Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro 340 345 350		
Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr 355 360 365		
Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln 370 375 380		
Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly 385 390 395 400		
Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu 405 410 415		
Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn 420 425 430		
His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys 435 440 445		

<210> 194

<211> 1338

5 <212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 194

gaagttcagc tgcaacagtc tggggcagac cttgtgcagc caggggcctc agtcaagggtg	60
tcctgcacag cttctggctt cgacattaag gactactata tacactggat gaaacagagg	120
cctgaccagg gectggagtg gattggaagg gttgatcctg acaatggtga gactgaattt	180
gccccgaagt tccccggcaa ggccactttt acaacagaca catcctccaa cacagcctac	240
ctacaactca gaggcctgac atctgaggac actgccatct attactgtgg gagagaagac	300
tacgatggta cctacacctg gtttccttat tggggccaag ggactctggt cactgtctct	360
gcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaaact	420
aactccatgg tgacctggg atgectggtc aagggtatt tccttgagcc agtgacagtg	480
acctggaact ctggatccct gtccagcgtt gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct	540
gacctctaca ctctgagcag ctcagtgact gtcccctcca gcacctggcc cagcgagacc	600
gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc	660
agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtccag aagtatcate tgtcttcate	720
ttcccccaa agcccaagga tgtgctcacc attactctga ctctaagggt cacgtgtgtt	780
gtggtagaca tcagcaagga tgatcccag gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg	840
gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccg gaggagcagt tcaacagcac ttccgctca	900
gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg	960
gtcaacagtg cagctttccc tgccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga	1020
ccgaaggctc cacagggtga caccattcca cctccaagg agcagatggc caaggataaa	1080
gtcagctctga cctgcatgat aacagacttc ttcctgaag acattactgt ggagtggcag	1140
tggaatgggc agccagcggg gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc	1200
tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact	1260
ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa ggcctctcc	1320
cactctcctg gtaaatga	1338

<210> 195

5 <211> 464

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 195

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

Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val
 210 215 220
 Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg
 225 230 235 240
 Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser
 245 250 255
 Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu
 260 265 270
 Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro
 275 280 285
 Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala
 290 295 300
 Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val
 305 310 315 320
 Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe
 325 330 335
 Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 340 345 350
 Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile
 355 360 365
 Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys
 370 375 380
 Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp
 385 390 395 400
 Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp
 405 410 415
 Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser
 420 425 430
 Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly
 435 440 445
 Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 450 455 460

<210> 196

<211> 1395

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 196

```

atgaaatgca gctgggtcat cttcttcctg atggcagtggt ttacaggggt caattcagaa      60
gttcagctgc aacagtctgg ggcagacctt gtgcagccag gggcctcagt caagggtgtcc      120
tgcacagctt ctggcttcga cattaaggac tactatatac actggatgaa acagaggcct      180
gaccagggcc tggagtggat tgggaagggt gatcctgaca atggtgagac tgaatttgcc      240
ccgaagtcc cgggcaaggc cacttttaca acagacacat cctccaacac agcctaccta      300
caactcagag gcctgacatc tgaggacact gccatctatt actgtgggag agaagactac      360
gatggtacct acacctggtt tccttattgg ggccaaggga ctctggtcac tgtctctgca      420
gccaaaacga ccccccatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac      480
tccatggtga ccctgggatg cctgggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc      540
tggaaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac      600
ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc cctccagca cctggcccag cgagaccgtc      660
acctgcaacg ttgccccccc ggccagcagc accaagggtgg acaagaaaat tgtgccagg      720
gattgtggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt ctccatcttc      780
ccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaagggtcac gtgtgttgtg      840
gtagacatca gcaaggatga tcccagggtc cagttcagct ggttttaga tgatgtggag      900
gtgcacacag ctcagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc      960
agtgaacttc ccacatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc     1020
aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg     1080
aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc     1140
agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtg      1200
aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct     1260
tacttcatct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc     1320
acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctccac      1380
tctcctggta aatga                                          1395

```

<210> 197

<211> 214

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 197

Asp Leu Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

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

<210> 198

<211> 645

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 198

gatctccaga tgacacagac tacttcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc	60
atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca	120
gatggaactg ttaagctcct gatcttctac acatcaacat tacagtcagg agtcccatcg	180
aggttcagtg gcagtggggc tggaacaaat tattctctca ccattaccaa cctggagcaa	240
gatgatgctg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg	300
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca	360
tccagtgagc agttaacatc tggagggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac	420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgctctg	480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg	540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca	600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gtttag	645

<210> 199

<211> 234

<212> PRT

<213> Mus musculus

5 <400> 199

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

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

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

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

Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 65 70 75 80

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

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

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

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
 130 135 140

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
 145 150 155 160

Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
 165 170 175

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

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

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

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

<210> 200

<211> 705

10 <212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 200

```

atgatgtcct ctgctcagtt ccttgggtctc ctgttgcctt gttttcaagg ttccagatgt      60
gatctccaga tgacacagac tacttctctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc      120
atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actgggtatca gcagaaacca      180
gatggaactg ttaagctcct gatcttctac acatcaacat tacagtcagg agtcccatcg      240
aggttcagtg gcagtggggc tggaacaaat tattctctca ccattaccaa cctggagcaa      300
gatgatgctg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg      360
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca      420
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac      480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg      540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg      600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca      660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag                          705

```

<210> 201

<211> 447

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 201

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala

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

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

<210> 202

<211> 1344

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 202

gagggtccagt tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg	60
tcttgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactggat gaagcagaac	120
caaggaaaga gcctagagtg gataggagag attaataccta acagtgggtg ttctggttac	180
aaccagaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac	240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc	300

```

tactatggta actacgagga ctggtatttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc      360
gtctcctctg ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccttg atctgctgcc      420
caaaactaact ccatgggtgac cctgggatgc ctgggtcaagg gctatttccc tgagccagtg      480
acagtgaact ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg      540
cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccage      600
gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt      660
gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc      720
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctccaccatta ctctgactcc taaggtcacg      780
tgtgttgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat      840
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgaggag agcagttcaa cagcactttc      900
cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa      960
tgcaggggtca acagtgcagc ttccctgccc cccatcgaga aaaccatctc caaaacaaaa    1020
ggcagaccga aggtccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag    1080
gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag    1140
tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca    1200
gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga    1260
aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc    1320
ctctccact ctcttggtaa atga                                           1344

```

<210> 203

<211> 466

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 203

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
465

<210> 204

<211> 1401

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 204

atgggatgga gctggacctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctcgggtgt cctctctgag	60
gtccagtgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc	120
tgcaaggctt ctggatacac attcactgac tacaacatgc actggatgaa gcagaaccaa	180
ggaaagagcc tagagtggat aggagagatt aatcctaaca gtggtggttc tggttacaac	240
cagaagttca aaggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccagcac agcctacatg	300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggctac	360
tatggtaact acgaggactg gtatttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc	420
tcctctgcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccaa	480
actaactcca tggtgaccct gggatgcctg gtcaagggtt atttcctga gccagtgaca	540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag	600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtccctt ccagcacctg gcccagcgag	660

```

accgtcacct gcaacgttgc ccacccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg      720
cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc      780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt      840
gttggtgtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctgggt tgtagatgat      900
gtggaggtgc acacagctca gacgcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc      960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc     1020
agggtaaca gtgcagcttt ccttgccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc     1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat     1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg     1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaactact agcccatcat ggacacagat     1260
ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat     1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc     1380
tcccactctc ctggtaaatg a

```

<210> 205

<211> 215

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 205

```

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

```

```

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser
20             25             30

```

```

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
35             40             45

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

115	120	125
Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp 130 135 140		
Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val 145 150 155 160		
Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met 165 170 175		
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser 180 185 190		
Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys 195 200 205		
Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys 210 215		

<210> 206

<211> 645

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 206

cagattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc	60
atgacctgca gggccagctc aagtgttaact tccagttact tgaactggta ccagcagaag	120
ccaggatctt cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc aggagtccca	180
gctcgcttca gtggcagtggt gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagtgtggag	240
gctgaggatg ctgccactta ttactgccag cagtatgatt ttttcccatc gacgttcggt	300
ggaggcacca agctggaaat caagcgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca	360
ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc	420
taccccaaag acatcaatgt caagtggaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgctc	480
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcacccctc	540
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag	600
acatcaactt cacccatcgt caagagcttc aacaggaatg agtgt	645

<210> 207

<211> 237

10 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 207

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

<210> 208

<211> 711

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 208

```

atggattctc aagtgcagat tttcagcttc cttctaata gtgccttagt caaaatgtcc      60
agaggacaga ttgttctcac ccagtctcca gcaatcatgt ctgcatctcc aggggagaag      120
gtcaccatga cctgcagggc cagctcaagt gtaacttcca gttacttgaa ctggtaccag      180
cagaagccag gatcttcccc caaactctgg atttatagca catccaacct ggcttcagga      240
gtcccagctc gcttcagtg gagtgggtct gggacctctt actctctcac aatcagcagt      300
gtggaggctg aggatgctgc cacttattac tgccagcagt atgatttttt cccatcgacg      360
ttcgggtggag gcaccaagct ggaaatcaag cgggctgatg ctgcaccaac tgtatccatc      420
ttcccaccat ccagtgagca gttaacatct ggaggtgctt cagtcgtgtg cttcttgaac      480
aacttctacc ccaaagacat caatgtcaag tggaagattg atggcagtga acgacaaaat      540
ggcgtcctga acagttggac tgatcaggac agcaaagaca gcacctacag catgagcagc      600
accctcacgt tgaccaagga cgagtatgaa cgacataaca gctataacctg tgaggccact      660
cacaagacat caacttcacc catcgtcaag agcttcaaca ggaatgagtg t              711

```

<210> 209

<211> 445

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 209

```

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

```

```

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

```

```

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Glu Ser Leu Glu Trp Ile
35           40           45

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100          105          110

```

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
 115 120 125
 Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
 130 135 140
 Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro
 195 200 205
 Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly
 210 215 220
 Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile
 225 230 235 240
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys
 245 250 255
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln
 260 265 270
 Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
 275 280 285
 Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu
 290 295 300
 Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg
 305 310 315 320
 Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335
 Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
 340 345 350
 Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
 355 360 365
 Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
 370 375 380
 Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
 385 390 395 400
 Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
 405 410 415
 Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
 420 425 430
 His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 210

<211> 1335

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 210

gagggtccagc	tgcaacaatc	tggacctgag	ctggtgaagc	ctggggcttc	agtgaagatg	60
tcctgtaagg	cttctggata	cacattcact	gactactaca	tgaactgggt	gaagcagagc	120
catggagaga	gccttgagtg	gattggagat	attaatcctt	acaacgatga	tactacctac	180
aaccacaagt	tcaagggcaa	ggccacattg	actgtagaca	aatcctccaa	cacagcctac	240
atgcagctca	acagcctgac	atctgaggac	tctgcagtct	attactgtgc	aagagagacg	300
gccgttatta	ctacgaatgc	tatggactac	tggggccaag	gaacctcagt	caccgtctcc	360
tcagccaaaa	cgacaccccc	atctgtctat	ccaactggccc	ctggatctgc	tgcccaaact	420
aactccatgg	tgaccctggg	atgcctggtc	aagggctatt	tccctgagcc	agtgcagtg	480
acctggaact	ctggatccct	gtccagcggg	gtgcacacct	tcccagctgt	cctgcagtct	540
gacctctaca	ctctgagcag	ctcagtgact	gtccccctcca	gcacctggcc	cagcgagacc	600
gtcacctgca	acgttgccca	cccggccagc	agcaccaagg	tggacaagaa	aattgtgccc	660
agggattgtg	gttgtaagcc	ttgcatatgt	acagtcccag	aagtatcctc	tgtcttcctc	720
ttccccccaa	agcccaagga	tgtgctcacc	attactctga	ctcctaagggt	cacgtgtgtt	780
gtggtagaca	tcagcaagga	tgatccccgag	gtccagttca	gctgggtttgt	agatgatgtg	840
gagggtgcaca	cagctcagac	gcaaccccgg	gaggagcagt	tcaacagcac	tttccgctca	900
gtcagtgaac	ttcccatcat	gcaccaggac	tggctcaatg	gcaaggagtt	caaatgcagg	960
gtcaacagtg	cagctttccc	tgccccctac	gagaaaacca	tctccaaaac	caaaggcaga	1020
ccgaaggctc	cacagggtgta	caccattcca	cctcccaagg	agcagatggc	caaggataaa	1080
gtcagctctga	cctgcatgat	aacagacttc	ttccctgaag	acattactgt	ggagtggcag	1140
tggaatgggc	agccagcggg	gaactacaag	aacactcagc	ccatcatgga	cacagatggc	1200
tcttacttca	tctacagcaa	gctcaatgtg	cagaagagca	actgggaggg	aggaaatact	1260
ttcacctgct	ctgtgttaca	tgagggcctg	cacaaccacc	atactgagaa	gagcctctcc	1320
cactctcctg	gtaaa					1335

<210> 211

<211> 464

<212> PRT

10 <213> Mus musculus

<400> 211

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

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val
 195 200 205
 Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val
 210 215 220
 Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg
 225 230 235 240
 Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser
 245 250 255
 Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu
 260 265 270
 Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro
 275 280 285
 Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala
 290 295 300
 Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val
 305 310 315 320
 Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe
 325 330 335
 Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 340 345 350
 Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile
 355 360 365
 Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys
 370 375 380
 Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp
 385 390 395 400
 Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp
 405 410 415
 Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser
 420 425 430
 Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly
 435 440 445
 Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 450 455 460

<210> 212

<211> 1392

5 <212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 212

```

atgggatgga actggatctt tctcttcctc ttgtcaggaa ctgcagggtgt ctactctgag      60
gtccagctgc aacaatctgg acctgagctg gtgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc      120
tgtaaggctt ctggatacac attcactgac tactacatga actgggtgaa gcagagccat      180
ggagagagcc ttgagtggat tggagatatt aatccttaca acgatgatac tacctacaac      240
cacaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaaat cctccaacac agcctacatg      300
cagctcaaca gcctgacatc tgaggactct gcagtcctatt actgtgcaag agagacggcc      360
gttattacta cgaatgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca      420
gccaaaacga ccccccatc tgtctatcca ctggccctg gatctgctgc ccaaactaac      480
tccatggtga cctgggatg cctgggcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc      540
tggaactctg gatccctgtc cagcgggtgt cacaccttcc cagctgtcct gcagtcctgac      600
ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggccag cgagaccgtc      660
acctgcaacg ttgccacccc ggccagcagc accaagggtg acaagaaaat tgtgcccagg      720
gattgtggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc      780
ccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaagggtcac gtgtgttgtg      840
gtagacatca gcaaggatga tcccagggtc cagttcagct ggtttgtaga tgatgtggag      900
gtgcacacag ctgagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc      960
agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc     1020
aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg     1080
aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc     1140
agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtg     1200
aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct     1260
tacttcactc acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc     1320
acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctccac     1380
tctctggta aa                                           1392

```

<210> 213

<211> 215

<212> PRT

5 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

10 <223> Humanized Antibody Sequence

<400> 213

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser
 20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80

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

Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
 100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
 115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
 130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
 195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 214

<211> 645

5 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polynucleotide

<220>

10 <221> misc_feature

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 214

```

gacatccagc tgacccagag cccagcttc ctttcgcat ccgttggtga ccgagtaaca      60
atcacatgcc gcgcctcacc ttcagttaca tcttcttacc ttaattggta tcaacaaaaa      120
ccaggaaaag cacctaaact tcttatatac tctacatcta atctcgcatc aggagttccc      180
tctcgatttt caggatctgg atcaggcaca gaatttacac ttactatata atcactccaa      240
ccagaagact tcgccactta ttactgcaa caatacgatt tttttccaag cacattcgga      300
ggaggtacaa aagtagaaat caagcgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg      360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc      420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc      480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacccctg      540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag      600
ggcctgagct cgcctgcac aaagagcttc aacaggggag agtgt      645

```

<210> 215

<211> 237

<212> PRT

5 <213> artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

10 <223> Humanized Antibody Sequence

<400> 215

```

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

```

```

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

```

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

<210> 216

<211> 711

<212> DNA

5 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polynucleotide

<220>

<221> misc_feature

10 <223> Humanized Antibody Sequence

<400> 216

```

atggacatga ggggtccccgc tcagctcctg ggggtcctgc tactctggct cccagggtgcc      60
agatgtgaca tccagctgac ccagagcccc agcttccttt ccgcatccgt tggtgaccga      120
gtaacaatca catgccgcgc ctcactctca gttacatctt cttatcttaa ttggtatcaa      180
caaaaaccag gaaaagcacc taaacttctt atatactcta catctaattt cgcatacagga      240
gttccctctc gattttcagg atctggatca ggcacagaat ttacacttac tatatcatca      300
ctccaaccag aagacttcgc cacttattac tgccaacaat acgatttttt tccaagcaca      360
ttcggaggag gtacaaaagt agaaatcaag cgtacggtgg ctgcaccatc tgtcttcac      420
ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttggtgt cctgctgaat      480
aacttctatc ccagagaggg caaagtacag tgggaagggt ataacgcctt ccaatcgggt      540
aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc      600
accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc      660
catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t              711

```

<210> 217

<211> 447

<212> PRT

5 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Syntlietic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

10 <223> Humanized Antibody Sequence

<400> 217

```

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

```

```

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

```

```

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35          40          45

```

```

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

```

```

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

```

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

Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
 210 215 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
 290 295 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

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

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

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

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

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

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

<210> 218

<211> 1341

<212> DNA

5 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polynucleotide

<220>

<221> misc_feature

10 <223> Humanized Antibody Sequence

<400> 218

gagggtgcagc	tggtgcagag	cggcgccgag	gtcaagaaac	ctggagcaag	cgtaaagggt	60
agttgcaaag	catctggata	cacatcttacc	gactactaca	tgaattgggt	acgacaagcc	120
cctggacaaa	gacttgaatg	gatgggagac	attaaccctt	ataacgacga	cactacatac	180
aatcataaat	ttaaaggaag	agttacaatt	acaagagata	catccgcac	aaccgcctat	240
atggaacttt	cctcattgag	atctgaagac	actgctgttt	attactgtgc	aagagaaact	300
gccgttatta	ctactaacgc	tatggattac	tggggccaag	gaaccactgt	taccgtctct	360
agtgcctcca	ccaaggggccc	atcggtcttc	cccctggcgc	cctgctccag	gagcacctcc	420
gagagcacag	cggccctggg	ctgcctggtc	aaggactact	tccccgaacc	ggtgacgggtg	480
tcgtggaact	caggcgctct	gaccagcggc	gtgcacacct	tcccagctgt	cctacagtcc	540
tcaggactct	actccctcag	cagcgtgggtg	accgtgccct	ccagcaactt	cggcacccag	600
acctacacct	gcaacgtaga	tcacaagccc	agcaacacca	aggtggacaa	gacagttgag	660

```

cgcaaatggt gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc      720
ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg      780
tgcgtgggtgg tggacgtgag ccacgaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac      840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc      900
cgtgtgggtca gcgtcctcac cgttgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag      960
tgcaagggtct ccaacaaagg cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa      1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag      1080
aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag      1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctcccat gctggactcc      1200
gacggctcct tcttctctta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg      1260
aacgtcttct catgtccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc      1320
ctctccctgt ctccgggtaa a                                     1341

```

<210> 219

<211> 466

<212> PRT

5 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

10 <223> Humanized Antibody Sequence

<400> 219

```

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
1           5           10           15

```

```

Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20           25           30

```

```

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

```

```

Thr Asp Tyr Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu
50           55           60

```

```

Glu Trp Met Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn
65           70           75           80

```

```

His Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser
85           90           95

```

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

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

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
370 375 380

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455 460

Gly Lys
465

<210> 220

<211> 1398

<212> DNA

5 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polynucleotide

<220>

<221> misc_feature

10 <223> Humanized Antibody Sequence

<400> 220

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccaactccgag	60
gtgcagctgg tgcagagcgg cgccgagggtc aagaaacctg gagcaagcgt aaagggttagt	120
tgcaaagcat ctggatacac atttaccgac tactacatga attgggtacg acaagcccct	180
ggacaaaagac ttgaatggat gggagacatt aacccttata acgacgacac tacatacaat	240
cataaattta aaggaagagt tacaattaca agagatacat ccgcatcaac cgcctatgatg	300
gaactttcct cattgagatc tgaagacact gctgtttatt actgtgcaag agaaactgcc	360
gttattacta ctaacgctat ggattactgg ggtcaaggaa ccaactgttac cgtctctagt	420
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag	480
agcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg	540

```

tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca      600
ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc      660
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc      720
aaatgttgtg tcgagtgtcc accgtgtccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc      780
ctcttcccc caaaacccaa ggacacccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc      840
gtggtgtgtg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc      900
gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttcgt      960
gtggtcagcg tcctcacctg tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc     1020
aaggtctcca acaaaggcct ccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg     1080
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac     1140
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg     1200
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac     1260
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac     1320
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc     1380
tccctgtctc cgggtaaa

```

<210> 221

<211> 215

<212> PRT

5 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

10 <223> Humanized Antibody Sequence

<400> 221

```

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

```

```

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Thr Ile Ser Ser Asn
20           25           30

```

```

His Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu
35           40           45

```

```

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

```

```

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

```

[illegible]

<210> 222

<211> 645

<212> DNA

5 <213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> Synthetic Polynucleotide

 $\langle 220 \rangle$

<221> misc feature

10 <223> Humanized Antibody Sequence

<400> 222

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctctcagcat ccgtaggcga tagagttaca 60

ataacatgca gcgtatcatc aactatatca tcaaatcatc ttcattgggtt ccaacagaaa 120

cccggaagag cacctaaatc acttatatac ggcacatcaa atctcgcata aggcgttctc 180

tcaagatttt cagqctctgg ctcaggcacc gactttactc ttacaatata ctccctccaa 240

ccggaagact tcgcaacctt ttactgtcaa caatgggtct catatccact cacatttggc 300

ggcggcaca aagtagaaat taaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caqqagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag 600

ggcctgaqct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 223

15 <211> 237

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

$\langle 220 \rangle$

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Humanized Antibody Sequence

5

<400> 223

```

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

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

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

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

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

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

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

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

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
130          135          140

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
145          150          155          160

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
165          170          175

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

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
195          200          205

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
210          215          220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225          230          235

```

<210> 224

<211> 711

10

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polynucleotide

<220>

15

<221> misc_feature

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 224

```

atggacatga ggggtccccgc tcagctcctg gggctcctgc tactctggct ccgaggtgcc      60
agatgtgaca tccagatgac ccagtcctcca tcctccctct cagcatccgt aggcgataga      120
gttacaataa catgcagcgt atcatcaact atatcatcaa atcatcttca ttggttccaa      180
cagaaacccg gcaaagcacc taaatcactt atatacggca catcaaactc cgcatacaggc      240
gttccttcaa gattttcagg ctctgggtca ggcaccgact ttactcttac aatatcctcc      300
ctccaacccg aagacttcgc aacctattac tgtcaacaat ggtcctcata tccactcaca      360
tttgcgggcg gcacaaaagt agaaattaaa cgtacgggtg ctgcaccatc tgtcttcac      420
ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttggtg cctgctgaat      480
aacttctatc ccagagagggc caaagtacag tggagaggtg ataacgccct ccaatcgggt      540
aactccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc      600
accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc      660
catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t              711

```

<210> 225

<211> 451

<212> PRT

5 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

10 <223> Humanized Antibody Sequence

<400> 225

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

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys
 195 200 205
 Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu
 210 215 220
 Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe
 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys
 450

<210> 226

<211> 1353

5 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polynucleotide

<400> 226

```

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc      60
tcttgcaagg cttctgactt caacattaaa gacttctatc tacactgggt gcgacaggcc      120
cctggacaag ggcttgagtg gattggaagg attgatcctg agaatgggtga tactttatat      180
gaccggaagt tccaggacaa ggtcaccatg accacagaca cgtccaccag cacagcctac      240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaggcg      300
gattatttcc acgatgggtac ctctactggg tacttcgatg tctggggccg tggcaccctg      360
gtcaccgtct ctagtgccct caccaagggc ccacgggtct tccccctggc gccctgctcc      420
aggagcacct ccgagagcac agcggccctg ggctgacctg tcaaggacta ctccccgaa      480
ccggtgacgg tgcgtggaa ctcaggcgct ctgaccagcg gcgtgcacac ctccccagct      540
gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcaac      600
ttcggcacc cagacctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac      660
aagacagttg agcgcaaatg ttgtgtcgag tgcccaccgt gcccagcacc acctgtggca      720
ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaaa cccaaggaca cctcatgat ctcccgacc      780
cctgaggtca cgtgcgtggg ggtggacgtg agccacgaag accccgaggt ccagttcaac      840
tggtacgtgg acggcggtga ggtgcataat gccaagacaa agccacggga ggagcagttc      900
aacagcacgt tccgtgtggt cagcgtcctc accgttgtgc accaggactg gctgaacggc      960
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa ggctcccg ccccatcga gaaaaccatc     1020
tccaaaacca aagggcagcc ccgagaacca cagggtgtaca ccctgcccc atcccgggag     1080
gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgctgtgtca aaggcttcta cccagcgac     1140
atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacacctccc     1200
atgctggact ccgacggctc cttcttctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg     1260
tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgtctc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac     1320
acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa                                  1353

```

<210> 227

<211> 470

<212> PRT

5 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

10 <223> Humanized Antibody Sequence

<400> 227

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 210 215 220
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 225 230 235 240
 Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 245 250 255
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 260 265 270
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 275 280 285
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 290 295 300
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 305 310 315 320
 Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 325 330 335
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 340 345 350
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 355 360 365
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 370 375 380
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 385 390 395 400
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 405 410 415
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 420 425 430
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 435 440 445
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 450 455 460
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

<210> 228

<211> 1410

5 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polynucleotide

<220>

10 <221> misc_feature

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 228

```

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag      60
gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgagggtg aagaagcctg gggcctcagt gaaggtctcc      120
tgcaaggctt ctgacttcaa cattaaagac ttctatctac actgggtgcg acaggcccct      180
ggacaagggc ttgagtggat tggaaggatt gatcctgaga atggtgatac tttatatgac      240
ccgaagtcc aggacaaggt caccatgacc acagacacgt ccaccagcac agcctacatg      300
gagctgagga gcctgagatc tgacgacacg gccgtgtatt actgtgagag agaggcggat      360
tatttccacg atggtacctc ctactggtac ttcgatgtct ggggccgtgg caccctggtc      420
accgtctcta gtgctccac caagggccca tgggtcttcc ccctggcgcc ctgctccagg      480
agcacctccg agagcacagc ggccctgggc tgcctggta aggactactt ccccgaaacc      540
gtgacggtgt cgtggaactc aggcgctctg accagcggcg tgcacacctt cccagctgtc      600
ctacagtcc caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcaacttc      660
ggcaccacga cctacacctg caacgtagat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag      720
acagttgagc gcaaagtgtg tgtcgagtgc ccaccgtgc cagcaccacc tgtggcagga      780
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctt      840
gaggtcacgt gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaactgg      900
tacgtggacg gcgtggagggt gcataatgcc aagacaaagc cacgggagga gcagttcaac      960
agcacgttcc gtgtggtcag cgtcctcacc gttgtgcacc aggactggct gaacggcaag      1020
gagtacaagt gcaagggtct caacaaaggc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc      1080
aaaaccaaa ggcagccccc agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag      1140
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaa gcttctaccc cagcgacatc      1200
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac acctcccatg      1260
ctggactccg acggtcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gacgaggtgg      1320
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg      1380
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa      1410

```

<210> 229

<211> 213

5 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

10 <221> MISC_FEATURE

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 229

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile
20 25 30

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

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

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

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

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

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 230

<211> 639

5 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polynucleotide

<220>

10 <221> misc_feature

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 230

```

gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtatcagca aaaaccaggg      120
aaagcccta agtcctgat ctatgccaca tccaacctgg cttctggggg cccatcaagg      180
ttcagcggca gtggatctgg gacagaattc actctcaca tcagcagcct gcagcctgaa      240
gattttgcaa cttattactg tcagcagtggt agtagtgacc cactcacgtt cggcggaggg      300
accaaggtgg agatcaaacg tacggtggct gcaccatctg tcttcattct cccgccatct      360
gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc      420
agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgcctcc aatcgggtaa ctcccaggag      480
agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg      540
agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcacca tcagggcctg      600
agctcgcctg tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt      639

```

<210> 231

<211> 235

<212> PRT

5 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

10 <223> Humanized Antibody Sequence

<400> 231

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

<210> 232

<211> 705

<212> DNA

5 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polynucleotide

<220>

<221> misc_feature

10 <223> Humanized Antibody Sequence

<400> 232

```

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

```

<210> 233

<211> 447

<212> PRT

5 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

10 <223> Humanized Antibody Sequence

<400> 233

```

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

```

```

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

```

```

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

```

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

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

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

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

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

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

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

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

<210> 234

<211> 1341

<212> DNA

5 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polynucleotide

<220>

<221> misc_feature

10 <223> Humanized Antibody Sequence

<400> 234

gagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc	60
tcctgcaagg cttctggatt cgacattaag gactactata tacactgggt gcgacaggcc	120
cctggacaag ggcttgagtg gatcggaagg gttgatcctg acaatggtga gactgaattt	180
gccccgaagt tcccgggcaa ggtcaccatg accacagaca cgtccatcag cacagcctac	240
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaagac	300
tacgatggta cctacacctg gtttccttat tggggccaag ggactctggt caccgtctct	360
agtgcctcca ccaagggccc atcgggtcttc cccctggcgc cctgctccag gagcacctcc	420

gagagcacag cggccctggg ctgcctgggc aaggactact tccccgaacc ggtgacgggtg 480
 tcgtggaact caggcgtctt gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc 540
 tcaggactct actccctcag cagcgtgggtg accgtgccct ccagcaactt cggcaccag 600
 acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag 660
 cgcaaatgtt gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc 720
 ttctcttccc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 780
 tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac cccgagggtc agttcaactg gtacgtggac 840
 ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc 900
 cgtgtgggtc gcgtcctcac cgttgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
 tgcaagggtc ccaacaaagg cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa 1020
 gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
 aaccagggtc gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctcccat gctggactcc 1200
 gacggctcct tcttctctca cagcaagctc accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg 1260
 aacgtcttct catgtccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
 ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 235

<211> 466

<212> PRT

5 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

10 <223> Humanized Antibody Sequence

<400> 235

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
 1 5 10 15

Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
 20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Ile
 35 40 45

Lys Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
 50 55 60

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
325 330 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
340 345 350

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

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
370 375 380

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455 460

Gly Lys
465

<210> 236

<211> 1398

<212> DNA

5 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polynucleotide

<220>

<221> misc_feature

10 <223> Humanized Antibody Sequence

<400> 236

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccaactccgag	60
gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg gggcctcagt gaaggtctcc	120
tgcaaggctt ctggattcga cattaaggac tactatatac actgggtgcg acaggcccct	180
ggacaagggc ttgagtggat cggaagggtt gatcctgaca atggtgagac tgaatttgcc	240
ccgaagtcc cgggcaaggc caccatgacc acagacacgt ccatacagac agcctacatg	300

gagctgagca ggctgagatc tgacgacacg gccgtgtatt actgtgcgag agaagactac 360
 gatggtagctt acacctgggtt tccttattgg ggccaaggga ctctgggtcac cgtctctagt 420
 gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 480
 agcacagcgg ccttgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgtcg 540
 tggaaactcag gcgtctctgac cagcggcggtg cacaccttcc cagctgtcct acagtctctca 600
 ggactctact cctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 660
 tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 720
 aaatgttgtg tcgagtgcct accgtgcccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 780
 ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 840
 gtgggtgggtg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 900
 gtggagggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agtcaacag cacgttccgt 960
 gtggtcagcg tcctcacctg tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 1020
 aaggctctcca acaaaggcct cccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaagggt 1080
 cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1140
 caggtcagcc tgacctgctt ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1200
 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 1260
 ggctctctct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcagggtggca gcaggggaaac 1320
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgagggt ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1380
 tcctgtctc cgggtaaa 1398

<210> 237

<211> 7

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 237

Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 238

<211> 8

10 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 238

Gln Gln Trp Thr Thr Thr Tyr Thr

1 5

<210> 239

15 <211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 239

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

20 <210> 240 .

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 240

Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser

25 1 5

<210> 241

<211> 8
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 241
 5 Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
 1 5
 <210> 242
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 10 <400> 242
 Lys Ala Ser Gln Asp Val Phe Thr Ala Val Ala
 1 5 10
 <210> 243
 <211> 7
 <212> PRT
 15 <213> Mus musculus
 <400> 243
 Trp Ala Ser Thr Arg His Thr
 1 5
 <210> 244
 <211> 9
 20 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 244
 Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
 1 5
 <210> 245
 25 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 245
 Asp Tyr Asn Met His
 1 5
 30 <210> 246
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 246
 Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 35 Gly
 <210> 247
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 40 <400> 247
 Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10
 <210> 248
 <211> 5
 <212> PRT
 45 <213> Mus musculus

<400> 248
 Asp Tyr Asn Met His
 1 5
 <210> 249
 <211> 17
 5 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 249
 Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 250
 10 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 250
 Leu Val Tyr Asp Gly Ser Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10
 15 <210> 251
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 251
 20 Asp Tyr Asn Met His
 1 5
 <210> 252
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 25 <400> 252
 Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Gln Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 253
 <211> 14
 <212> PRT
 30 <213> Mus musculus
 <400> 253
 Leu Gly Tyr Val Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10
 <210> 254
 <211> 5
 35 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 254
 Asp Tyr Asn Met His
 1 5
 <210> 255
 40 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 255
 Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15

 Gly
 <210> 256
 <211> 14
 5 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 256
 Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10
 <210> 257
 10 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 257
 Asp Tyr Asn Met His
 1 5
 15 <210> 258
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 258
 Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15

 20 Gly
 <210> 259
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 25 <400> 259
 Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10
 <210> 260
 <211> 5
 <212> PRT
 30 <213> Mus musculus
 <400> 260
 Asp Tyr Asn Met His
 1 5
 <216> 261
 <211> 17
 35 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 261
 Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15

 Gly
 <210> 262
 40 <211> 14
 <212> PRT

<213> Mus musculus
 <400> 262
 Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10
 <210> 263
 5 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 263
 Asp Tyr Asn Met His
 1 5
 10 <210> 264
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 264
 Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 15 Gly
 <210> 265
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 20 <400> 265
 Leu Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10
 <210> 266
 <211> 5
 <212> PRT
 25 <213> Mus musculus
 <400> 266
 Asp Tyr Tyr Ile His
 1 5
 <210> 267
 <211> 17
 30 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 267
 Arg Ile Asp Pro Asp Asn Gly Glu Ser Thr Tyr Val Pro Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 268
 35 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 268
 Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Ala Val Asp Tyr
 1 5 10
 40 <210> 269
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 269
 Asp Tyr Ile Met His
 1 5
 <210> 270
 <211> 17
 5 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 270
 Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly
 10 <210> 271
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 271
 Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr
 1 5 10
 15 <210> 272
 <211> 5
 <212> PRAT
 <213> Mus musculus
 20 <400> 272
 Asp Tyr Tyr Met His
 1 5
 <210> 273
 <211> 17
 <212> PRT
 25 <213> Mus musculus
 <400> 273
 Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ile Ile Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 274
 <211> 10
 30 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 274
 Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr
 1 5 10
 <210> 275
 35 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 275
 Arg Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met His
 1 5 10
 40 <210> 276
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 276

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
 1 5
 <210> 277
 <211> 9
 <212> PRT
 5 <213> Mus musculus
 <400> 277
 Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
 1 5
 <210> 278
 <211> 12
 10 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 278
 Ser Val Ser Ser Thr Ile Ser Ser Asn His Leu His
 1 5 10
 <210> 279
 15 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 279
 Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser
 1 5
 20 <210> 280
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 280
 Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
 1 5
 25 <210> 281
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 30 <400> 281
 Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile His
 1 5 10
 <210> 282
 <211> 7
 35 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 282
 Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
 1 5
 <210> 283
 40 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 283
 Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
 1 5
 45 <210> 284
 <211> 12

<212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 284
 Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser Tyr Leu Asn
 1 5 10
 5 <210> 285
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 285
 Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser
 1 5
 10 <210> 286
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 15 <400> 286
 Gln Gln Tyr Asp Phe Phe Pro Ser Thr
 1 5
 <210> 287
 <211> 5
 <212> PRT
 20 <213> Mus musculus
 <400> 287
 Asp Tyr Phe Ile His
 1 5
 <210> 288
 <211> 17
 25 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 288
 Arg Leu Asp Pro Glu Asp Gly Glu Ser Asp Tyr Ala Pro Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Asp
 <210> 289
 30 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 289
 Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Phe Phe Pro Tyr
 1 5 10
 35 <210> 290
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 290
 Asp Phe Tyr Leu His
 1 5
 40 <210> 291
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 45 <400> 291

Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Asp
 <210> 292
 <211> 16
 <212> PRT

5 <213> Mus musculus
 <400> 292
 Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10 15

<210> 293
 <211> 5
 10 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 293
 Asp Tyr Tyr Ile His
 1 5

15 <210> 294
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 294
 Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe Pro
 1 5 10 15

Gly
 20 <210> 295
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 295
 Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr
 25 1 5 10

<210> 296
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

30 <400> 296
 Asp Tyr Tyr Met Asn
 1 5

<210> 297
 <211> 17
 <212> PRT

35 <213> Mus musculus
 <400> 297
 Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Gly
 <210> 298

40 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 298

Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp
1 5 10

<210> 299

<211> 130

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 299

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Met Leu Ile Ser Val Thr
1 5 10 15

Val Ile Leu Ser Ser Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu
20 25 30

Met Ala Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser
35 40 45

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

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

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

Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
100 105 110

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

Lys Arg
130

<210> 300

<211> 390

10 <212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 300

atggattttc aggtgcagat ttccagcttc atgctaataca gtgtcacagt catattgtcc 60

agtggagaaa ttgtgtctcac ccagtctcca gcactcatgg ctgcatctcc aggggagaag 120

gtcaccatca cctgcagtgt cagctcgagt ataagttcca gcaacttaca ctggteccag 180

cagaagtcag gaacctcccc caaactctgg atttatggca catccaacct tgcttctgga 240

gtccctgttc gcttcagtgg cagtggatct gggacctctt attctctcac aatcagcagc 300

atggaggctg aagatgtctc cacttattac tgtcaacagt ggactactac gtatacgttc 360

ggatcgggga ccaagctgga gctgaaacgt 390

<210> 301

15 <211> 141

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 301

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

<210> 302

<211> 423

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 302

atgggatgga actggatcat cttcttctcg atggcagtggt ttacaggggt caattcagag 60
 gtgcagttgc ggcagtcctg ggcagacctt gtgaagccag ggcctcagc caagttgtcc 120
 tgcacagctt ctggcttcaa cattaagac tactatatac actgggtgaa gcagaggcct 180
 gaacagggcc tggagtggat tggaggatt gatcctgata atgggtgaaag tacatatgtc 240
 ccgaagtcc agggcaaggc cactataaca gcagacacat catccaacac agcctaccta 300
 caactcagaa gcctgacatc tgaggacact gccatctatt attgtgggag agaggggctc 360
 gactatgggtg actactatgc tgtggactac tgggggtcaag gaacctcggt cacagtctcg 420
 agc 423

<210> 303

<211> 130

10 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

15 <221> MISC_FEATURE

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 303

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys Arg
130

<210> 304

<211> 390

5 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polynucleotide

<220>

10 <221> misc_feature

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 304

atggatatgc gcgtgccggc gcagctgctg ggcttctctg tgctgtggct gccgggacgcg 60

cgctgcgata ttcagctgac ccagagcccg agctttctga gcgcgagcgt gggcgatcgc 120

gtgaccatta cctgcagcgt gaggcagcgc attagcagca gcaacctgca ttggtatcag 180

cagaaaccgg gcaaagcgcc gaaactgctg atttatggca ccagcaacct ggcgagcggc 240

gtgccgagcc gctttagcgg cagcggcagc ggcaccgaat ttaccctgac cattagcagc 300

ctgcagccgg aagattttgc gacctattat tgccagcagt ggaccaccac ctataccttt 360

ggccagggca ccaaactgga aattaaacgt 390

<210> 305

15 <211> 141

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

20 <220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 305

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

Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile
35 40 45

Lys Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60
Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Asp Asn Gly Glu Ser Thr Tyr Val
65 70 75 80

Pro Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser
85 90 95

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Ala Val
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135 140

<210> 306

<211> 423

5 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polynucleotide

<220>

10 <221> misc_feature

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 306

atggattgga cctggagcat tctgtttctg gtggcgggcg cgaccggcg ccatagcgaa 60

gtgcagctgg tgcagagcgg cgcggaagtg aaaaaaccgg gcgcgagcgt gaaagtgagc 120

tgcaaagcga gcggcttttaa cattaagat tattatatc attgggtgcg ccaggcgccg 180

ggccagggcc tggaatggat gggccgcatt gatccggata acggcgaaag cacctatgtg 240

ccgaaatttc agggccgcgt gaccatgacc accgatacca gcaccagcac cgcgtatatg 300

gaactgcgca gcctgcgcag cgatgatacc gcggtgtatt attgcgcgcg cgaaggcctg 360

gattatggcg attattatgc ggtggattat tggggccagg gcaccctggt gaccgtctcg 420

agc 423

<210> 307

15 <211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

20 <220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 307

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 308

<211> 381

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 308

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt	60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcaac	120
atcagctgca gggcaagtca ggacattagc agttatttaa actgggtatca gcagaaacca	180
gatggaactg ttaaactcct gatctactcc acatcaagat taaactcagg agtcccatca	240
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagat tattctctca ctattagcaa cctggcacia	300
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag gatattaagc atccgacgtt cggaggaggc	360
accaagttgg agctgaaacg t	381

<210> 309

<211> 139

10 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 309

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

<210> 310

<211> 417

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 310

```

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

```

<210> 311

<211> 127

10 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

15 <221> MISC_FEATURE

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 311

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

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

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

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

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

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

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

Lys His Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
115 120 125

<210> 312

<211> 381

<212> DNA

5 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polynucleotide

<220>

<221> misc_feature

10 <223> Humanized Antibody Sequence

<400> 312

atgatgtcct ctgctcagtt ccttgggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60

gatatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggtga ccgtgtcacc 120

atcacttgcc ggcgaagtc ggaattagc agctatttaa attggatatc gcagaaacca 180

gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccgtt tgaatagtgg ggteccatca 240

cgcttcagtg gcagtggctc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 300

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac accctacgtt cgggtcaaggc 360

accaaggtgg agatcaaacg t 381

<210> 313

15 <211> 139

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

20 <220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 313

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

Val His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

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

Thr Asp Tyr Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn
65 70 75 80

Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
85 90 95

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 314

<211> 107

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 314

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

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

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
85 90 95

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

<210> 315

<211> 128

10 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 315

Met Lys Ser Gln Thr Gln Val Phe Val Tyr Met Leu Leu Trp Leu Ser
1 5 10 15

Gly Val Glu Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser
20 25 30

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

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

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

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

Asn Val Gln Ser Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser
100 105 110

Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
115 120 125

<210> 316

<211> 381

5 <212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 316

atgaagtcac agaccacaggt ctttgtatac atgttgctgt ggttgtctgg tgttgaagga	60
gacattgtga tgaccacagtc tcacaaattc atgtccacgt cagtaggaga cagggtcacc	120
atcacctgca aggccagtca ggatgtcttt actgctgtag cctggatatca acagaaacca	180
ggacaatctc ctaaactact gatttactgg gcatccaccc ggcacactgg agtccctgat	240
cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattagcaa tgtgcagtct	300
gaagacttgg cagattatct ctgtcaacaa tatagcagct atcctctcac gttcggtgct	360
gggaccaagt tggagctgaa a	381

<210> 317

10 <211> 138

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 317

Met Gly Trp Asn Trp Ile Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly
1 5 10 15

Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg
20 25 30

Pro Gly Ala Leu Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile
35 40 45

Lys Asp Tyr Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ile Ile Tyr Asp
65 70 75 80

Pro Lys Phe Gln Gly Lys Ala Ser Ile Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn
85 90 95

Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Tyr Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 318

<211> 411

5 <212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 318

atgggatgga actggatcat cttcttcctg atggcagtggt ttacaggggt caattcagag	60
gttcagctgc agcagtcctg ggctgagcct gtgaggccag gggccttagt caagttgtcc	120
tgcaaaagctt ctggcttcaa tattaagac tactatatgc actgggtgaa gcagaggcct	180
gaacagggcc tggagtggat tggaaggatt gatcctgaga atggtgatat tatatatgac	240
ccgaagtcc agggcaaggc cagtataaca acagacacat cctccaacac agcctacctg	300
cagctcagca gcctgacgtc tgaggacact gccgtctatt actgtgctta cgatgctggt	360
gaccccgctt ggtttactta ctggggccaa gggactctgg tcaccgtctc g	411

<210> 319

10 <211> 130

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 319

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

<210> 320

<211> 390

5 <212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 320

atggatatgc gcggtgccgc gcagctgctg ggccctgctgc tgctgtggct gcgcggcgcg	60
cgctgcgata tccagatgac ccagagcccg agcagcctga gcgcgagcgt gggcgatcgc	120
gtgaccatta cctgcaaagc gagccaggat gtgtttaccg cggtggcgtg gtatcagcag	180
aaaccgggca aagcgccgaa actgctgatt tattgggcga gcaccgcca taccggcgtg	240
ccgagtcgct ttagcggcag cggcagcggc accgatttta ccctgaccat tagcagcctg	300
cagccggaag attttgcgac ctattattgc cagcagtata gcagctatcc gctgaccttt	360
ggcggcgcca ccaaagtga aattaaacgt	390

<210> 321

10 <211> 138

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

15 <220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 321

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

Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile
35 40 45

Lys Asp Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ile Ile Tyr Asp
65 70 75 80

Pro Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser
85 90 95

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

Tyr Tyr Cys Ala Tyr Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 322

<211> 414

5 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polynucleotide

<220>

10 <221> misc_feature

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 322

atggattgga cctggagcat tctgtttctg gtggcggcgc cgaccggcgc gcatagcgaa 60

gtgcagctgg tgcagagcgg cgcggaagtg aaaaaaccgg gcgcgagcgt gaaagtgagc 120

tgcaaagcga gcggttttaa cattaaagat tattatatgc attgggtgcg ccaggcgccg 180

ggccagggcc tggaatggat cggccgcatt gatccggaaa acggcgatat tatttatgat 240

ccgaaatttc agggccgcgt gaccatgacc accgatacca gcaccagcac cgcgtatatg 300

gaactgcgca gcctgcgcag cgatgatacc gcggtgtatt attgcgcgta tgatgcgggc 360

gatccggcgt ggtttacctt ttggggccag ggcacctgg tgaccgtctc gagc 414

<210> 323

15 <211> 106

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 323

Thr Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
1 5 10 15

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

Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
35 40 45

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

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
65 70 75 80

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
85 90 95

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
100 105

<210> 324

<211> 320

5 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 324

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

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

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

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
50 55 60

Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val
65 70 75 80

Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
85 90 95

Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro
100 105 110

Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
115 120 125

Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser
130 135 140

Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu
145 150 155 160

Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
165 170 175

Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
180 185 190

Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
195 200 205

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln
210 215 220

Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val
225 230 235 240

Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val
245 250 255

Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln
260 265 270

Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn
275 280 285

Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
290 295 300

Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
305 310 315 320

<210> 325

<211> 106

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 325

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

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

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 326

10 <211> 327

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 326

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15

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

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

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 327

<211> 120

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 327

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

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 328

<211> 120

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 328

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

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 329

<211> 120

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 329

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

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 330

<211> 226

5 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 330

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

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe

115 120 125
 Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
 130 135 140
 Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 145 150 155 160
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
 165 170 175
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
 180 185 190
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 195 200 205
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
 210 215 220
 Glu Cys
 225
 <210> 331
 <211> 447
 <212> PRT
 5 <213> Mus musculus
 <400> 331
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln

[illegible]

<210> 332

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

5 <400> 332

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

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

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

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

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

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

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

<210> 333

<211> 324

<212> PRT

10 <213> Mus musculus

<400> 333

Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala
 1 5 10 15
 Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
 50 55 60
 Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val
 65 70 75 80
 Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
 85 90 95
 Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro
 100 105 110
 Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
 115 120 125
 Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser
 130 135 140
 Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu
 145 150 155 160
 Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
 165 170 175
 Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
 180 185 190
 Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
 195 200 205
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln
 210 215 220
 Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val
 225 230 235 240
 Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val
 245 250 255
 Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln
 260 265 270
 Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn
 275 280 285
 Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
 290 295 300
 Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
 305 310 315 320
 Ser Pro Gly Lys
 <210> 334

<211> 213

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 334

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

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

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 335

<211> 444

<212> PRT

10 <213> Mus musculus

<400> 335

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

130	135	140
Leu Gly Cys Leu Val	Lys Gly Tyr Phe Pro	Glu Pro Val Thr Val Thr
145	150	155 160
Trp Asn Ser Gly Ser	Leu Ser Ser Gly Val	His Thr Phe Pro Ala Val
	165	170 175
Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr	Leu Ser Ser Ser Val Thr	Val Pro Ser
	180 185	190
Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr	Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala	
	195 200	205
Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val	Pro Arg Asp Cys Gly Cys	
	210 215	220
Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val	Ser Ser Val Phe Ile Phe	
	225 230	235 240
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr	Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val	
	245 250	255
Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe		
	260 265	270
Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro		
	275 280	285
Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro		
	290 295	300
Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val		
	305 310	315 320
Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr		
	325 330	335
Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys		
	340 345	350
Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp		
	355 360	365
Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro		
	370 375	380
Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser		
	385 390	395 400
Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala		
	405 410	415
Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His		
	420 425	430
His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys		
	435 440	

<210> 336

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 336

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

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

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

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

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

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

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

<210> 337

<211> 324

5 <212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 337

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcga tcgcgtgacc 60

attacctgca aagcgagcca ggatgtgttt accgcggtgg cgtggtatca gcagaaaccg 120

ggcaaagcgc cgaaactgct gatttattgg gcgagcacc gccataccgg cgtgccgagt 180

cgcttttagcg gcagcggcag cggcaccgat ttaccctga ccattagcag cctgcagccg 240

gaagattttg cgacctatta ttgccagcag tatagcagct atccgctgac ctttggcggc 300

ggcaccaaag tggaaattaa acgt 324

10 <210> 338

<211> 119

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 338

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

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

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

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

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

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

Ala Tyr Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 339

<211> 357

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 339

gaagtgcagc tgggtgcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg 60

agctgcaaag cgagcggctt taacattaaa gattattata tgcattgggt gcgccaggcg 120

ccggggccagg gcctggaatg gatcggcgc attgatccgg aaaacggcga tattatttat 180

gatccgaaat ttcagggccg cgtgaccatg accaccgata ccagcaccag caccgcgtat 240

atggaactgc gcagcctgcg cagcgatgat accgcggtgt attattgcgc gtatgatgcg 300

ggcgatccgg cgtggtttac ctattggggc cagggcaccc tggtgaccgt ctcgagc 357

<210> 340

<211> 1395

10 <212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 340

```

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag      60
gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgagggtg aagaagcctg ggtcctcggt gaaggtctcc      120
tgcaaggctt ctggtttttac cttcaccgac tatattatgc actgggtgcg tcaggccctt      180
gggtcaagggc ttgagtggat gggctatatc aacccttata atgatgacac cgaatacaac      240
gagaagttca agggccgtgt cacgattacc gcggacaaat ccacgagcac agcctacatg      300
gagctgagca gcctgcgctc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgcg ttcgatttat      360
tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcaccgt ctctagtgcc      420
tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcgccctgct ccaggagcac ctccgagagc      480
acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg      540
aactcaggcg ctctgaccag cggcgtgcac accttcccag ctgtcctaca gtcctcagga      600
ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccttccagca acttcggcac ccagacctac      660
acctgcaacg tagatcacia gccacgaac accaagggtg acaagacagt tgagcgcaaa      720
tggtgtgtcg agtgcaccac gtgcccagca ccacctgtgg caggaccgtc agtcttcttc      780
ttccccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacgtgcgtg      840
gtggtggacg tgagccacga agaccccgag gtccagtcca actggtacgt ggacggcgtg      900
gaggtgcata atgccaagac aaagccacgg gaggagcagt tcaacagcac gttccgtgtg      960
gtcagcgtcc tcaccgttgt gcaccaggac tggctgaacg gcaaggagta caagtgcagg      1020
gtctccaaca aaggcctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaagggcag      1080
ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggt aggagatgac caagaaccag      1140
gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc taccocagcg acatcgccgt ggagtgggag      1200
agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacacctc ccatgctgga ctccgacggc      1260
tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc      1320
ttctcatgct ccgtgatgca tgaggtctct cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc      1380
ctgtctccgg gtaaaa                                     1395

```

<210> 341

<211> 213

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 341

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

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

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

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

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 342

<211> 639

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 342

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtagggtga ccgtgtcacc	60
atcacttgcc gcgcaagtca ggatattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccggt tgaatagtgg ggtcccatca	180
cgtttcagtg gcagtggctc tgggacagat ttcaactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac accctacggt cggtaagggc	300
accaaggtgg agatcaaacg tacgggtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct	360
gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc	420
agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag	480
agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg	540
agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg	600
agctcgcccc tcacaaagag cttcaacagg ggagagtg	639

<210> 343

<211> 235

<212> PRT

<213> Mus musculus

5 <400> 343

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

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

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

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

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

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

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

Asp Ile Lys His Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 115 120 125

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 130 135 140

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 145 150 155 160

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 165 170 175

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 180 185 190

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 195 200 205

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 210 215 220

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 344

<211> 705

10 <212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 344

```

atggacatga gggtgccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagagggtgcc      60
agatgtgaca tccagatgac ccagtcctcca tctccctgt ctgcatctgt aggtgaccgt      120
gtcaccatca cttgccgcgc aagtcaggat attagcagct atttaaattg gtatcagcag      180
aaaccaggga aagccctaa gctcctgac tctctactt cccgtttgaa tagtggggtc      240
ccatcacgct tcagtggcag tggctctggg acagatttca ctctcaccat cagcagtcctg      300
caacctgaag attttgcaac ttactactgt caacaggata ttaaaccacc tacgttcggt      360
caaggcacca aggtggagat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg      420
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc      480
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc      540
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg      600
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag      660
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt      705

```

<210> 345

<211> 446

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 345

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

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

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

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

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

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

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

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

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

<210> 346

<211> 1338

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 346

gagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc	60
tcctgcaagg ctctcggttt taccttcacc gactatatta tgcactgggt gcgtcaggcc	120
cctggtcaag ggcttgagtg gatgggctat atcaaccctt ataatgatga caccgaatac	180
aacgagaagt tcaagggccg tgtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac	240
atggagctga gcagcctgag ctctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgttcgatt	300

tattactacg atgccccgtt tgcttactgg ggccaagggg ctctgggtcac cgtctctagt 360
 gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 420
 agcacagcgg ccttgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacggtgtcg 480
 tggaaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtctca 540
 ggactctact ccttcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 600
 tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 660
 aaatgttgtg tcgagtgcc accgtgccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 720
 ctcttcccc caaaaaccaa ggacacctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 780
 gtggtgtgtg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 840
 gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 900
 gtggtcagcg tcttcacctg tgtgcaccag gactggtga acggcaagga gtacaagtgc 960
 aaggcttcca acaaaggcct ccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg 1020
 cagccccgag aaccacaggt gtacacctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1080
 caggtcagcc tgacctgctt ggtcaaagc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140
 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactcgcac 1200
 ggctccttct tctctacag caagctcacc gtggacaaga gcagggtggca gcaggggaac 1260
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320
 tcctgtctc cgggtaaa 1338

<210> 347

<211> 465

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 347

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
 1 5 10 15

Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
 20 25 30

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

Thr Asp Tyr Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
 50 55 60

Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn
 65 70 75 80

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

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
340 345 350

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

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
370 375 380

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
385 390 395 400

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
405 410 415

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
420 425 430

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
435 440 445

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
450 455 460

Lys
465

<210> 348

<211> 1395

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 348

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

```

acctgcaacg tagatcaciaa gcccagcaac accaaggtgg acaagacagt tgagcgcaaa      720
tggttggtcg agtgcccacc gtgcccagca ccacctgtgg caggaccgtc agtcttcctc      780
ttccccccaa aaccaagga caccctcatg atctcccga cccctgaggt cacgtgctg      840
gtggtggacg tgagccaaga agaccccgag gtccagttca actggtacgt ggacggcgtg      900
gaggtgcata atgccaagac aaagccacgg gaggagcagt tcaacagcac gtcccggtg      960
gtcagcgtcc tcaccgttgt gcaccaggac tggctgaacg gcaaggagta caagtgcaag     1020
gtctccaaca aaggcctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaagggcag     1080
ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccattcccgg aggagatgac caagaaccag     1140
gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc taccacagcg acatcgccgt ggagtgaggag     1200
agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacacctc ccatgctgga ctccgacggc     1260
tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc     1320
ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gaggcctctcc     1380
ctgtctccgg gtaaa .                                           1395

```

<210> 349

<211> 417

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 349

```

atggaatgga tctggatatt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcagggtg ccactctgag      60
gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg ggtcctcggg gaaggtctcc     120
tgcaaggctt ctgggttttac cttcaccgac tatattatgc actgggtgcg tcaggccctt     180
ggccaagggc ttgagtggat gggctatatc aacccttata atgatgacac cgaatacaac     240
gagaagttca agggccgtgt cacgattacc gcggacaaat ccacgagcac agcctacatg     300
gagctgagca gcctgcgctc tgaggacacg gccgtgtatt actgtycgcg ttcgatttat     360
tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcacagt ctcgagc       417

```

<210> 350

<211> 218

10 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 350

```

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

```

```

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

```

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

<210> 351

<211> 15

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 351

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Thr Ser Tyr Met Asn
 1 5 10 15

<210> 352

<211> 7

10 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 352

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 1 5

<210> 353

15 <211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 353

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Phe Thr
 1 5

20 <210> 354

<211> 657

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 354

```

gacattgtgt tgacccagtc tccagcttct ttggtgtgt ctctagggca gagggccacc      60
atgcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtc ctagttatat gaattggtac      120
caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa tctagaatct      180
gagatcccag ccaggtttag tggcactggg tctgggacag acttcaccct caacatccat      240
cctgtggagg aggaggatat cacaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccgttc      300
acgttcggag gggggaccaa gttggaaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc      360
atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggagggt cctcagtcgt gtgcttcttg      420
aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa      480
aatggcgctc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc      540
agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc      600
actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgttag      657

```

<210> 355

5 <211> 238

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 355

```

Met Glu Thr Asp Thr Ile Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1          5          10          15

Gly Ser Thr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala
 20          25          30

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

```

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

<210> 356

<211> 717

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 356

atggagacag acacaatcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ctccactggt 60
 gacattgtgt tgaccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 120
 atgcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggta ctagttatat gaattggtac 180
 caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatacaa tctagaatct 240
 gagatcccag ccaggtttag tggcactggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 300
 cctgtggagg aggaggatat cacaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccgttc 360
 acgttcggag gggggaccaa gttggaaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 420
 atcttccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 480
 aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtgggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 540
 aatggcgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 600
 agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 660
 actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgttag 717

<210> 357

10 <211> 442

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 357

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Thr Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
 1 5 10 15

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

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

Gly Met Ile His Pro Ser Ala Ser Glu Ile Arg Leu Asp Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Gly Glu Trp Gly Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro
 115 120 125

Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly
 130 135 140

Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn
 145 150 155 160

Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr
 180 185 190
 Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro
 210 215 220
 Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
 225 230 235 240
 Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys
 245 250 255
 Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp
 260 265 270
 Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu
 275 280 285
 Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met
 290 295 300
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser
 305 310 315 320
 Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
 325 330 335
 Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln
 340 345 350
 Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe
 355 360 365
 Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu
 370 375 380
 Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe
 385 390 395 400
 Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn
 405 410 415
 Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr
 420 425 430
 Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440

<210> 358

<211> 5

5 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 358

 Thr Tyr Trp Met Asn
 1 5

<210> 359

10 <211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 359

Met Ile His Pro Ser Ala Ser Glu Ile Arg Leu Asp Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Asp

5 <210> 360

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 360

Ser Gly Glu Trp Gly Ser Met Asp Tyr
 1 5

10

<210> 361

<211> 1329

<212> DNA

<213> Mus musculus

15

<400> 361

cagggtccaac tacagcagcc tgggactgag ctggtgagggc ctggaacttc agtgaagttg	60
tcctgtaagg cttctggcta catcttcacc acctactgga tgaactgggt gaaacagagg	120
cctggacaag gccttgagtg gattggcatg attcatcctt ccgcaagtga aattagggtg	180
gatcagaaat tcaaggacaa ggccacattg actcttgaca aatcctccag cacagcctat	240
atgcacctca gcggcccgac atctgtggat tctgcggtct attactgtgc aagatcaggg	300
gaatgggggt ctatggacta ctgggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctacagccaaa	360
acgacacccc catctgtcta tccactggcc cctggatctg ctgccccaac taactccatg	420
gtgaccctgg gatgcctggt caagggtat tccctgagc cagtgcaggt gacctggaac	480
tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc tcccagctg tcctgcagtc tgacctctac	540
actctgagca gctcagtgac tgtccctcc agcacctggc ccagcgagac cgtcacctgc	600
aacgttgccc acccggccag cagcaccaag gtggacaaga aaattgtgcc cagggattgt	660
ggttgtaagc cttgcatatg tacagtccca gaagtatcat ctgtcttcat cttcccccca	720
aagcccaagg atgtgctcac cttactctg actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac	780
atcagcaagg atgatccga ggtccagttc agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac	840
acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag ttcaacagca ctttccgctc agtcagtgaa	900
cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat ggcaaggagt tcaaatgcag ggtcaacagt	960
gcagctttcc ctgcccccat cgagaaaacc atctccaaaa ccaaaggcag accgaaggct	1020
ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag gagcagatgg ccaaggataa agtcagtctg	1080
acctgcatga taacagactt cttccctgaa gacattactg tggagtggca gtggaatggg	1140
cagccagcgg agaactacaa gaacactcag cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc	1200
atctacagca agctcaatgt gcagaagagc aactgggagg caggaaatac tttcacctgc	1260
tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac catactgaga agagcctctc ccactctcct	1320
ggtaaatga	1329

<210> 362

<211> 461

20 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 362

Met Gly Trp Ser Ser Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
 1 5 10 15
 Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Thr Glu Leu Val Arg
 20 25 30
 Pro Gly Thr Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe
 35 40 45
 Thr Thr Tyr Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
 50 55 60
 Glu Trp Ile Gly Met Ile His Pro Ser Ala Ser Glu Ile Arg Leu Asp
 65 70 75 80
 Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Leu Asp Lys Ser Ser Ser
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met His Leu Ser Gly Pro Thr Ser Val Asp Ser Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Glu Trp Gly Ser Met Asp Tyr Trp Gly
 115 120 125
 Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
 130 135 140
 Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
 145 150 155 160
 Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 165 170 175
 Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 180 185 190
 Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro
 195 200 205
 Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro
 210 215 220
 Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly
 225 230 235 240
 Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile
 245 250 255
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys
 260 265 270
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln
 275 280 285
 Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
 290 295 300
 Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu
 305 310 315 320
 Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg
 325 330 335

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

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

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

Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
385 390 395 400

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

Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
420 425 430

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

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

<210> 363

<211> 1386

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 363

atgggatgga gctctatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggtgt ccactcccag	60
gtccaactac agcagcctgg gactgagctg gtgaggcctg gaacttcagt gaagttgtcc	120
tgtaaggctt ctgggtacat cttcaccacc tactggatga actgggtgaa acagaggcct	180
ggacaaggcc ttgagtggat tggcatgatt catccttccg caagtgaat taggttggat	240
cagaaattca aggacaaggc cacattgact cttgacaaat cctccagcac agcctatatg	300
cacctcagcg gcccgacatc tgtggattct gcggtctatt actgtgcaag atcaggggaa	360
tgggggtcta tggactactg gggtaagga acctcagtca ccgtctctc agccaaaacg	420
acacccccat ctgtctatcc actggcccc gtatctgctg cccaaactaa ctccatggtg	480
acctgggat gcctgggtcaa gggctatttc cctgagccag tgacagtgac ctggaactct	540
ggatccctgt ccagcgggtg gcacaccttc ccagctgtcc tgcagtctga cctctacact	600
ctgagcagct cagtgaactgt cccctccagc acctggccca gcgagaccgt cacctgcaac	660
gttgcccacc cggccagcag caccaagggtg gacaagaaaa ttgtgcccag ggattgtggt	720
tgtaagcctt gcatatgtac agtcccagaa gtatcatctg tcttcatctt cccccaaag	780

```

cccaaggatg tgctcaccat tactctgact cctaagggtca cgtgtgttgt ggtagacatc      840
agcaaggatg atcccagggt ccagttcagc tggttttag atgatgtgga ggtgcacaca      900
gctcagacgc aaccccgga ggagcagttc aacagcactt tccgctcagt cagtgaactt      960
cccatcatgc accaggactg gctcaatggc aaggagttca aatgcagggt caacagtgc      1020
gctttccctg ccccatcga gaaaaccatc tccaaaacca aaggcagacc gaaggctcca      1080
caggtgtaca ccattccacc tcccaaggag cagatggcca aggataaagt cagtctgacc      1140
tgcatgataa cagacttctt cctgaagac attactgtgg agtggcagtg gaatgggcag      1200
ccagcggaga actacaagaa cactcagccc atcatggaca cagatggctc ttacttcac      1260
tacagcaagc tcaatgtgca gaagagcaac tgggaggcag gaaatacttt cacctgctct      1320
gtgttacatg agggcctgca caaccacat actgagaaga gcctctccca ctctctggt      1380
aatga                                          1386

```

<210> 364

<211> 106

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 364

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
85           90           95

```

```

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

```

<210> 365

<211> 318

10 <212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 365

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggtga ccgtgtcacc      60
atcacttgcc gcgcaagtca ggatattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccggt tgaatagtgg ggtcccatca      180
cgcttcagtg gcagtggctc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct      240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac accctacgtt cggtaaggc      300
accaagggtg agatcaaa                               318

```

<210> 366

15 <211> 120

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 366

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

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 367

<211> 360

5 <212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 367

gagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc	60
tcctgcaagg cttctggttt taccttcacc gactatatta tgcactgggt gcgtcaggcc	120
cctggtcaag ggcttgagtg gatgggctat atcaaccctt ataatgatga caccgaatac	180
aacgagaagt tcaagggccg tgtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac	240
atggagctga gcagcctgcg ctctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgttcgatt	300
tattactacg atgccccgtt tgcttactgg ggccaaggga ctctggtcac cgtctctagt	360

10 <210> 368

<211> 108

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 368

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

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

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

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

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

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

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

<210> 369

<211> 324

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 369

gatatccaga tgacccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcga tcgcgtgacc	60
attacctgca aagcgagcca ggatgtgttt accgcggtgg cgtggtatca gcagaaaccg	120
ggcaaaagcgc cgaaactgct gatttatttg gcgagcacc gccataaccg cgtgccgagt	180
cgttttagcg gcagcggcag cggcaccgat ttaccctga ccattagcag cctgcagccg	240
gaagattttg cgacctatta ttgccagcag tatagcagct atccgctgac ctttggcggc	300
ggcaccaaag tggaaattaa acgt	324

<210> 370

<211> 119

10 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 370

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

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

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

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

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

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

Ala Tyr Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 371

<211> 357

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 371

gaagtgcagc tgggtgcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg 60

agctgcaaag cgagcggctt taacattaaa gattattata tgcattgggt gcgccaggcg 120

ccgggccagg gcctggaatg gatcggccgc attgatccgg aaaacggcga tattatttat 180

gatccgaaat ttcagggcgc cgtgaccatg accaccgata ccagcaccag caccgcgtat 240

atggaactgc gcagcctgcg cagcgatgat acccggtgt attattgcgc gtatgatgcg 300

ggcgatccgg cgtggtttac ctattggggc cagggcaccc tggtgaccgt ctcgagc 357

<210> 372

<211> 108

10 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 372

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

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

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

<210> 373

<211> 324

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 373

gatattcagc tgacccagag cccgagcttt ctgagcgcga gcgtgggcga tcgcgtgacc 60
attacctgca gcgtgagcag cagcattagc agcagcaacc tgcattgcta tcagcagaaa 120
ccgggcaaag cgccgaaact gctgatttat ggcaccagca acctggcgag cggcgtgccg 180
agccgcttta gcggcagcgg cagcggcacc gaatttaccg tgaccattag cagcctgcag 240
ccggaagatt ttgcgacctt ttattgccag cagtggacca ccacctatac ctttggccag 300
ggcaccaaac tggaaattaa acgt 324

<210> 374

<211> 122

10 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 374

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Ala Val Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 375

<211> 366

<212> DNA

<213> Mus musculus

5

<400> 375

```

gaagtgcagc tgggtgcagag cggcgcgga gtaaaaaaac cggcgcgag cgtgaaagtg      60
agctgcaaag cgagcggcctt taacattaaa gattattata ttcattgggt gcgccaggcg      120
ccgggccagg gcctggaatg gatgggccgc attgatccgg ataacggcga aagcacctat      180
gtgccgaaat ttcagggcgc cgtgaccatg accaccgata ccagcaccag caccgcgtat      240
atggaactgc gcagcctgcg cagcgatgat acccggtgtg attattgcgc gcgcgaaggc      300
ctggattatg gcgattatta tgcggtggat tattggggcc agggcaccct ggtgaccgtc      360
tcgagc                                         366

```

<210> 376

<211> 107

<212> PRT

10

<213> Mus musculus

<400> 376

```

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

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

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

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

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

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

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

```

<210> 377

15

<211> 321

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 377

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctctccgcat ccgtaggcga ccgcgtaacc      60
ataacatgta gagcatctca agatatttcc aactatttga attggtacca acaaaaaccc      120
ggcaaagcac ctaaactcct catttactat acatcaagac tcctctccgg cgttccatca      180
cgattctcag gctccggctc cggcacagat ttcacactca ctatttctc cctccaacca      240
gaagattttg caacctatta ctgtcaacaa ggcgatacac tcccatacac attcggcggc      300
ggcacaaaag ttgaaattaa a                                         321

```

20

<210> 378

<211> 123

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 378

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

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

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

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 379

<211> 369

5 <212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 379

gaggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtaaaaaaac caggagcaag cgtaaagtt 60

tcttgtaaag caagcggata tacatttaca gattacaaca tgcattgggt aagacaagcg 120

ccaggacaag gattggaatg gatgggagaa attaaccccta atagtggagg agcaggctac 180

aatcaaaaat tcaaaggagg agttacaatg acaacagaca caagcacttc aacagcatat 240

atggaactgc gatcacttag aagcgacgat acagctgtat actattgcgc acgacttggg 300

tatgatgata tatatgatga ctggtatttc gatgtttggg gccagggaac aacagttacc 360

gtctctagt 369

<210> 380

10 <211> 108

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 380

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

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

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

<210> 381

<211> 324

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 381

```
gacatccagc tgacccagag cccagcttc ctttcgcgat ccgttggtga ccgagtaaca      60
atcacatgcc gcgcctcacc ttcagttaca tcttcttacc ttaattggta tcaacaaaaa      120
ccaggaaaag cacctaaact tcttatatac tctacatcta atctcgcatc aggagttccc      180
tctcgatttt caggatctgg atcaggcaca gaatttacac ttactatata atcactccaa      240
ccagaagact tcgccactta ttactgccaa caatacgatt tttttccaag cacattcgga      300
ggaggtacaa aagtagaaat caag                                           324
```

<210> 382

<211> 121

10 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 382

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

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

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35      40      45

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

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

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

Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100     105     110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115     120
```

<210> 383

<211> 363

15 <212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 383

```
gaggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtcaagaaac ctggagcaag cgtaaagggt      60
agttgcgaag catctggata cacatttacc gactactaca tgaattgggt acgacaagcc      120
cctggacaaa gacttgaatg gatgggagac attaacccctt ataacgacga cactacatac      180
aatcataaat ttaaagggaag agttacaatt acaagagata catccgcacc aaccgcctat      240
atggaacttt cctcattgag atctgaagac actgctgttt attactgtgc aagagaaact      300
gccgttatta ctactaacgc tatggattac tggggccaag gaaccactgt taccgtctct      360
agt                                           363
```

<210> 384

<211> 108

<212> PRT

<213> Mus musculus

5 <400> 384

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Thr Ile Ser Ser Asn
 20 25 30

His Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu
 35 40 45

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

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

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

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

<210> 385

<211> 324

<212> DNA

10 <213> Mus musculus

<400> 385

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctctcagcat ccgtaggcga tagagttaca	60
ataacatgca gegtatcacc aactatatca tcaaatacacc ttcattgggtt ccaacagaaa	120
cccggcacaag cacctaaatc acttatatac ggcacatcaa atctcgcatc aggcgttctc	180
tcaagatddd caggctctgg ctccaggcacc gactttactc ttacaatata ctccctccaa	240
cccgaagact tcgcaacctt ttactgtcaa caatgggtcct catatccact cacatttggc	300
ggcggcacaa aagtagaaat taaa	324

<210> 386

15 <211> 125

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 386

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

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

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

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

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

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

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

Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 387

<211> 375

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 387

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctgactt caacattaaa gacttctatc tacactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gattggaagg attgatcctg agaatggtga tactttatat 180

gacccgaagt tccaggacaa' ggtcaccatg accacagaca cgtccaccag cacagcctac 240

atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaggcg 300

gattatttcc acgatggtac ctctactgg tacttcgatg tctggggccg tggcaccctg 360

gtcaccgtct ctagt 375

<210> 388

10 <211> 106

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 388

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile
 20 25 30

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

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

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

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

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

<210> 389

<211> 318

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 389

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

<210> 390

<211> 121

10 <212> PRI

<213> Mus musculus

<400> 390

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

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

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

Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe
 50 55 60

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 391

<211> 363

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 391

gagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggatt cgacattaag gactactata tacactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatcgggaagg gttgatcctg acaatgggtga gactgaattt 180

gccccgaagt tccccggcaa ggtcaccatg accacagaca cgtccatcag cacagcctac 240

atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaagac 300

tacgatggta cctacacctg gtttccttat tggggccaag ggactctggt caccgtctct 360

agt 363

<210> 392

<211> 448

10 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

15 <221> MISC_FEATURE

<223> Humanized Antibody Sequence

<400> 392

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

270

210 215 220
 Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 393

<211> 446

<212> PRT

5 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

10 <223> Humanized Antibody Sequence

<400> 393

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

272

210	215	220
Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val 225 230 235 240		
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr 245 250 255		
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu 260 265 270		
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys 275 280 285		
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser 290 295 300		
Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys 305 310 315 320		
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile 325 330 335		
Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro 340 345 350		
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu 355 360 365		
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn 370 375 380		
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser 385 390 395 400		
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg 405 410 415		
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu 420 425 430		
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly 435 440 445		

<210> 394

<211> 450

<212> PRT

5 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

10 <223> Humanized Antibody Sequence

<400> 394

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

274

210	215	220
Arg Lys Cys Cys Val 225	Glu Cys Pro Pro Cys 230	Pro Ala Pro Pro Val Ala 235 240
Gly Pro Ser Val 245	Phe Leu Phe Pro Pro 245	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met 250 255
Ile Ser Arg Thr 260	Pro Glu Val Thr Cys 265	Val Val Val Asp Val Ser His 270
Glu Asp Pro Glu Val 275	Gln Phe Asn Trp Tyr 280	Val Asp Gly Val Glu Val 285
His Asn Ala Lys Thr 290	Lys Pro Arg Glu Glu 295	Gln Phe Asn Ser Thr Phe 300
Arg Val Val Ser Val 305	Leu Thr Val Val His 310	Gln Asp Trp Leu Asn Gly 315 320
Lys Glu Tyr Lys 325	Cys Lys Val Ser Asn 330	Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile 335
Glu Lys Thr Ile 340	Ser Lys Thr Lys Gly 345	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val 350
Tyr Thr Leu Pro Pro 355	Ser Arg Glu Glu Met 360	Thr Lys Asn Gln Val Ser 365
Leu Thr Cys Leu Val 370	Lys Gly Phe Tyr Pro 375	Ser Asp Ile Ala Val Glu 380
Trp Glu Ser Asn Gly 385	Gln Pro Glu Asn Asn 390	Tyr Lys Thr Thr Pro Pro 395 400
Met Leu Asp Ser 405	Asp Gly Ser Phe Phe 410	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val 415
Asp Lys Ser Arg 420	Trp Gln Gln Gly Asn 425	Val Phe Ser Cys Ser Val Met 430
His Glu Ala Leu His 435	Asn His Tyr Thr Gln 440	Lys Ser Leu Ser Leu Ser 445

Pro Gly
450

<210> 395

<211> 446

<212> PRT

5 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

10 <223> Humanized Antibody Sequence

<400> 395

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

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
 210 215 220
 Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 396

<211> 445

<212> PRT

5 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

10 <223> Humanized Antibody Sequence

<400> 396

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

Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val
 210 215 220
 Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270
 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val
 290 295 300
 Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320
 Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335
 Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350
 Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Patentkrav

1. Anti-sclerostin-antistoff for anvendelse i en fremgangsmåte for å inhibere benresorpsjon i et menneske, fremgangsmåten omfatter å administrere til mennesket et anti-sclerostin-antistoff i en mengde fra 1 mg/kg til 5 mg/kg, hvor anti-sclerostin-antistoffet er et antistoff eller fragment derav som: (a) viser en bindingsaffinitet for sclerostin ifølge SEKV ID Nr: 1 på mindre enn eller lik $1 \times 10^{-7} \text{M}$; og (b) omfatter en CDR-H1 ifølge SEKV ID Nr: 245, en CDR-H2 ifølge SEKV ID Nr: 246, en CDR-H3 ifølge SEKV ID Nr: 247, en CDR-L1 ifølge SEKV ID Nr: 78, en CDR-L2 ifølge SEKV ID Nr: 79 og en CDR-L3 ifølge SEKV ID Nr: 80, hvori:

SEKV ID Nr:245 = Asp Tyr Asn Met His;

1 5

SEKV ID Nr: 246 = Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly;

1 5 10 15

SEKV ID Nr:247 = Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val;

1 5 10

SEKV ID Nr: 78 = Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn;

1 5 10

SEKV ID Nr: 79 = Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser;

1 5

SEKV ID Nr: 80 = Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr.

1 5

2. Antistoff for anvendelse ifølge krav 1, hvori mengden anti-sclerostin-antistoff administrert er fra 1 mg/kg til 3 mg/kg.

3. Antistoff for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori mengden anti-sclerostin-antistoff administrert er omkring 2 mg/kg.

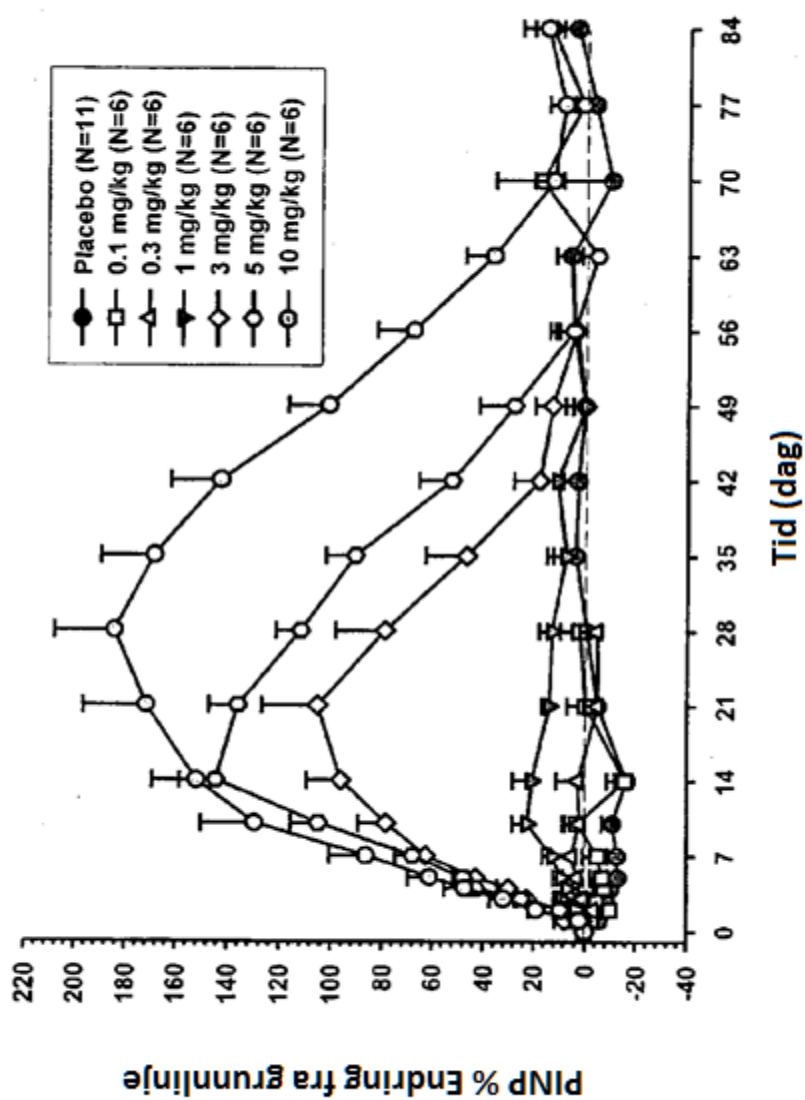
4. Antistoff for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori mengden anti-sclerostin-antistoff administrert er omkring 3 mg/kg.

5. Antistoff for anvendelse ifølge krav 1, hvor fremgangsmåten omfatter å administrere en dose på fra 70 til 450 mg.

6. Antistoff for anvendelse ifølge krav 1, hvor fremgangsmåten omfatter å administrere en dose på omkring 140 mg.
7. Antistoff for anvendelse ifølge krav 1, hvor fremgangsmåten omfatter å administrere en dose på omkring 210 mg.
8. Antistoff for anvendelse ifølge ett av de foregående kravene, hvori mengden anti-sclerostin-antistoff blir administrert til subjektet én gang hver andre uke.
9. Antistoff for anvendelse ifølge ett av kravene 1 til 6, hvori anti-sclerostin-antistoffet blir administrert til subjektet én gang i måneden.
10. Antistoff for anvendelse ifølge ett av de foregående kravene, hvori antistoffet er et humant antistoff, et humanisert antistoff, et monoklonal antistoff, eller et kimært antistoff.
11. Antistoff for anvendelse ifølge ett av de foregående kravene, hvor mennesket lider av en ben-relatert lidelse valgt fra gruppen bestående av akondroplasi, cleidocranial dysostose, encondromatose, fibrøs dysplasi, Gauchers sykdom, hypofosfatemisk rakitt, Marfans syndrom, multiple arvelige eksotoser, nevrofibromatose, osteogenesis imperfecta, osteopetrose, osteopoikilose, sklerotiske lesjoner, pseudoartrose, pyogen osteomyelitt, periodontal sykdom, anti-epileptisk legemiddel induisert bentap, primær og sekundær hyperparatyroidisme, familiære hyperparatyroidismesyndromer, vektløshetsindusert bentap, osteoporose hos menn, postmenopausal bentap, osteoartritt, nyre osteodystrofi, infiltrative lidelser av ben, oralt bentap, osteonekrose av kjeven, juvenil Pagets sykdom, meloreostose, metabolske bensykdommer, mastocytose, sigdcelleanemi/sykdom, organtransplantat relatert bentap, nyretransplantat relatert bentap, systemisk lupus erythematosus, ankyloserende spondylitt, epilepsi, juvenile artritt, talassemi, mukopolysakkaridoser, Fabry Pisease, Turner syndrom, Down syndrom, Klinefelter syndrom, lepra, Perthes' sykdom, adolescent idiopatisk skoliose, infantil begynnende multi-system inflammatorisk sykdom, Winchester syndrom, Menkes sykdom, Wilsons sykdom, iskemisk ben sykdom, Legg-Calve-Perthes sykdom, regional migratorisk osteoporose, anemiske tilstander, tilstander forårsaket av steroider, glukokortikoid-indusert bentap, heparin-indusert bentap, benmargslidelser, skjørbuk, feilernæring, kalsiummangel, osteoporose, osteopeni, alkoholisme, kronisk leversykdom, postmenopausal tilstand, kronisk inflammatoriske tilstander, reumatoid artritt, inflammatorisk tarmsykdom, ulcerøs kolitt, inflammatorisk kolitt, Crohns sykdom, oligomenoré, amenoré, graviditet, diabetes mellitus, hypertyroidisme, tyroide lidelser, paratyroide lidelser, Cushings sykdom, akromegali, hypogonadisme, immobilitet eller inaktivitet, refleks sympatetisk dystrofi syndrom, regional osteoporose, osteomalasi, bentap assosiert med leddutskiftning, HIV assosiert bentap, bentap assosiert med tap av veksthormon, bentap assosiert med cystisk fibrose, kjemoterapiassosiert bentap, tumor-indusert bentap, kreft-relatert bentap, hormonablativt bentap, multippelt myelom, legemiddel-indusert bentap, anorexia nervosa, sykdomsassosiert ansiktsbentap, sykdomsassosiert kranialt bentap, sykdomsassosiert bentap i kjeven, sykdomsassosiert bentap i hodeskallen, bentap assosiert med aldring, ansiktsbentap assosiert med aldring, kranialt bentap assosiert med aldring, kjevebentap assosiert med aldring, hodeskallebentap assosiert med aldring og bentap assosiert med romferd.
12. Antistoff for anvendelse ifølge ett av de foregående kravene, hvori mennesket er en post-menopausal kvinne.
13. Antistoff for anvendelse ifølge ett av de foregående kravene, hvori mennesket lider av osteoporose.

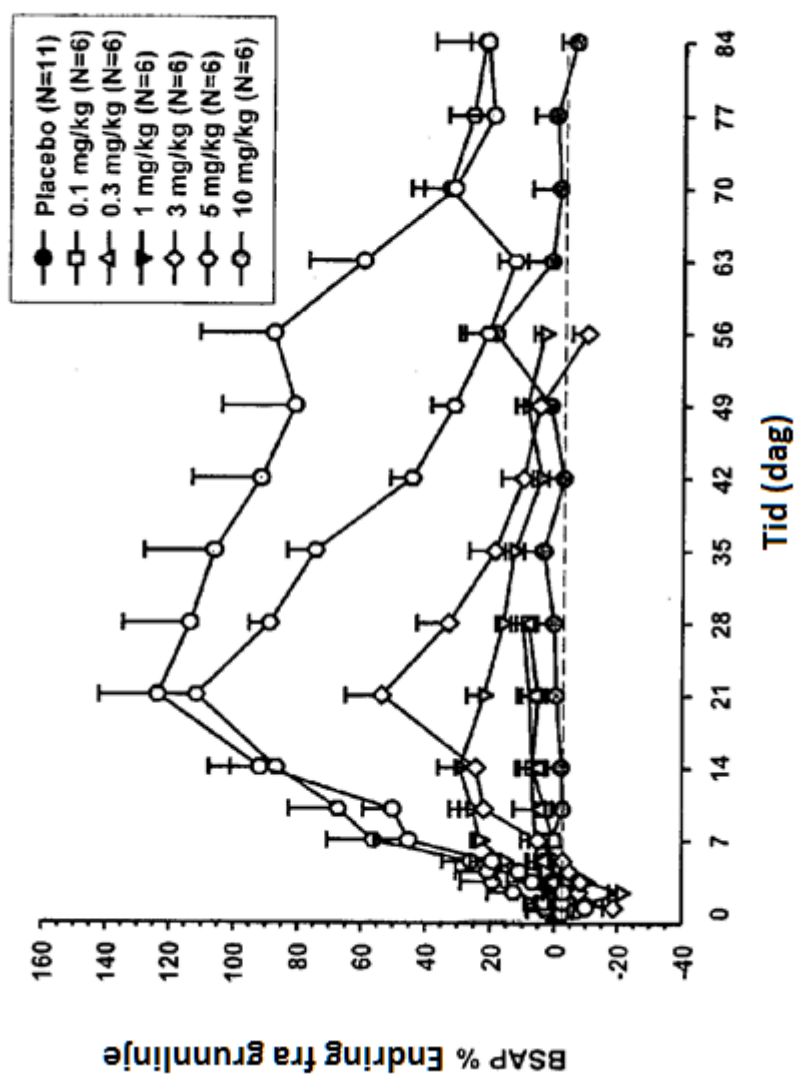
Tegning

**Doserelatert økning observert i PINP etter
enkelt dose SC-administrasjon av Scl-Mab til
friske postmenopausale kvinner**



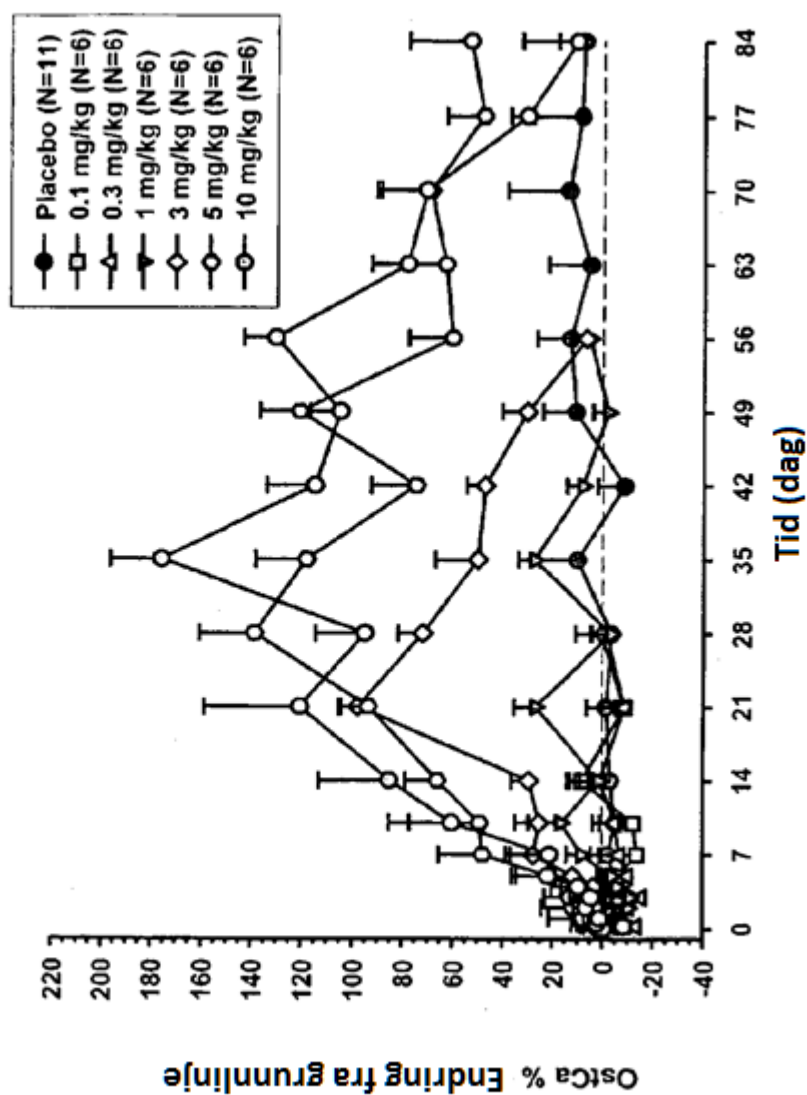
FIGUR 1

**Doserelatert økning observert i BSAP etter
enkeltdose SC-administrasjon av Scl-Mab til
friske postmenopausale kvinner**



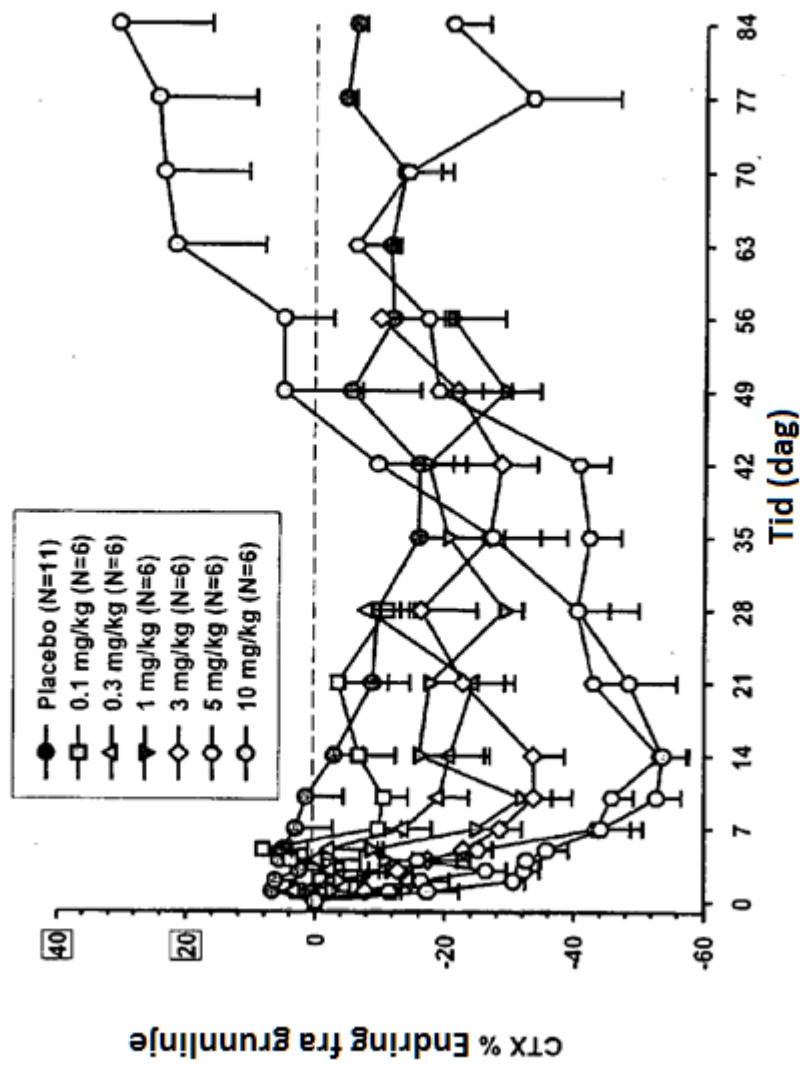
FIGUR 2

**Doserelatert økning observert i osteokalsin etter
enkeltdose SC-administrasjon av Scl-Mab til
friske postmenopausale kvinner**



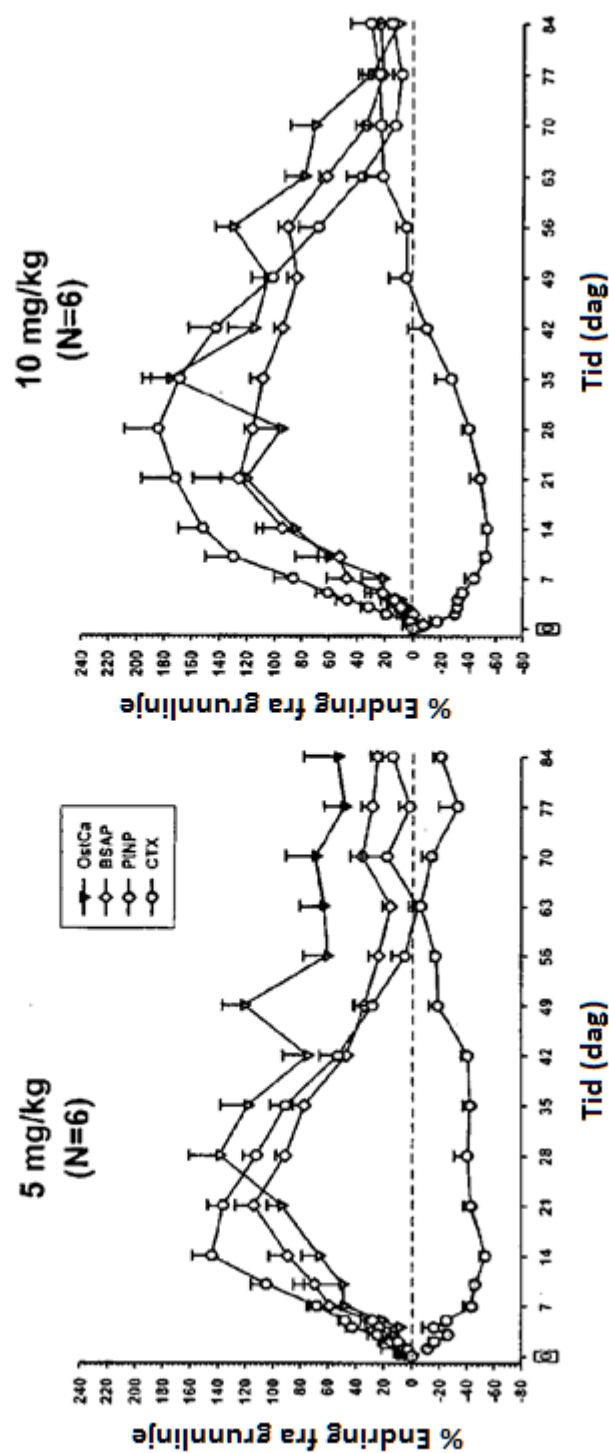
FIGUR 3

**Doserelatert reduksjon i sCTx etter
enkelt dose SC-administrasjon av Scl-Mab til
friske postmenopausale kvinner**



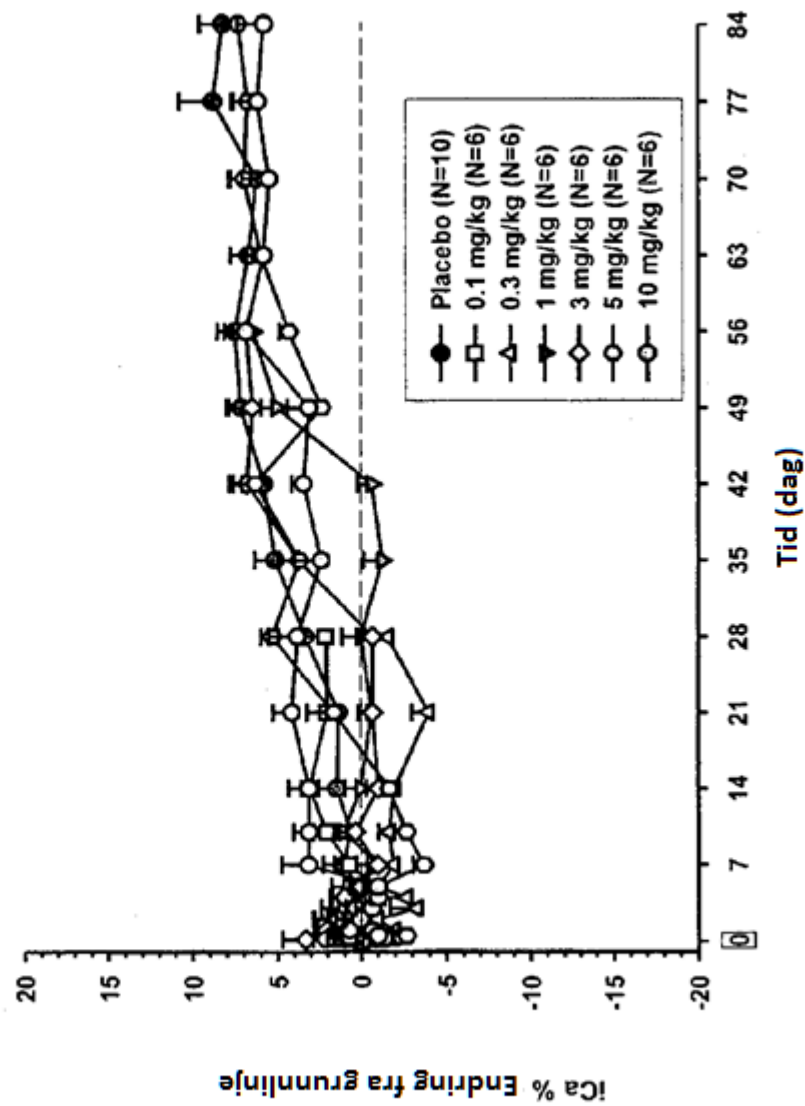
FIGUR 4

**Stort anabolsk vindu etter enkelt-
SC-doser på 5 & 10 mg/kg Scl-Mab
til friske postmenopausale kvinner**



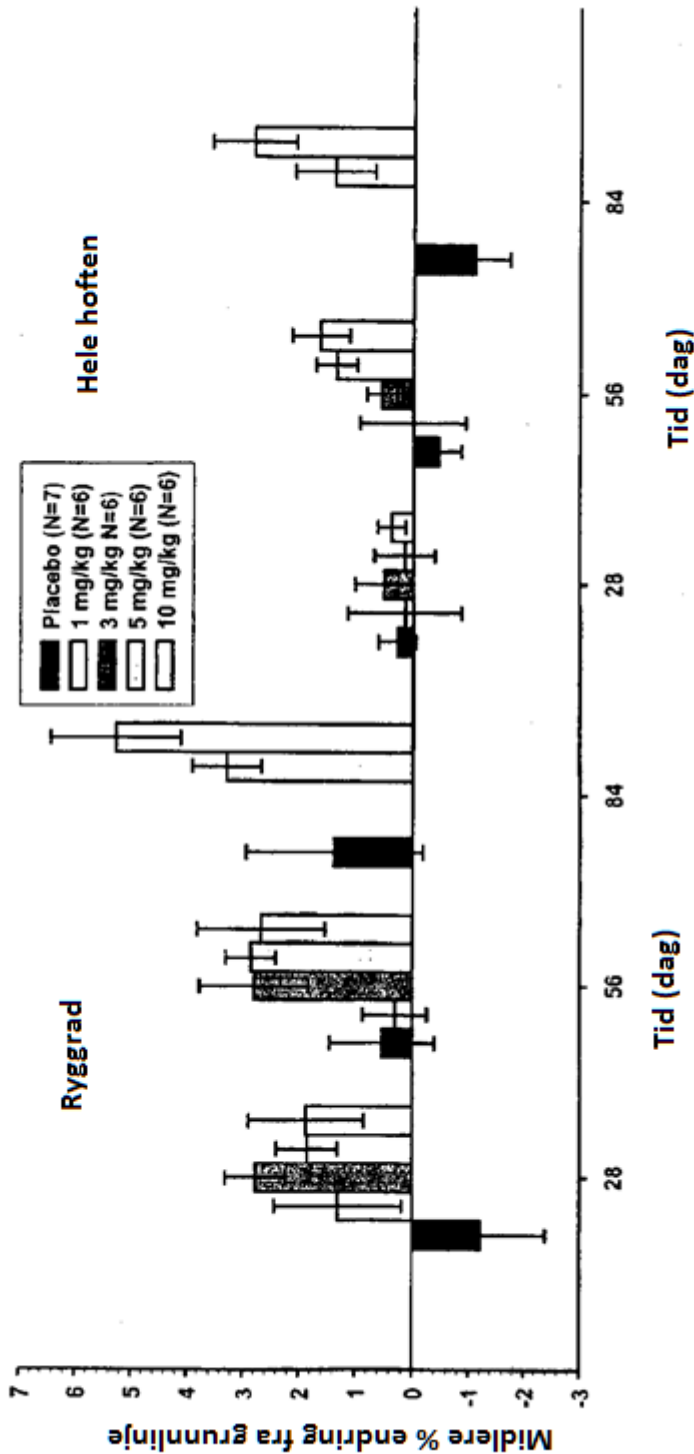
FIGUR 5

**Ingen klinisk signifikante endringer i serum kalsium
etter enkelt-dose SC-administrasjon av Scl-Mab til
friske postmenopausale kvinner**



FIGUR 6

**Enkelt-doser av Scl-Mab resulterte i en økning
i BMD hos friske postmenopausale kvinner**



FIGUR 7