

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07K 4/12

C07K 16/00 C12N 15/63

A61K 38/02



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01815161.2

[43] 公开日 2003 年 10 月 29 日

[11] 公开号 CN 1452633A

[22] 申请日 2001.9.7 [21] 申请号 01815161.2
[30] 优先权
[32] 2000. 9. 8 [33] US [31] 60/231,267
[86] 国际申请 PCT/US01/28013 2001.9.7
[87] 国际公布 WO02/20569 英 2002.3.14
[85] 进入国家阶段日期 2003.3.4
[71] 申请人 先灵公司
地址 美国新泽西州
[72] 发明人 C·L·帕哈姆 D·M·戈尔曼
H·库拉塔 N·阿赖
T·R·萨纳 J·D·马特森
E·E·穆菲 C·萨夫科尔
J·格雷恩 K·M·史密斯
T·K·麦克拉纳汉

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 刘 玟

权利要求书 5 页 说明书 66 页 序列表 132 页
附图 19 页

[54] 发明名称 哺乳动物基因、相关试剂及方法

[57] 摘要

本发明提供编码哺乳动物(例如灵长类或啮齿类)基因的核酸、纯化蛋白及其片段。本发明还提供多克隆抗体和单克隆抗体。提供应用所述组合物进行诊断和治疗的方法。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种大致纯或重组多肽，其包含至少 3 个不同非重叠区段，每个区段至少 4 个氨基酸，所述区段与以下区段相同：SEQ ID NO: 2
5 (DIRS4); SEQ ID NO: 9、11、13 或 53 (TNF α 或 TNF β); SEQ ID NO: 15、17、19、21、23、25 或 27 (TLR-L1 至 TLR-L5); SEQ ID NO: 29 (TGF α); SEQ ID NO: 31 或 33 (5685C6); SEQ ID NO: 35、37、39 或 41 (claudin); 或 SEQ ID NO: 43、45、47、49 或 51 (schlafen)。
2. 权利要求 1 的大致纯或分离的抗原性多肽，其中所述不同非重
10 叠相同区段：
- a) 包含 1 个至少 8 个氨基酸的区段;
 - b) 包含 1 个至少 4 个氨基酸的区段和第 2 个至少 5 个氨基酸的区段;
 - c) 包含至少 4、5 和 6 个氨基酸的至少 3 个区段; 或者
 - 15 d) 包含 1 个至少 12 个氨基酸的区段。
3. 权利要求 1 的物质组分，其中所述多肽：
- a) 为非糖基化多肽;
 - b) 来自灵长类，如人类;
 - c) 包含所述 SEQ ID NO 的至少 17 个连续氨基酸;
 - 20 d) 具有所述 SEQ ID NO 至少 7 个氨基酸的至少 4 个非重叠区段;
 - e) 其长度为至少约 30 个氨基酸;
 - f) 其分子量至少 30 kD，其为天然糖基化;
 - g) 为合成多肽;
 - 25 h) 其与固体支持物连接;
 - i) 其与另一种化学部分缀合; 或者
 - j) 包含检测或纯化标记，包括 FLAG、His6 或 Ig 序列。
4. 一种组合物，其包含：

- a) 权利要求 1 的大致纯多肽;
- b) 权利要求 1 的无菌多肽; 或者
- c) 权利要求 1 的所述多肽和载体, 其中所述载体为:
 - i) 水性化合物, 包括水、盐水和/或缓冲液; 和/或
 - 5 ii) 配制用于口服、直肠、鼻内、局部或胃肠外用药。
- 5 5. 一种试剂盒, 其包含权利要求 1 的多肽和:
 - a) 包含所述多肽的区室; 或
 - b) 使用或处理所述试剂盒试剂的说明书。
- 6. 一种包含抗体的抗原结合位点的结合化合物, 它特异性结合权
- 10 利要求 1 的多肽, 其中:
 - a) 所述结合化合物装在一个容器中;
 - b) 所述多肽来自人类;
 - c) 所述结合化合物为 Fv、Fab 或 Fab2 片段;
 - d) 所述结合化合物与另一种化学部分缀合; 或者
 - 15 e) 所述抗体:
 - i) 抗权利要求 1 的重组多肽;
 - ii) 抗权利要求 1 的纯化多肽;
 - iii) 为免疫选择抗体;
 - iv) 为多克隆抗体;
 - 20 v) 结合变性抗原;
 - vi) 其结合抗原的 K_d 至少为 $30 \mu M$;
 - vii) 与固体支持物结合, 包括圆珠或塑料膜;
 - viii) 为无菌组合物; 或者
 - ix) 为检测性标记抗体, 包括放射性标记或荧光标记。
- 25 7. 一种试剂盒, 其包含权利要求 6 的所述结合化合物和:
 - a) 包含所述结合化合物的区室; 或
 - b) 使用或处理所述试剂盒试剂的说明书。
- 8. 一种生产抗原: 抗体复合物的方法, 该方法包括在合适条件下

使灵长类多肽与权利要求 7 的抗体接触，由此形成所述复合物。

9. 一种生产抗原：抗体复合物的方法，该方法包括在合适条件下使权利要求 1 的多肽与其结合抗体接触，由此形成所述复合物。

10. 一种生产结合化合物的方法，该方法包括：

- 5 a) 用权利要求 1 的多肽免疫免疫系统；或者
- b) 在使得产生免疫反应的条件将编码权利要求 1 所述多肽的核酸导入细胞，由此产生所述结合化合物；或者
- c) 选择结合权利要求 1 所述多肽的噬菌体的噬菌体展示文库。

10 11. 一种组合物，其包含：

- a) 权利要求 7 的无菌结合化合物；或者
- b) 权利要求 7 的所述结合化合物和载体，其中所述载体为：
- i) 水性化合物，包括水、盐水和/或缓冲液；和/或
- ii) 配制用于口服、直肠、鼻内、局部或胃肠外用药。

15 12. 一种编码权利要求 1 的所述多肽的分离或重组核酸，其中所述：

- a) 多肽来自灵长类；或者
- b) 所述核酸：
- i) 编码抗原性多肽；
- 20 ii) 编码 SEQ ID NO: 2、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53 中的多种抗原性多肽序列；
- iii) 在至少 13 个核苷酸上与编码所述区段的天然 cDNA 相同；
- 25 iv) 为表达载体；
- v) 还包含复制起点；
- vi) 来自天然来源；
- vii) 包含检测标记；

- viii) 包含合成核苷酸序列;
 - ix) 小于 6 kb, 优选小于 3 kb;
 - x) 为编码所述多肽的基因的杂交探针; 或者
 - xi) 为 PCR 引物、PCR 产物或诱变引物。
- 5 13. 一种包含权利要求 12 的所述重组核酸的细胞。
14. 权利要求 13 的细胞, 其中所述细胞为:
- a) 原核细胞;
 - b) 真核细胞;
 - c) 细菌细胞;
 - 10 d) 酵母细胞;
 - e) 昆虫细胞;
 - f) 哺乳动物细胞;
 - g) 小鼠细胞;
 - h) 灵长类细胞; 或
 - 15 i) 人类细胞。
15. 一种试剂盒, 其包含权利要求 12 的所述核酸和:
- a) 包含所述核酸的区室;
 - b) 还包含灵长类多肽的区室; 或者
 - c) 使用或处理所述试剂盒试剂的说明书。
- 20 16. 一种核酸, 其:
- a) 在 37°C 和 2 M 以下盐的洗涤条件下 30 分钟, 与 SEQ ID NO: 1、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50 或 52 的编码部分杂交; 或
 - 25 b) 在至少约 30 个核苷酸的区段上与 SEQ ID NO: 1、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50 或 52 相同。
17. 权利要求 16 的核酸, 其中:

- a) 所述洗涤条件为 45℃和/或 500 mM 盐; 或者
 - b) 所述区段为至少 55 个核苷酸。
18. 权利要求 16 的核酸, 其中:
- a) 所述洗涤条件为 55℃和/或 150 mM 盐; 或者
 - 5 b) 所述区段为至少 75 个核苷酸。
19. 一种制备以下物质的方法:
- a) 一种双链核酸, 该方法包括
 - i) 使权利要求 12 的核酸与互补核酸在合适条件下接触, 由此杂交形成所述复合物; 或者
 - 10 ii) 使权利要求 12 的所述核酸的互补核酸与其互补核酸在合适条件下接触, 由此杂交形成所述复合物; 或者
 - b) 一种多肽, 该方法包括在表达所述核酸的条件下培养包含权利要求 12 的所述核酸的细胞。
20. 一种如下所述的方法:
- 15 a) 一种调节细胞生理或发育的方法, 该方法包括使所述细胞与包含 SEQ ID NO: 9、11、13、29、31、33 或 53 的多肽接触;
 - b) 一种调节细胞生理或发育的方法, 该方法包括使所述细胞与结合 SEQ ID NO: 9、11、13、29、31 或 33 的权利要求
 - 20 6 结合化合物接触, 由此阻断包含所述 SEQ ID NO 的蛋白介导的信号转导;
 - c) 一种标记细胞的方法, 该方法包括使所述细胞与结合 SEQ ID NO: 2、15、17、19、21、23、25 或 27 的结合化合物接触; 或者
 - 25 d) 一种诊断医学疾病的方法, 该方法包括评价包含 SEQ ID NO: 34、36、38、40、42、44、46、48 或 50 的核酸的表达的步骤。

哺乳动物基因、相关试剂及方法

5 发明领域

本发明涉及影响哺乳动物生理(包括形态发生或免疫系统功能)的组合物及方法。本发明特别提供调节发育和/或免疫系统的核酸、蛋白和抗体。还公开了所述物质的诊断及治疗用途。

10 发明背景

重组 DNA 技术一般是指: 将供体来源的遗传信息整合入载体, 然后例如导入宿主进行后续处理, 因此所转移的遗传信息在新的环境中拷贝和/或表达。遗传信息一般为互补 DNA (cDNA), cDNA 用编码需要蛋白产物的信使 RNA(mRNA)获得。载体通常为一种质粒, 能够导入 cDNA, 然后在宿主中复制, 在某些情况下, 实际上是控制 cDNA 表达, 由此控制编码产物在宿主中合成。参见例如 Sambrook 等, (1989) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, (第二版), 第 1-3 卷, CSH Press, NY。

一段时间以来, 人们知道, 哺乳动物免疫反应的基础是一系列的复杂细胞相互作用, 称之为“免疫网络”。最新研究对该网络的内部作用机制获得了新的认识。尽管已知实际上许多免疫反应均涉及淋巴细胞、巨噬细胞、粒细胞和其它细胞的网络样相互作用, 但是免疫学者目前普遍认为, 称为淋巴因子、细胞因子或单核细胞因子的可溶性蛋白在控制上述细胞相互作用中起重要作用。一般认为干扰素为细胞因子家族成员。因此, 细胞调节因子的分离、鉴定和作用机制非常引人注目, 对它们的了解可使得众多医学上的异常例如免疫系统疾病的诊断和治疗获得显著改善。

显而易见的是, 淋巴因子以多种方式介导细胞活动。参见例如

Paul(主编, 1998) *Fundamental Immunology*, 第 4 版, Lippincott; Thomson(主编, 1998) *The Cytokine Handbook*, 第 3 版, Academic Press, San Diego。已经证实, 它们促进多能造血干细胞增殖、生长和/或分化为数量巨大的祖细胞, 包括构成复杂免疫系统的各种细胞谱系。

5 细胞组分之间的正常平衡性相互作用是健康免疫反应所必需的。当淋巴因子与其它药物一起给予时, 常常不同细胞谱系的反应不同。

免疫反应特别重要的细胞谱系包括两类淋巴细胞: B-细胞和各种亚型的 T-细胞, B-细胞产生和分泌免疫球蛋白(免疫球蛋白能够识别并结合外源物质, 以便消除外源物质), T-细胞分泌淋巴因子并诱导或抑制 B-细胞以及构成免疫网络的各种其它细胞(包括其它 T-细胞)。
10 所述淋巴细胞与许多其它细胞类型相互作用。

调节细胞因子结合其受体后的作用, 因此潜在有效治疗异常免疫反应(例如自身免疫性疾病、炎症、脓毒病和癌症)的方法之一是抑制受体信号转导。为了更详细表征细胞因子受体的结构特性以及了解分子水平作用机制, 纯化受体是非常有用的。本发明提供的受体
15 通过与其它受体比较或与结构组分结合可进一步了解配体结合诱导的信号转导。

分离受体基因可提供产生低成本受体的方法, 可在细胞上表达更多受体, 因此提高检测敏感性, 促进各种受体亚型和变异体的表征, 分析活性与受体结构的关系。此外, 受体片段可用作配体结合的激动剂或拮抗剂。参见例如 Harada 等(1992) *J. Biol. Chem.* 267:22752-22758。通常功能受体存在至少两个重要亚单位。参见例如 Gonda 和 D'Andrea (1997) *Blood* 89:355-369; Presky 等(1996) *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 93:14002-14007; Drachman 和 Kaushansky (1995) *Curr. Opin. Hematol.* 2:22-28; Theze (1994) *Eur. Cytokine Netw.* 5:353-368; Lemmon 和 Schlessinger (1994) *Trends Biochem. Sci.* 19:459-463。
25 其它受体类型例如 TLR-样同样有用。

同样, 鉴定新的配体是有用的。经鉴定肿瘤坏死因子(TNF)家族

和转化生长因子(TGF)家族成员的配体具有生理作用。

最后，具有疾病相关性表达模式的基因可用于诊断或其它用途。分子的诊断性应用适用于鉴定对具体疗法敏感的患者或适用于预测治疗敏感性。

5 如上所述，显而易见的是，对于直接或间接涉及例如免疫系统和/或造血细胞的发育、分化或功能的各种变性性病症或异常病症而言，发现和研制新的可溶性蛋白及其受体，包括类似于淋巴因子的可溶性蛋白及其受体，应该可以获得新的治疗方法。此外，新的标记物可用于分子诊断或治疗方法。具体来说，发现和了解增强其它
10 淋巴因子有益作用的新受体或淋巴因子样分子，应该是非常有益的。本发明提供上述化合物和相关化合物及其使用方法。

附图简述

图 1A-1C 显示相关 IFN 受体家族成员的序列对比。组织因子为
15 SEQ ID NO: 4; hIFNabR 为 SEQ ID NO: 5; CRF2-4 为 SEQ ID NO: 6; cytor x 为 SEQ ID NO: 7; cytor7 为 SEQ ID NO: 8。

图 2 显示 TNF-x 和 TNF-y 多肽(SEQ ID NO: 9、11 和 13)的序列对比; p 为灵长类, r 为啮齿类。

图 3A-3E 显示灵长类和啮齿类 TLR-样蛋白序列的对比。

20 图 4 显示灵长类和啮齿类 5685C6 多肽序列的对比。

图 5 显示以下 Claudin 同源物的序列对比: D2 (SEQ ID NO: 34); D8 (SEQ ID NO: 37); D17 (SEQ ID NO: 39); D7.2 (SEQ ID NO: 41)。

图 6A-6E 显示以下 Schlafen 同源物的序列对比: schlafen B (SEQ ID NO: 43); schlafen C (SEQ ID NO: 45); schlafen D (SEQ ID NO: 47);
25 schlafen E (SEQ ID NO: 49); schlafen F (SEQ ID NO: 51)。

发明概述

本发明涉及新的基因，例如灵长类新的基因。这些基因包括细

胞因子受体相关性受体，例如称为 DNAX 干扰素样受体亚单位 4(DIRS4)的细胞因子受体样分子结构；称为 TNF α 和 TNF γ 的 TNF 相关性细胞因子；称为 TLR-L1、TLR-L2、TLR-L3、TLR-L4 和 TLR-L5 的 Toll 样受体样分子；称为 TGF α 的 TGF 相关性分子；称为 5685C6 的可溶性 Th2 细胞产生的实体；一组相关基因，其表达模式与称为 claudin 的医学病症有关，本发明称为 claudin D2、D8、D17 和 D7.2；第二组相关基因，其表达模式与称为 schlafen 的医学病症有关，本发明称为 schlafen B、C、D、E 和 F。

具体来说，本发明提供选自以下的物质的组合物：大致纯或重组多肽，其包含至少 3 个不同非重叠区段，每个区段至少 4 个氨基酸，所述区段与以下区段相同：SEQ ID NO: 2(DIRS4)；SEQ ID NO: 9、11、13 或 53 (TNF α 或 TNF γ)；SEQ ID NO: 15、17、19、21、23、25 或 27(TLR-L1 至 TLR-L5)；SEQ ID NO: 29(TGF α)；SEQ ID NO: 31 或 33(5685C6)；SEQ ID NO: 35、37、39 或 41(claudin)；SEQ ID NO: 43、45、47、49 或 51(schlafen)。在优选实施方案中，所述不同非重叠同一性区段：包括 1 个至少 8 个氨基酸的区段；包括 1 个至少 4 个氨基酸的区段和第 2 个至少 5 个氨基酸的区段；包括至少 3 个区段，每个区段至少 4、5 或 6 个氨基酸；或者包括 1 个至少 12 个氨基酸的区段。在某些实施方案中，所述多肽：为非糖基化多肽；为来自灵长类(例如人类)的多肽；包含 SEQ ID NO 至少 17 个连续氨基酸；具有 SEQ ID NO 至少 4 个非重叠区段，每个区段至少 7 个氨基酸；长度为至少约 30 个氨基酸；分子量至少为 30 kD，天然糖基化；为合成多肽；其附着在固体支持物上；其与另一个化学部分缀合；或者包含检测或纯化标记，包括 FLAG、His6 或 Ig 序列。在其它实施方案中，所述组合物包含：大致纯多肽；无菌多肽；或所述多肽和载体，其中所述载体为：水性化合物，包括水、盐水和/或缓冲液；和/或配制用于口服、直肠、鼻、局部、或胃肠外给药。

试剂盒实施方案包括所述多肽和含有所述多肽的区室；或使用

或处理试剂盒试剂的说明书。

结合化合物实施方案包括抗体抗原结合位点，该抗原结合位点特异性结合所述多肽，其中：所述结合化合物在一个容器中；所述多肽来自人类；所述结合化合物是 Fv、Fab 或 Fab2 片段；所述结合化合物与另一个化学部分缀合；或所述抗体：是针对重组多肽产生的抗体；是针对纯化多肽产生的抗体；是免疫选择性抗体；是多克隆抗体；结合变性抗原；与抗原的 Kd 至少 30 μ M；与固体支持物(包括珠子或塑料膜)结合；为无菌组合物；或为检测性标记的抗体，包括放射性或荧光标记。

10 试剂盒实施方案包括所述结合化合物，以及含所述结合化合物的区室；或使用或处理试剂盒试剂的说明书。

还提供例如生产抗原：抗体复合物的方法，该方法包括在合适条件下使灵长类多肽与所述抗体接触，由此形成复合物。还提供生产抗原：抗体复合物的方法，该方法包括在合适条件下使多肽与结合所述多肽的抗体接触，由此形成复合物。还提供生产结合化合物的方法，该方法包括：用所述多肽免疫免疫系统；在产生免疫反应

15 的条件下将编码所述多肽的核酸导入细胞，由此产生所述结合化合物；或者选择噬菌体展示文库中结合需要多肽的噬菌体。

还提供组合物，例如组合物包含无菌结合化合物或者包含所述结合化合物和载体，其中所述载体为：水性化合物，包括水、盐水和/或缓冲液；和/或配制用于口服、直肠、鼻、局部、或胃肠外给药。

20

本发明还提供核酸实施方案，例如编码所述多肽的分离或重组核酸，其中：所述多肽来自灵长类；或者所述核酸：编码抗原性多肽；编码 SEQ ID NO: 2、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51 或 53 中的多个抗原多肽序列；至少有 13 个核苷酸与编码所述区段的天然 cDNA 相同；为表达载体；还包含复制起点；来自天然来源；包含可检测标记；包含合成核苷酸序列；小于 6 kb，优选小于 3 kb；为编码所述

25

多肽的基因的杂交探针；或者为 PCR 引物、PCR 产物或突变引物。

不同实施方案还包括含所述重组核酸的细胞，特别是其中所述细胞为：原核细胞；真核细胞；细菌细胞；酵母细胞；昆虫细胞；哺乳动物细胞；小鼠细胞；灵长类细胞；或人类细胞。

- 5 试剂盒实施方案包括所述核酸和：包含所述核酸的区室；还包含灵长类多肽的区室；或使用或处理试剂盒试剂的说明书。

 还提供其它核酸，其：在 37℃ 和 2 M 以下盐的洗涤条件下 30 分钟，与 SEQ ID NO: 1、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50 或 52 的编码部分杂交；或在至少约 30 个核苷酸区段上与 SEQ ID NO: 1、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50 或 52 相同。优选所述洗涤条件为 45℃ 和/或 500 mM 盐；或 55℃ 和/或 150 mM 盐；或者所述区段为至少 55 个或 75 个核苷酸。

- 15 还提供例如制备双链核酸的方法，该方法包括使所述核酸与互补核酸在合适条件下接触，由此杂交形成双链复合物；或者使所述核酸的互补核酸与其互补核酸在合适条件下接触，由此杂交形成双链复合物；或者包括在表达所述核酸的条件下培养包含所述核酸的细胞。

- 20 提供调节细胞生理或发育的方法，该方法包括使所述细胞接触：包含 SEQ ID NO: 9、11、13、29、31 或 33 的多肽；提供调节细胞生理或发育的方法，该方法包括使所述细胞接触结合 SEQ ID NO: 9、11、13、29、31、33 或 35 的结合化合物，由此阻断包含所述 SEQ ID NO 的蛋白介导的信号转导；提供标记细胞的方法，该方法包括使所述细胞与结合 SEQ ID NO: 15、17、19、21、13、15 或 37 的结合化合物接触；或者提供诊断医学病症的方法，该方法包括评价包含 SEQ ID NO: 34、36、38、40、42、44、46、48 或 50 的核酸的表达的步骤。

优选实施方案详述

I. 总论

本发明提供氨基酸序列和哺乳动物(本文为灵长类)基因的核酸序列。其中包括干扰素受体样亚单位分子,它称为 DNAX 干扰素受体家族亚单位 4(DIRS4),具有具体明确的结构和生物特性。其它包括称为 TNF α 和 TNF γ 的分子; Toll 样受体样分子 TLR-L1、TLR-L2、TLR-L3、TLR-L4 和 TLR-L5; TGF α ; 5685C6; claudin D2、D8、D17 和 D7.2; schlafen B、C、D、E 和 F。编码这些分子的不同 cDNA 得自灵长类(例如人类)cDNA 序列文库。其它灵长类或其它哺乳动物相应物也是需要的。在某些情况下,替代剪接变体也是有效的。

部分适用标准方法可参见例如 Maniatis 等(1982) Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor Press; Sambrook 等(1989) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, (第二版), 第 1-3 卷, CSH Press, NY; Ausubel 等, Biology, Greene Publishing Associates, Brooklyn, NY; 或 Ausubel 等(1987 和定期增刊) Current Protocols in Molecular Biology, Greene/Wiley, New York; 各参考文献通过引用结合到本文中。

灵长类(例如人类)DIRS4 编码区段的核苷酸序列及相应氨基酸序列分别为 SEQ ID NO: 1 和 2。新的 DIRS4 缺乏跨膜区段,提示所述亚单位作为可溶性亚单位起作用,因此应为 α 受体亚单位。此外,可存在含跨膜区段的剪接变体。这与在许多细胞类型发现两种转录物的观测结果一致。干扰素受体样亚单位可为 IL-10 家族配体的受体,例如 IL-10、AK155、IL-19、IL-20/mda-7、AK155、IL-D110、IL-D210 等。参见例如 Derwent 专利序列库。

还提供灵长类和啮齿类型 TNF α 和灵长类和啮齿类型 TNF γ 的核苷酸(SEQ ID NO: 8、10、12 和 52)和相应氨基酸序列(SEQ ID NO: 9、11、13 和 53)。灵长类 TNF α 的特征包括: 约 38、74、79、205 的 cAMP PK 位点; 约 41、61 的 Cas Phos 位点; 约 43 的 Cyt_c-Mesite;

约 35 的 Histone-Me 位点; 约 5、57、220、232 的 Myristoly 位点;
约 229 的 N-GLYCOSYL 位点; 约 38-41、79-82、134-136 的 PHOS2
位点; 约 77、142 的 PKC ph 位点。此外, 值得注意的是 119-250 和
209-221 区段。啮齿类 TNF α 的特征包括: 预期的信号 1-19; 成熟肽
5 开始于约 20。其它特征为: 约 34、93、132、229、248、263 的 cAMP
PK 位点; 约 119、232、251 的 Cas Phos 位点; 约 26、90、172 的 Cyt_c-Me
位点; 约 82 的 Histone-Me 位点; 约 278、290、303 的 Myristoly 位
点; N-GLYCOSYL: 约 39、287、297 的 3 个位点; 约 26-29、34-37、
90-92、93-96、138-140、192-194、248-251 的 PHOS2 位点; 约 43、
10 51、80、81、152 的 PKC ph 位点; 约 154 的 TyKinsite。预期信号肽
切割位点在位置 19 与 20 之间: AGA-GA。其它重要区段包括约 74-
132、94-118、168-308 和 193-201。

SEQ ID NO: 14-27 为 TLR-L1 至 TLR-L5 的核苷酸序列和相应
的氨基酸序列。TLR1 的 EST 分布表明 mRNA 表达限于脑组织; 染
15 色体 Xq27.1-28 编码区为单一外显子。灵长类 TLR1(SEQ ID NO: 15)
的特征包括: 约 704 的 Tyr Kin 位点(KEGDPVAY); 约 713
(RNLQEFSY)、825 (KPQSEPDY)的 Tyr Kin 位点; 约 84 (NYS)、219
(NCT)、294 (NPT)、366 (NIS)、421 (NLT)、583 (NLS)的 N-GLYCOSYL
位点; 可能的 Ia 型膜蛋白; 可能的非切割性 N-末端信号序列; 预期
20 的约 618-634 <612-646>跨膜区段。啮齿类 TLR-L1 (SEQ ID NO: 17)
的特征包括: 约残基 56-75 的预期跨膜区段; 约残基 136 和 145 的预
期 TyKin 位点。

灵长类 TLR-L2 (SEQ ID NO: 19)的特征包括: 约 82(NYT)、217
(NCS)、623 (NST)、674 (NQS)的 N-糖基位点; 约 889 (RLREPVLY)、
25 450 (RLSPELFY)、917 (KLNVEPDY)的 TyKin 位点; 约 889
(RLREPVLY)、917 (KLNVEPDY)的 TyKin 位点。该分子的结构类似
于 Ia 型膜蛋白。

灵长类 TLR-L3 (SEQ ID NO: 23)具有下列特征: SIGNAL 1-26;

TRANS 14-34; Pfam:LRRNT 43-73; Pfam:LRR 78-101; LRR_TYP
100-123; Pfam:LRR 102-125; LRR_TYP 124-147; Pfam:LRR 126-149;
LRR_TYP 148-171; Pfam:LRR 150-173; LRR_TYP 172-195; LRR_PS
172-194; Pfam: LRR 174-197; LRR_TYP 196-219; LRRCT 232-282;
5 Pfam: LRRCT 232-282 和 SEG 331-349 或 SEG 365-379; Pfam: LRRNT
372-405; LRRNT 372-410 ; Pfam : LRR 409-432; LRR_TYP 431-454;
Pfam: LRR 433-456; LRR_PS 455-477; LRR_TYP 455-478; Pfam: LRR
457-480; LRR_TYP 479-502; Pfam : LRR 481-504 和 SEG 502-519;
LRR_TYP 503-526; LRR_PS 503-525; Pfam : LRR 505-528; Pfam :
10 LRRCT 562-612; LRRCT 562-612; TRANS 653-673; SEG 653-676; SEG
712-723; SEG 760-776; SEG 831-855。该分子的结构类似于 Ia 型膜蛋
白。

灵长类 TLR-L4 (SEQ ID NO: 25) EST 分布提示, mRNA 表达限
于脑组织;人染色体 Xq26.3-28; 例如约以下位置的预期特征: SIGNAL
15 1-18 ; SEG 22-38; Pfam : LRR 60-83; LRR_TYP 82-105; Pfam: LRR 84-
107; LRR_PS 106-128; LRR_TYP 106-129; Pfam: LRR 108-131 ; LRR
_TYP 130-153 ; Pfam: LRR 132-155 ;LRR_SD22 154-174; LRR_PS 154-
176 ; LRR_TYP 154-177 ; Pfam : LRR 156-178; LRR_SD22 177-198;
LRR_PS 177-198; LRR_TYP 178-201; Pfam: LRR 179-200; Pfam:
20 LRRCT 213-263;LRRCT 213-263; LRRNT 341-379 ; Pfam : LRRNT
341-374; Pfam: LRR 378-401; LRR_TYP 400-423; LRR_SD22 400-421;
Pfam: LRR 402-425 ; LRR_TYP 424-447; LRR_SD22 424-450; LRR_PS
424-447; Pfam: LRR 426-449; LRR_TYP 448-471; LRR_PS 448-470;
Pfam: LRR 450-473; LRR_TYP 472-495; LRR_PS 472-494; Pfam: LRR
25 474-497; SEG 474-488; LRRCT 531-581; Pfam : LRRCT 531-581; SEG
617-643; TRANS 623-643; 约 81 (NFS)、216 (NCS)、308 (NPS)、325
(NLS)、423 (NLT)的 NGLYCOSYL 位点; 染色体 Xq26.3-28; 编码区
为单一外显子。该分子结构似乎为 Ia 型膜蛋白。

灵长类 TLR-L5 (SEQ ID NO: 27)的完整编码区位于人染色体 13
30 上单一外显子; 例如约以下位置的预期特征: SIGNAL 1-20; Pfam :

LRR 65-88; LRR_TYP 87-110; Pfam: LRR 89-112; LRR_TYP 111-134; Pfam: LRR 113-136; LRR_PS 135-157; LRR_SD22 135-156, LRR_TYP 135-158 ; Pfam: LRR 137-160; LRR_TYP 159-182; LRR_SD22 159-177; LRR_PS 159-181; Pfam: LRR 161-184; LRR_SD22 182-203; LRR_TYP 185-206 ; Pfam: LRR 185-205; LRRCT 218-268; Pfam: LRRCT 218-268; Hybrid: LRRNT 328-364; Pfam: LRRNT 328-360; LRR_SD22 386-407; Pfam: LRR 388-411; LRR_TYP 389-409; LRR_PS 410-432; LRR_TYP 410-433; LRR_SD22 410-428; Pfam: LRR 412-435; LRR_SD22 434-453; LRR_PS 434-457; LRR_TYP 434-457; Pfam : LRR 436-459; SEG 436-445; LRR_PS 458-480 ; LRR_SD22 458-484; LRR_TYP 458-481 ; SEG 459-476; Pfam: LRR 460-483; SEG 503-516; LRRCT 517-567; Pfam: LRRCT 517-567; SEG 585-596; TRANS 607-627; SEG 701-710; 约 292 (NDS)、409 (NLT)、572 (NPS)的 N-GLYCOSYL 3 位点;约 798 (KLMETLMY) TyKin 位点。

灵长类例如人 TGF α 编码区段的核苷酸和相应的氨基酸序列分别表示为 SEQ ID NO: 28 和 29。人 TGF α 作图到染色体 5 (克隆 CITB-H1_2319M24)。预期特征(SEQ ID NO: 29)包括: TGFB 结构域 115-212; Pfam: TGF- β 115-167; Pfam: TGF- β 205-212; 位置 115、144、148、177、209、211 的 TGF- β 样保守 Cys 残基。

5685C6 编码区段的核苷酸和相应氨基酸序列为 SEQ ID NO: 30-33。灵长类克隆作图到染色体 21q22.1。灵长类 5685C6 (SEQ ID NO: 31)的特征包括: 约 10 (NST)、23 (NCS)、76 (NFT)、169 (NVT)、191 (NKS)的 N-GLYCOSYL 位点; 预期最可能的切割位点位于位置 19 和 20 之间: VFA-LN。Th2 细胞产生分泌型蛋白。相应的啮齿类多肽(SEQ ID NO: 33)具有以下预期特征: 约 6 (NNT)、19 (NCS)、159 (NRS)的 N-GLYCOSYL 位点; 预期最可能切割位点位于位置 26 和 27 之间: TKA-QN。5685C6 分子看来为 Th2 克隆表达的可溶性实体。该实体为 Th2 细胞的有用标记, 因此可用于表征所述细胞类型。

claudin D2、D8、D17 和 D7.2 的核苷酸和相应氨基酸序列为 SEQ

ID NO: 34-41 (参见例如 Simon 等, (1999) Science 285:103-106)。

schlafen B、C、D、E 和 F 的核苷酸和相应氨基酸序列为 SEQ ID NO: 42-51 (参见例如 Schwarz 等(1998), Immunity 9: 657-668)。

5 本文使用的术语 DIRS4 用以描述包含具有或共有上述 SEQ ID NO: 所示氨基酸序列或其主要片段的蛋白或肽的蛋白。本发明还包括相应 DIRS4 等位基因的蛋白变异体, 提供了其序列, 例如突变蛋白或可溶性细胞外构建物。通常, 所述激动剂或拮抗剂的序列差异约 10% 以下, 因此通常具有 1-11 倍取代, 例如 2、3、5、7 倍取代等。还包括所述蛋白的等位基因变异体和其它变异体, 例如天然多态性。

10 一般它结合其相应生物配体, 其可能为具有第二个受体亚单位的二聚体状态, 其结合亲和力高, 例如至少约 100 nM, 通常优选约 30 nM 以上, 优选约 10 nM 以上, 更优选约 3 nM 以上。所述术语在本文还用来指相关天然形式, 例如等位基因、多态性变异体, 以及哺乳动物蛋白代谢变异体。

15 同样, 适用于本发明所述其它基因。制备方法或结构特征的通用描述通常适用于本发明提供的其它实体, 例如 TNF α 、TNF γ 、TLR-L1、TLR-L2、TLR-L3、TLR-L4、TLR-L5、TGF α 、5685C6、claudin D2、D8、D17、D7.2 和 schlafen B、C、D、E 和 F。其抗体、编码它们的核酸等同样适用于不同实体。

20 本发明还包括与所述氨基酸序列具有显著氨基酸序列同一性的各种蛋白或肽。包括具有较少取代(例如最好约 3-5 个以下取代)的序列变异体。

主要多肽“片段”或“区段”为一个氨基酸残基节段, 其具有至少约 8 个氨基酸, 一般至少 10 个氨基酸, 更通常至少 12 个氨基酸,

25 通常至少 14 个氨基酸, 更常见至少 16 个氨基酸, 通常至少 18 个氨基酸, 更通常至少 20 个氨基酸, 通常至少 22 个氨基酸, 更常见至少 24 个氨基酸, 优选至少 26 个氨基酸, 更优选至少 28 个氨基酸, 特别优选的实施方案中, 至少约 30 个或 30 个以上的氨基酸。

不同蛋白区段序列在合适长度节段上可彼此比较。

在所有不同长度的实际组合中，片段末端可始于和/或终止于几乎所有位置，例如始于残基 1、2、3 等，终止于例如羧基末端(N)、N-1、N-2 等。特别重要的多肽具有对应于所述结构域或基元边界的 1 个末端或 2 个末端，或者具有 1 个末端与 1 个所述边界相邻的指定长度。在核酸实施方案中，编码所述多肽的区段常常为特别目标。

通过优化残基匹配测定氨基酸序列同源性或序列同一性。在某些比较中，可以根据需要引入空隙。参见例如 Needleham 等, (1970) J. Mol. Biol. 48:443-453; Sankoff 等, (1983) Time Warps, String Edits, and Macromolecules: The Theory and Practice of Sequence Comparison, 第一章, Addison-Wesley, Reading, MA; IntelliGenetics 的软件包, Mountain View, CA; the University of Wisconsin Genetics Computer Group (GCG), Madison, WI; 各文献通过引用结合到本文中。当把保守取代当成匹配时，该分析特别重要。保守取代通常包括以下类别中的取代：甘氨酸，丙氨酸；缬氨酸，异亮氨酸，亮氨酸；天冬氨酸，谷氨酸；天冬酰胺，谷氨酰胺；丝氨酸，苏氨酸；赖氨酸，精氨酸；苯丙氨酸，酪氨酸。同源氨基酸序列包括细胞因子序列的天然等位基因变异体和种间变异体。通常同源蛋白或肽与上述合适 SEQ ID NO 氨基酸序列区段的同源性为 50-100%(如果可以引入空隙的话)、60-100%(如果包括保守取代)。同源性检测至少约 70%，一般至少 76%，更通常至少 81%，常常至少 85%，更常见至少 88%，一般至少 90%，更一般至少 92%，通常至少 94%，更通常至少 95%，优选至少 96%，更优选至少 97%，在特别优选的实施方案中，至少 98% 或 98%以上。同源性程度因所比较区段的长度不同而不同。同源蛋白或肽，例如等位基因变异体，具有分别论述的实施方案(例如不同表)的最大生物活性。

本文使用的术语“生物活性”用以描述(但不限于)细胞因子样配体对炎症反应、天然免疫和/或形态发育的影响。例如上述受体通常

介导磷酸酶或磷酸化酶活性，所述酶活性容易用标准方法测定。参见例如 Hardie 等(主编，1995) *The Protein Kinase FactBook*, 第 I 和 II 卷, Academic Press, San Diego, CA; Hanks 等(1991) *Meth. Enzymol.* 200:38-62; Hunter 等(1992) *细胞* 70:375-388; Lewin (1990) *细胞* 61:743-752; Pines 等(1991) *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 56:449-463; Parker 等(1993) *Nature* 363:736-738。所述受体或其部分可用作磷酸标记酶，标记通用或特异性底物。

术语例如 DIRS4_的配体、激动剂、拮抗剂和类似物包括调节细胞因子配体蛋白特征性细胞反应的分子以及具有配体-受体相互作用的更标准结构结合竞争特性，例如其中所述受体为天然受体或抗体。细胞反应可能通常通过受体酪氨酸激酶途径介导。

此外，配体为用作所述受体或其类似物结合的天然配体的分子，或者为天然配体的功能类似物分子。功能类似物可以为结构修饰的配体，或者可为完全不相关分子，所述分子具有作用于合适配体结合决定簇的分子形状。配体可用作激动剂或拮抗剂，参见例如 Goodman 等(主编，1990) *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Bases of Therapeutics*, Pergamon Press, New York。

也可以根据受体或抗体以及其它效应物或配体的分子形状的结构研究进行合理药物设计。参见例如 Herz 等(1997) *J. Recept. Signal Transduct. Res.* 17:671-776; Chaiken 等(1996) *Trends Biotechnol.* 14:369-375。效应物可以为在配体结合作用时介导其它功能的其它蛋白，或者为通常与所述受体相互作用的其它蛋白。一种测定什么位点与特异性其它蛋白相互作用的方法是物理结构测定法，例如 X-射线晶体照相术或二维 NMR 技术。它们可指示什么氨基酸残基构成分子接触区。关于蛋白结构测定的详述介绍参见例如 Blundell 和 Johnson (1976) *Protein Crystallography*, Academic Press, New York, 其通过引用结合到本文中。

II. 活性

细胞因子受体样蛋白具有许多不同生物活性，例如调节细胞增殖或者磷酸代谢(在通常为蛋白质的特异性底物上添加或去除磷酸根)。所述作用的结果通常是调节炎症功能、其它天然免疫反应或形态效应。所述亚单位可能对所述配体具有特异性低亲和结合。

不同受体可能介导不同信号。TLR-L 受体可能发送 TLR 的相似生物学信号，介导基础天然免疫或发育反应。参见例如 Aderem and Ulevitch (2000) Nature 406:782-787。TNF 和 TGF 可能作为细胞因子转导信号，5685C6 可能也如此，它们由 Th2 细胞适时表达。5685C6 基因似乎为分泌蛋白，其具有可切割信号序列。

看来 claudin 为具有 4 个跨膜区段的膜蛋白，而且似乎与紧密连接和/或细胞间转运有关。它们还可影响上皮跨膜渗透性或传导性，例如离子通透性。发现 claudin 家族中的 claudin-D2 成员具有与节段性回肠炎相关性调节性表达。其它家族成员具有不同疾病差异性调节性表达，例如节段性回肠炎、溃疡性结肠炎和各种间质性肺病。这与这些疾病过程中的重要作用一致。紧密连接/细胞间转运的功能作用与肠道生理学问题一致。

Claudin 定义具有不同组织分布形式的 4 个 TM 蛋白的结构相关多基因家族。Claudin 为紧密连接(TJ)主要结构蛋白，而且可促进其形成。其表达是必需的，但是不足以形成紧密连接。当成纤维细胞表达时，claudin-1 能够诱导相邻细胞连续缔合，形成鹅卵石样形状。然而，这种连续屏障不是紧密连接。发现 claudin 可存在于某些细胞紧密连接的外面。Claudin-3 和 claudin-4 为产气荚膜芽孢杆菌肠毒素受体，产气荚膜芽孢杆菌肠毒素是肠道液体累积的原因，引起腹泻。Velo-cardio-facial 综合征(VCFs)缺失 claudin-5。Claudin-5 只在内皮细胞中表达，在部分组织中它甚至限于动脉内皮细胞。

Paracellin-1 为 claudin 家族成员和主要肾脏紧密连接蛋白，其突变引起肾脏镁消耗和肾钙质沉着。因此，claudin 可能因为决定不同

上皮渗透性而在选择性细胞间传导中起重要作用。

Schlafen 为其成员为生长调节基因的家族蛋白的成员。参见例如 Schwarz 等, (1998) *Immunity* 9:657-668。这些新的人类序列与小鼠 Schlafen2 基因有关。观测到其在小鼠中的差异调节性, IBD:Rag Hh+ (IL-10 处理)结肠表达比单独的 Rag Hh+高, 而且类似 Rag Hh-表达。

DIRS4 具有通过 JAK 途径转导信号的受体的特征胞外基元。参见例如 Ihle 等(1997) *Stem Cells* 15(增刊 1):105-111; Silvennoinen 等 (1997) *APMIS* 105:497-509; Levy (1997) *Cytokine Growth Factor Review* 8:81-90; Winston 和 Hunter (1996) *Current Biol.* 6:668-671; Barrett (1996) *Baillieres Clin. Gastroenterol.* 10:1-15; Briscoe 等(1996) *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 351:167-171。

细胞因子或其它受体亚单位的生物活性与在底物上添加或去除磷酸根有关, 通常为特异性方式, 但是偶尔为非特异性方式。可以用例如以下文献所述的标准方法鉴定底物, 或者分析酶活性条件: Hardie 等(主编, 1995) *The Protein Kinase FactBook*, 第 I 和 II 卷, Academic Press, San Diego, CA; Hanks 等(1991) *Meth. Enzymol.* 200:38-62; Hunter 等(1992) *细胞* 70:375-388; Lewin (1990) *细胞* 61:743-752; Pines 等(1991) *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 56:449-463; Parker 等(1993) *Nature* 363:736-738。

20

III. 核酸

本发明设想应用例如编码上述蛋白或密切相关蛋白或其片段的分离核酸或片段用于例如编码相应多肽, 优选生物活性多肽。此外, 本发明包括编码具有 DIRS4 或其它基因特征序列的所述蛋白或多肽的分离或重组 DNA。通常, 所述核酸在合适条件下能与上述合适 SEQ ID NO 所示的核酸序列区段杂交, 但是优选不与其它基因杂交。所述生物活性蛋白或多肽可以是全长蛋白或片段, 而且通常具有与上述序列具有高度同源性的氨基酸序列区段, 例如相同的重要区段。

25

此外，本发明还包括分离核酸或重组核酸或其片段的应用，所述核酸或其片段编码具有所述蛋白等同片段的蛋白。所述分离核酸可在 5' 和 3' 侧具有相应的调节序列，例如启动子、增强子、poly-A 添加信号和来自天然基因的其它调节序列。

- 5 “分离(的)”核酸是指大致纯的例如 RNA、DNA 或混合型聚合物的核酸，例如它与天然伴随的天然序列的其它组分(例如核糖体、聚合酶和原物种侧翼基因组序列)分离开。该术语包括从其天然环境取出的核酸序列，而且包括重组或克隆 DNA 分离物(因此与天然存在组分不同)，以及包括化学合成的类似物或异源系统生物合成的类似物。
- 10 大致纯分子包括完全纯或大致纯的分离型分子。

分离核酸通常为均质组分分子，但是在某些实施方案中，包含不同组分、优选微小差异的不同组分。这种差异通常见于聚合物末端或对需要生物功能或活性不重要的部分。

- “重组”核酸通常用其制备方法或其结构定义。涉及其制备方法时，例如一种方法制备的产品，所述方法应用重组核酸技术，例如涉及人为干预核苷酸序列。通常这种干预涉及体外操作，然而在
- 15 某些条件下可能涉及更经典的动物繁殖技术。另一方面，它可以是如下制备的核酸：产生包含非天然彼此邻接的两种片段的融合物的序列，但是它不包括天然产物，例如天然状态存在的天然突变体。
- 20 因此，例如包括通过用非天然载体转化细胞制备的产物，同样包括用任何合成寡核苷酸的方法获得的序列的核酸。这种方法通常用于用编码相同氨基酸或保守氨基酸的冗余密码子取代另一种密码子，而通常引入或去除限制酶序列识别位点。或者，所述方法用于将所需功能的核酸区段连接在一起，产生通常天然形式不存在的具有所需功能组合的单一遗传实体，例如编码融合蛋白。限制酶识别位点
- 25 通常为所述人工操作的目标，但是可以设计引入其它位点特异性靶，例如启动子、DNA 复制位点、调节序列、控制序列或其它有用的特征。相同的原理用于重组多肽，例如融合多肽。这包括二聚体重复

物。具体来说包括合成核酸，所述合成核酸因为遗传密码冗余性而编码所述序列片段的等同多肽以及各种不同相关分子(例如其它细胞因子受体家族成员)的序列融合物。

核酸“片段”为核苷酸连续节段，它包含至少约 17 个核苷酸，
5 一般至少约 21 个核苷酸，更一般至少 25 个核苷酸，通常至少 30 个核苷酸，更一般至少 35 个核苷酸，通常至少 39 个核苷酸，更通常至少 45 个核苷酸，通常至少 50 个核苷酸，更常见至少 55 个核苷酸，常常至少 60 个核苷酸，更通常至少 66 个核苷酸，优选至少 72 个核苷酸，更优选至少 79 个核苷酸，特别优选实施方案为至少 85 个核苷酸或更多核苷酸。通常，不同遗传序列片段可在合适长度节段(特别定义的节段，例如下述结构域)上彼此比较。

编码例如 DIRS4 的核酸特别用于鉴定编码 DIRS4 本身或密切相关蛋白的各种基因、mRNA 和 cDNA，以及用于鉴定编码例如不同个体或相关物种的多态性、等位基因或其它遗传变异体的 DNA。其它基因用作特定细胞类型或诊断不同生理情况的标记。在某些情况
15 下，这种筛选的优选探针为不同多态性变体之间保守的基因区段，或者所述区段包含非特异性核苷酸，优选它为全长序列或几乎为全长序列。在其它情况下，多态性变体特异性序列更有用。

本发明还包括具有与本文所述分离 DNA 相同或高度同源的核酸
20 序列的重组核酸分子和片段。具体来说，所述序列通常与控制转录、翻译和 DNA 复制的 DNA 节段有效连接。或者，得自基因组序列的重组克隆，例如包含内含子，用于转基因研究，包括例如转基因细胞和生物，以及用于基因治疗。参见例如 Goodnow (1992) "Transgenic Animals", 载于 Roitt (主编) Encyclopedia of Immunology, Academic Press, San Diego, pp. 1502-1504 ; Travis (1992) Science 256: 1392-1394 ; Kuhn 等(1991) Science 254: 707-710 ; Capecchi (1989) Science 244: 1288; Robertson (1987) (主编) Teratocarcinomas and Embryonic Stem Cells: A Practical Approach IRL Press, Oxford ; Rosenberg (1992) J.
25

Clinical Oncology 10: 180-199。还提供有效连接的异源启动子和天然基因序列,其为例如编码 DIRS4 和受体配偶体的载体。参见例如 Treco 等, WO 96/29411 或 USSN 08/406,030。

5 同源或高度相同的核酸序列在相互比较时,例如与 DIRS4 序列比较时,表现出显著相似性。核酸同源性标准为本领域一般使用的序列比较或根据杂交条件的同源性测量结果。下面更详细地描述比较杂交条件。

核酸序列比较的大致同一性是指在引入适当核苷酸插入或缺失的情况下优化排列对比时,所比较的区段或其互补链相同核苷酸至少约 60%,一般至少 66%,普通至少 71%,通常至少 76%,更常见至少 80%,通常至少 84%,更常见至少 88%,常常至少 91%,更常见至少 93%,优选至少约 95%,更优选至少约 96-98%或更高,在具体实施方案中,高达约 99%或更高的相同核苷酸,包括例如编码结构域的区段如下述区段。或者,当通常使用所述序列在选择性杂交条件下所述区段与另一条链或其互补链杂交,则所比较的区段大致相同。通常,当在至少约 14 个核苷酸的节段上至少约 55%同源,更常见至少约 65%同源,优选至少约 75%同源,更优选至少约 90%同源时,则发生选择性杂交。参见 Kanehisa (1984) Nucl. Acids Res. 12:203-213, 其通过引用结合到本文中。上述同源性比较的长度可以为更长的节段,在某些实施方案中,比较节段长度为至少约 17 个核苷酸,一般至少约 20 个核苷酸,通常至少约 24 个核苷酸,常见约 28 个核苷酸,通常至少约 32 个核苷酸,更常见至少约 40 个核苷酸,优选至少约 50 个核苷酸,更优选至少约 75-100 个核苷酸或更多核苷酸。包括例如 125、150、175、200、225、250、275、300、400、500、700、900 个核苷酸或其它长度的核苷酸。

杂交同源性有关的严格条件是盐、温度、有机溶剂和杂交反应中通常控制的其它参数的严格综合条件。严格温度条件通常包括超过约 30℃温度,更常见超过约 37℃,通常超过约 45℃,更常见超过

约 55℃，优选超过约 65℃，更优选超过约 70℃。严格盐条件一般低于约 500 mM，通常低于约 400 mM，更常见低于约 300 mM，常见低于约 200 mM，优选低于约 100 mM，更优选低于约 80 mM，甚至低于约 20 mM。然而，参数综合比任何单一参数量值重要得多。参见例如 Wetmur 和 Davidson (1968) J. Mol. Biol. 31:349-370，其通过引用结合到本文中。

分离 DNA 可容易地通过核苷酸取代、核苷酸缺失、核苷酸插入和核苷酸节段倒置进行修饰。修饰产生编码该蛋白或其衍生物的新的 DNA 序列。修饰序列可用于产生突变蛋白或增强变异体表达。表达增强可能涉及基因扩增、转录增强、翻译增强和其它机制。所述突变衍生物包括所述蛋白或其片段的预定或位点特异性突变，包括利用遗传密码简并性的沉默突变。本文使用的“突变 DIRS4”包括其它属于上述同源性定义的多肽，但是无论是因为缺失、取代还是插入，其氨基酸序列不同于天然存在的其它细胞因子受体样蛋白。具体来说，“位点特异性突变 DIRS4”包括与 SEQ ID NO: 2 蛋白具有显著序列同一性的蛋白，而且通常具有本文公开形式的大多数生物活性或作用。

尽管预先确定了位点特异性突变位点，但是突变不一定是位点特异性的。在表达性基因中产生氨基酸插入或缺失可实现哺乳动物 DIRS4 突变。可产生取代、缺失、插入或多种综合形式以获得最终构建物。插入包括氨基或羧基末端融合。可对目标密码子进行随机诱变，然后可对表达的哺乳动物 DIRS4 突变体筛选目的活性，获得某一方面的结构活性关系。在已知序列 DNA 的预定位点产生取代突变的方法，例如应用 M13 引物突变，是本领域众所周知的。另见 Sambrook 等(1989)和 Ausubel 等(1987 和定期出版的增刊)。

DNA 突变通常不使编码序列置于读框外，优选不产生能够杂交产生二级 mRNA 结构如环或发夹结构的互补区。

Beaucage 和 Carruthers (1981) Tetra. Letts. 22:1859-1862 介绍的氨

基磷酸酯法可产生合适的合成 DNA 片段。通常通过合成互补链和在合适条件下使所述链退火在一起，或者通过使用 DNA 聚合酶和合适引物序列加上互补链，获得双链 DNA 片段。

5 聚合酶链式反应(PCR)技术常常用于诱变。或者，诱变引物是常用的在预定位点产生规定突变的方法。参见例如 Innis 等(主编, 1990) PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications, Academic Press, San Diego, CA; Dieffenbach 和 Dveksler (1995; 主编) PCR Primer: A Laboratory Manual Cold Spring Harbor Press, CSH, NY。

也可获得阻止这些基因表达的反义和其它技术。参见例如
10 Misquitta 和 Paterson (1999) Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 96:1451-1456。

IV. 蛋白质、肽

如上所述，本发明还包括灵长类 DIRS4，例如其序列公开于上述 SEQ ID NO: 2，而且见上文介绍。也设想了等位基因变异体和其它变异体，包括例如综合所述序列的各部分和其它序列(包括表位标记和功能结构域)的融合蛋白。本发明所述其它基因存在类似方法和应用。
15

本发明还提供重组蛋白，例如使用所述蛋白的区段的异源融合蛋白。异源融合蛋白是天然情况下通常不以相同方式融合在一起的蛋白或区段融合物。因此，例如 DIRS4 和另一种细胞因子受体的融合产物为连续蛋白分子，其序列以典型肽键融合在一起，通常制成单一翻译产物而且表现各个来源肽的各种特性，例如序列或抗原性。相似原理适用于各种异源核酸序列。
20

另外，通过组合其它相关蛋白(例如细胞因子受体或 Toll 样受体样基因，包括种变异体)的相似功能结构域或结构域可制备新的构建物。例如，配体结合或其它区段可在不同新的融合多肽或片段之间“互换”。参见例如 Cunningham 等(1989) Science 243:1330-1336; O'Dowd 等(1988) J. Biol. Chem. 263:15985-15992，各文献通过引用结
25

合到本文中。所以，具有新的综合特异性的新型嵌合多肽可得自功能联合受体结合特异性。例如，可将其它相关受体分子的配体结合结构域加入这种蛋白或相关蛋白中或取代这种蛋白或相关蛋白的其它结构域。获得的蛋白通常具有杂合功能和特性。例如，融合蛋白可包含靶向结构域，靶向结构域的作用是使所述融合蛋白限定于特定亚细胞器。

可从各种序列数据库选择候选融合配偶体和序列，例如 GenBank, c/o IntelliGenetics, Mountain View, CA; BCG, University of Wisconsin Biotechnology Computing Group, Madison, WI, 其均通过引用结合到本文中。

本发明特别提供结合细胞因子样配体和/或影响信号转导的突变蛋白。人 DIRS4 与所述细胞因子受体家族的其它成员的结构排列对比显示出保守特征/残基。人 DIRS4 序列与所述细胞因子受体家族其它成员的排列对比表明各种结构和功能共同特征。另见 Bazan 等(1996) Nature 379:591; Lodi 等(1994) Science 263:1762-1766; Sayle 和 Milner-White (1995) TIBS 20:374-376; Gronenberg 等 (1991) Protein Engineering 4:263-269。同样，其它基因具有相关家族成员。

特别优选以小鼠或人序列的取代。相反，远离配体结合互作区的保守取代可能保存大多数信号转导活性；远离细胞内结构域的保守取代可能保存大多数配体结合特性。

不同蛋白的“衍生物”包括氨基酸序列突变体、糖基化变异体、代谢衍生物和与其它化学部分的共价或聚集缀合物。例如应用本领域众所周知的方法使官能团与氨基酸侧链或 N 末端或 C 末端存在的基团键合可制备共价衍生物。这些衍生物包括但不限于羧基末端的脂族酯或酰胺、或者包含羧基侧链的残基的脂族酯或酰胺、含羟基残基的 O 酰基衍生物、氨基末端氨基酸或含氨基残基(例如赖氨酸或精氨酸)的 N 酰基衍生物。酰基选自烷基部分基团，包括 C3-C18 常见烷基，因此形成烷酰基芳酰基物质。

融合蛋白通常用重组核酸法或合成多肽法制备。核酸操作表达的技术在例如以下文献中有全面介绍: Sambrook 等(1989) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (第二版), 第 1-3 卷, Cold Spring Harbor Laboratory, 以及 Ausubel 等(主编, 1987 和定期出版的增刊) *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene/Wiley, New York, 均通过引用结合到本文中。多肽合成技术在例如以下文献中有介绍: Merrifield (1963) *J. Amer. Chem. Soc.* 85:2149-2156; Merrifield (1986) *Science* 232:341-347; Atherton 等(1989) *Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach*, IRL Press, Oxford; 均通过引用结合到本文中。关于制备更大的肽的方法另见 Dawson 等(1994) *Science* 266: 776-779。

本发明还设想了氨基酸序列变化或糖基化以外的所述蛋白的衍生物的应用。这种衍生物包括与化学部分共价或聚合缔合。这样的衍生物一般分为三类: (1) 盐类, (2) 侧链和末端残基共价修饰, (3) 吸附复合物, 例如吸附于细胞膜。这种共价或聚合衍生物可用作免疫原、免疫测定试剂, 或者用于纯化方法, 例如受体或其它结合分子(例如抗体)的亲合纯化方法。例如, 为了用于检测或纯化细胞因子受体、抗体或其它类似分子, 细胞因子配体可应用本领域众所周知的方法通过共价键合固定在固体支持物上, 例如溴化氰活化 Sepharose, 或者使用或不使用戊二醛交联结合吸附到聚烯烃表面上。为了用于诊断测定, 也可用可检测基团标记所述配体, 例如用氯胺 T 方法进行放射性碘化标记、与稀土螯合剂共价结合或与另一种荧光部分缀合。

本发明的多肽可用作产生抗血清或抗体的免疫原。这些多肽可能是特异性的, 例如能够检测或区分其它相关家族成员或其不同片段。纯化蛋白可用于筛选通过用各种含所述蛋白的不纯制品免疫制备的单克隆抗体或抗原结合片段。具体地说, 术语“抗体”还包括天然抗体的抗原结合片段, 例如 Fab、Fab2、Fv 等。纯化蛋白也可用作检测试剂, 检测在高水平表达作用下产生的抗体, 或检测导致产生抗内源性受体抗体的免疫疾病。另外, 片段也可用作免疫原产

具体来说，包括糖基化改变，例如在其合成和加工过程中或在进一步的加工步骤中改进多肽的糖基化类型。特别优选的糖基化改进方法是使所述多肽暴露于得自通常进行所述加工的细胞的糖基化酶，例如哺乳动物糖基化酶。也设想了去糖基化酶。还包括各种形式具有其它微小修饰的相同一级氨基酸序列，包括磷酸化氨基酸残基，例如磷酸酪氨酸、磷酸丝氨酸或磷酸苏氨酸。

主要的一组衍生物为所述蛋白或其片段与其它多肽蛋白的共价缀合物。这些衍生物可在诸如 N-或 C-末端融合的重组物培养中合成，或者利用本领域已知的、其作用是通过活性侧基交联蛋白的物质合成。交联剂的优选衍化位点为游离氨基、糖部分和半胱氨酸残基。

还提供所述蛋白与其它同源或异源蛋白的融合多肽。同源多肽可以为不同蛋白的融合物，获得例如对多个不同细胞因子配体具有结合特异性的杂合蛋白或底物作用特异性增强或减弱的受体。同样，可构建具有所述衍生蛋白综合特性或活性的异源融合物。典型实例有报道多肽(例如荧光素酶)与一种受体的一个区段或结构域(例如配体结合区段)融合，使得可以容易地测定目的配体的存在或位置。参见例如 Dull 等的美国专利号 4,859,609，其通过引用结合到本文中。其它基因融合配偶体包括谷胱甘肽-S-转移酶(GST)、细菌 β -半乳糖苷酶、trpE、A 蛋白、 β -内酰胺酶、 α -淀粉酶、乙醇脱氢酶和酵母 α 接合因子。参见例如 Godowski 等(1988) Science 241:812-816。

Beaucage 和 Carruthers (1981) Tetra. Letts. 22:1859-1862 介绍的氨基磷酸酯法可产生合适的合成 DNA 片段。通常通过合成互补链并在合适条件下使所述链退火在一起，或者通过使用 DNA 聚合酶和合适引物序列加上互补链，获得双链片段。

所述多肽也可以含有通过磷酸化、磺化、生物素化或添加或去除其它部分而化学修饰的氨基酸残基，尤其是含有与磷酸根基团类似的分子形状的氨基酸残基。在某些实施方案中，所述修饰为有用的标记试剂或者用作纯化靶例如亲和配体。

生本发明抗体。例如本发明设想了对上述氨基酸序列、其片段或各种同源肽具有结合亲和力的抗体或者针对它们产生的抗体。具体来说，本发明设想了预期或实际暴露在蛋白外表面的特异性片段具有结合亲和力的抗体或者针对所述特异性片段产生的抗体。

5 对所述受体配体生理反应的阻断可能缘于抑制所述配体与所述受体结合，可能是通过竞争性抑制。配体抗体可能为拮抗剂。因此，在本发明体外测定中通常使用各种抗体或所述抗体的抗原结合区段或与固相支持物结合的片段。这些检测也可诊断性确定例如影响信号转导或酶功能的突变和修饰的作用。

10 本发明还设想了竞争性药物筛选测定的应用，例如其中抗所述受体或片段的中和抗体与受试化合物竞争性结合配体或其它抗体。这样，中和抗体或片段可用于检测对受体具有一个或多个结合位点的多肽的存在，也可用于占据受体上可能另外结合配体的结合位点。

15 V. 制备核酸和蛋白质

 编码所述蛋白或其片段的 DNA 可以通过化学合成、筛选 cDNA 文库或者筛选用各种细胞系或组织样品制备的基因组文库而获得。可使用标准方法和本文提供的序列分离天然序列。可以用杂交技术或各种 PCR 技术、联合应用或者单独检索序列数据库(例如
20 GenBank)，鉴定其它类型的相应物。

 这种 DNA 可以在各种宿主细胞中表达，它们再用于例如制备多克隆抗体或单克隆抗体；用于结合研究；用于构建和表达修饰构建物；用于结构/融合研究。变异体或片段可在用合适表达载体转化或转染的宿主细胞中表达。除了来自重组宿主的蛋白或细胞杂质之外，
25 上述分子基本上不含蛋白或细胞污染物，因此，特别可用于与药学上可接受的载体和/或稀释剂组合的药用组合物。所述蛋白或其部分可表达为与其它蛋白的融合蛋白。

 表达载体通常为含有目的受体基因或其片段的自我复制 DNA 或

RNA 构建物，所述目的受体基因或其片段通常与在合适宿主细胞中被识别的合适遗传控制元件有效连接。所述控制元件能够在合适宿主中实现表达。实现表达所必需的特定类型控制元件取决于所用的最终宿主细胞。一般来说，所述基因控制元件包括原核启动子系统或真核启动子表达控制系统，通常包含转录启动子、控制转录发生的选择操纵子、升高 mRNA 表达水平的转录增强子、编码合适核糖体结合位点的序列和终止转录和翻译的序列。此外，表达载体常常含有使载体独立于所述宿主细胞复制的复制起点。

本发明载体包含编码所述蛋白的 DNA 或者其编码生物活性等同多肽的片段的载体。所述 DNA 可处于病毒启动子控制之下，而且它可编码选择标记。本发明还设想了能够在原核或真核宿主中表达编码所述蛋白的真核 cDNA 的所述表达载体的应用，其中所述载体与所述宿主匹配，而且编码所述受体的真核 cDNA 插入所述载体，使得包含所述载体的宿主生长表达所述 cDNA。通常，设计表达载体在其宿主细胞中稳定复制或者在其宿主细胞中扩增而显著增加每个细胞的目的基因总拷贝数。并不总是需要表达载体在宿主细胞中复制，例如可能使用不含所述宿主细胞识别的复制起点的载体在各种宿主中瞬时表达所述蛋白或其片段。也可使用使所述蛋白的编码部分或其片段重组整合入所述宿主 DNA 的载体。

本文使用的载体包括质粒、病毒、噬菌体、整合型 DNA 片段以及其它能够使 DNA 片段整合入宿主基因组的载体。表达载体是含有实现有效连接基因表达的基因控制元件的特化载体。质粒为最常用形式的载体，但是在功能上等同而且本领域已知或者将为本领域所知的所有其它形式载体也适用本发明。参见例如 Pouwels 等(1985 和增刊) Cloning Vectors: A Laboratory Manual, Elsevier, N.Y., Rodriguez 等(主编, 1988) Vectors: A Survey of Molecular Cloning Vectors and Their Uses, Butterworth, Boston, 它们通过引用结合到本文中。

转化细胞为使用重组 DNA 技术构建的受体载体转化或转染的细

胞(最好是哺乳动物细胞)。转化宿主细胞通常表达目的蛋白或其片段,但是对于克隆、扩增和操作其 DNA 的目的,不需要表达所述目的蛋白。本发明还设想了在营养培养基中培养转化细胞,因此允许在细胞膜累积所述受体。可从培养物回收所述蛋白,或者在某些情况下,从培养基中回收所述蛋白。

对于本发明目的而言,当核酸序列在功能上彼此相关时,它们有效连接。例如,如果前序列或分泌前导序列的 DNA 表达为前蛋白或参与引导所述多肽至细胞膜或参与所述多肽的分泌时,则它与多肽有效连接。如果启动子控制所述多肽的转录,则启动子与编码序列有效连接;如果核糖体结合位点的位置使得可以进行翻译,则它与编码序列有效连接。通常,有效连接是指连续而且符合读框的连接,但是,某些遗传元件如阻抑基因不是连续连接,但是仍然约束操纵基因序列,操纵基因序列再控制表达。

合适宿主细胞包括原核生物细胞、低等真核生物细胞和高等真核生物细胞。原核生物细胞包括革兰氏阴性和阳性生物,例如大肠杆菌和枯草杆菌(*B. subtilis*)。低等真核生物细胞包括酵母,例如酿酒酵母(*S. cerevisiae*)和毕赤酵母属(*Pichia*),以及网柄菌属(*Dictyostelium*)细菌。高等真核生物细胞包括用动物细胞建立的组织培养细胞系,所述动物细胞为非哺乳动物来源,例如昆虫细胞和鸟类细胞,以及哺乳动物来源,例如人类、灵长类和啮齿类。

原核宿主载体系统包括用于许多不同物种的各种载体。本文使用的大肠杆菌及其载体一般包括在其它原核生物细胞中使用的等同载体。用于扩增 DNA 的典型载体为 pBR322 或其许多衍生物。可以用来表达所述受体或其片段的载体包括但不限于包含以下启动子的载体: lac 启动子(pUC 系列); trp 启动子(pBR322-trp); Ipp 启动子(pIN 系列); λ pP 或 pR 启动子(pOTS); 或者杂合型启动子如 ptac (pDR540)。参见 Brosius 等(1988)“应用 λ -、trp-、lac-及 Ipp-衍生启动子的表达载体”,载于 Vectors: A Survey of Molecular Cloning Vectors and Their

Uses, (Rodriguez 和 Denhardt 主编), Buttersworth, Boston, 第 10 章, pp. 205-236, 其内容通过引用结合到本文中。

5 低等真核生物细胞, 例如酵母和网柄菌属, 可用包含 DIRS4 序列的载体转化。对于本发明目的, 最常用低等真核宿主为面包酵母, 即酿酒酵母。一般用其代表低等真核生物细胞, 但是也可用许多其它菌株和种类。酵母载体的典型组成如下: 复制起点(整合型例外)、选择基因、启动子、编码所述受体或其片段的 DNA、以及翻译终止序列、聚腺苷酸序列和转录终止序列。用于酵母的合适表达载体包括组成型启动子, 例如 3-磷酸甘油酸激酶和各种其它糖酵解酶基因
10 启动子, 或者诱导型启动子, 例如醇脱氢酶 2 启动子或金属硫蛋白启动子。合适载体包括以下类型的衍生物: 自主复制低拷贝数载体(例如 YRp 系列), 自主复制高拷贝数载体(例如 YEpl 系列); 整合型载体(例如 YIp 系列), 或者微小染色体(例如 YCp 系列)。

15 高等真核组织培养细胞通常是用于表达功能活性白介素蛋白的优选宿主细胞。原则上, 许多高等真核组织培养细胞系无论是来自无脊椎动物还是脊椎动物, 均可使用, 例如昆虫杆状病毒表达系统。然而, 优选哺乳动物细胞。所述细胞的转化或转染以及繁殖已成为常规方法。有用的细胞系实例包括 HeLa 细胞、中国仓鼠卵巢(CHO)细胞系、幼龄大鼠肾脏(BRK)细胞系、昆虫细胞系、鸟细胞系和猴(COS)
20 细胞系。用于所述细胞系的表达载体通常包括复制原点、启动子、翻译起始位点、RNA 剪接位点(如果使用基因组 DNA)、聚腺苷酸位点和转录终止位点。这些载体还常常含有选择基因或扩增基因。合适表达载体可以是质粒、病毒或反转录病毒, 它们含有例如衍生自腺病毒、SV40、细小病毒、痘苗病毒或巨细胞病毒的启动子。合适
25 表达载体的典型实例包括 pCDNA1; pCD, 参见 Okayama 等(1985) Mol.Cell Biol. 5:1136-1142; pMCIneo PolyA, 参见 Thomas 等(1987)细胞 51:503-512; 杆状病毒载体, 例如 pAC 373 或 pAC 610。

对于分泌蛋白, 读框通常编码由其 N-末端共价连接信号肽的成

熟或分泌产物组成的多肽。所述信号肽在所述成熟或活性多肽分泌之前切除。根据经验法则可非常准确地预测切割位点,例如 von-Heijne (1986) *Nucleic Acids Research* 14:4683-4690 和 Nielsen 等(1997) *Protein Eng.* 10:1-12; 信号肽的确切氨基酸组成对其功能似乎不重要,例如
5 Randall 等(1989) *Science* 243:1156-1159; Kaiser 等(1987) *Science* 235: 312-317。

常常需要在提供特异性或规定糖基化类型的系统中表达上述多肽。在这种情况下,一般糖基化类型为表达系统天然提供的糖基化类型。然而,所述糖基化类型可如下修饰:使所述多肽(例如非糖基
10 化型)暴露于已经引入异源表达系统的合适糖基化蛋白。例如,所述基因可以与一种或多种编码哺乳动物糖基化酶或其它糖基化酶的基因共转化。使用这种方法,某些哺乳动物糖基化类型可用原核细胞或其它细胞获得。

如上所述,蛋白来源可以为表达重组基因的真核宿主或原核宿主。所述来源也可以是细胞系,例如小鼠 Swiss 3T3 成纤维细胞,但是
15 本发明也设想了其它哺乳动物细胞系,优选细胞系来自人类。

既然已知所述序列,可用合成肽的常规方法制备所述灵长类蛋白、其片段或衍生物。包括下列文献介绍的方法:Stewart 和 Young (1984) *Solid Phase Peptide Synthesis*, Pierce Chemical Co., Rockford, IL; Bodanszky 和 Bodanszky (1984) *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, New York; Bodanszky (1984) *The Principles of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, New York; 所有文献均通过引用结合到本
20 文中。例如,可以使用叠氮化物法、酰氯法、酸酐法、混合酐法、活性酯法(例如对硝基苯基酯、N-羧基琥珀酰亚胺酯或氰基甲基酯)、
25 碳二咪唑法、氧化还原法或二环己基碳二亚胺(DCCD)加成法。固相合成以及液相合成均适用于上述方法。可以将相似技术用于部分多肽序列。

按照肽合成常规使用的上述方法适当地制备不同蛋白、片段或

衍生物，通常是利用包括使氨基酸逐个按顺序与末端氨基酸缩合的所谓的逐步法，或者使肽片段与末端氨基酸偶合。在偶合反应中不使用的氨基通常必须进行保护，以便防止在不正确的位置进行偶合。

5 如果使用固相合成，则使 C 末端氨基酸通过其羧基与不溶性载体或支持物结合。不溶性载体没有特别限制，只要它能与反应性羧基结合则可。这样的不溶性载体实例包括卤代甲基树脂(例如氯甲基树脂或溴甲基树脂)、羟基甲基树脂、苯酚树脂、叔烷氧基羰基胍化树脂等。

10 氨基保护的氨基酸按顺序通过其活化羧基与预先形成肽或链的反应氨基缩合结合，从而逐步合成所述肽。合成完整序列后，从不溶性载体分离出所述肽，从而生产出所述肽。这种固相法在 Merrifield 等(1963), J. Am. Chem. Soc. 85:2149-2156 中有全面介绍，其通过引用结合到本文中。

15 制备的蛋白及其片段可通过肽分离方法(例如萃取、沉淀、电泳、各种形式的层析等)从反应混合物中分离纯化。根据所需要的用途，可获得不同程度纯度的本发明蛋白。可应用本文公开的(见下文)蛋白纯化技术或者应用本文在免疫吸收亲和层析法中描述的抗体完成纯化。这种免疫吸收亲和层析如下进行：首先，使所述抗体结合到固体支持物上，然后将所连接的抗体与合适细胞的溶解裂解物、表达
20 所述受体的其它细胞裂解物或因为 DNA 技术而产生所述蛋白的细胞裂解物或上清液接触，参见下文。

一般来说，纯化蛋白的纯度至少约 40%，一般至少约 50%，通常至少约 60%，常见至少约 70%，更常见至少约 80%，优选至少约 90%，更优选至少约 95%，在特别实施方案中，为 97%-99%或更高。
25 纯度通常为重量纯度，但是也可以为摩尔纯度。可适当应用不同测定。

VI. 抗体

可制备针对各种哺乳动物例如灵长类 DIRS4 蛋白及其片段的抗体，所述蛋白及其片段可以为天然原型和其重组形式，差别在于针对所述活性受体的抗体更可能识别仅在天然构象中存在的表位。变性抗原检测例如在蛋白质印迹中也是有用的。也设想了抗独特型抗体，其可用作天然受体或抗体的激动剂或拮抗剂。

可通过用所述片段与免疫原性蛋白的缀合物免疫动物，制备抗所述蛋白预定片段的抗体，包括结合片段和单链型抗体。用分泌目的抗体的细胞制备单克隆抗体。筛选其中结合正常蛋白或缺陷蛋白的抗体，或者筛选激动剂活性或拮抗剂活性的抗体。所述单克隆抗体结合的 KD 通常至少约 1 mM，更常见至少约 300 μ M，常常至少约 100 μ M，更常见至少约 30 μ M，优选至少约 10 μ M，更优选至少约 3 μ M 或更低。

本发明的抗体，包括抗原结合片段，具有重要诊断或治疗价值。它们可为例如结合所述受体并抑制或刺激与配体结合或抑制所述受体引发生物反应(例如作用于其底物)的能力的有效激动剂或拮抗剂。它们也可用作非中和抗体或用作检测或诊断标记，它们可与毒素或放射性核素偶合，以结合生产细胞。此外，上述抗体可与药物或其它治疗药物直接缀合或通过接头间接缀合。

本发明抗体在诊断应用中也是有用的。作为捕获抗体或非中和抗体，它们可结合所述抗原而不抑制例如配体或底物结合。作为中和抗体，它们可用于竞争性结合测定。它们还可用于检测或定量抗原。它们可用作蛋白质印迹分析、或者免疫沉淀或免疫纯化相应蛋白的试剂。

蛋白片段可与其它物质、尤其是多肽结合为用作免疫原的融合多肽或共价结合多肽。哺乳动物细胞因子受体、细胞因子、酶、标记蛋白和各种片段可与各种免疫原融合或共价结合，所述免疫原例如钥孔蠔血蓝蛋白、牛血清白蛋白、破伤风类毒素等。关于制备多

克隆抗血清方法的介绍参见 Microbiology, Hoeber Medical Division, Harper 和 Row 1969; Landsteiner (1962) Specificity of Serological Reactions, Dover Publications, New York; Williams 等(1967) Methods in Immunology and Immunochemistry, 第 1 卷, Academic Press, New York; 5 所述文献均通过引用结合到本文中。典型方法包括用抗原超免疫动物。然后在重复免疫后立即收集动物血液, 分离 γ 球蛋白。

在某些情况下, 需要从各种哺乳动物宿主例如小鼠、啮齿类、灵长类、人类等制备单克隆抗体。制备所述单克隆抗体的方法介绍见例如: Stites 等(主编) Basic and Clinical Immunology (第四版), Lange 10 Medical Publications, Los Altos, CA, 以及其中的参考文献; Harlow 和 Lane (1988) Antibodies: A Laboratory Manual, CSH Press; Goding (1986) Monoclonal Antibodies: Principles and Practice (第二版) Academic Press, New York; 尤其是 Kohler 和 Milstein (1975), Nature 256: 495-497, 它论述了一种制备单克隆抗体的方法。简而言之, 这 15 种方法包括用免疫原注射免疫动物。然后处死动物, 从其脾脏取出细胞, 然后将其与杂交瘤细胞融合。获得能够体外增殖的杂交细胞或“杂交瘤”。之后, 筛选杂交瘤细胞以分离单个克隆, 每种克隆分泌一种抗所述免疫原的抗体。这样, 获得的各种抗体为在免疫原物质上的被识别的特异性位点作用下产生的免疫动物的永生化的单个 20 克隆 B 细胞的产物。

其它合适技术包括使淋巴细胞体外暴露于抗原性多肽或者选择噬菌体或相似载体的抗体文库。参见 Huse 等(1989) “Generation of a Large Combinatorial Library of the Immunoglobulin Repertoire in Phage Lambda,” Science 246:1275-1281; Ward 等(1989) Nature 341:544-546。 25 本发明多肽和抗体可以修饰后使用或者不经修饰即使用, 包括嵌合抗体或人源化抗体。所述多肽和抗体常常通过共价或非共价与提供可检测信号的物质结合而标记。各种各样的标记及结合技术是已知的, 而且在科学及专利文献中有广泛报道。合适标记物包括放射性

核素、酶、底物、辅助因子、抑制剂、荧光部分、化学发光部分、磁粒等。指出所述标记物的应用的专利包括美国专利号 3,817,837、3,850,752、3,939,350、3,996,345、4,277,437、4,275,149 和 4,366,241。此外，可生产重组或嵌合免疫球蛋白，参见 Cabilly，美国专利号 4,816,567；或者应用转基因小鼠制备，参见 Mendez 等(1997) *Nature Genetics* 15:146-156。

本发明抗体还可用于分离所述蛋白或肽的亲亲和层析。制备层析柱，其中所述抗体与固体支持物结合，例如颗粒(例如琼脂糖、Sephadex 等)，使细胞裂解物通过层析柱，洗柱，然后增加温和变性剂浓度，因此释放出纯化蛋白。或者，所述蛋白可用于通过免疫选择纯化抗体。

所述抗体也可用于筛选表达文库中的特定表达产物。通常对用于所述方法的抗体进行标记，标记部分使得通过抗体结合可以容易地检测抗原的存在。

针对蛋白产生的抗体还可用于产生抗独特型抗体。它们用于检测或诊断与所述蛋白表达或表达所述蛋白的细胞有关的各种免疫性疾病。它们还可用作配体的激动剂或拮抗剂，其可能为天然配体的竞争性抑制剂或替代物。

特异性结合针对其(例如所述氨基酸序列组成的免疫原)产生的抗体或特异性与所述抗体产生免疫反应的目标蛋白通常以免疫测定进行测定。免疫测定通常采用针对例如 SEQ ID NO: 2 蛋白产生的多克隆抗血清。选择对其它细胞因子受体家族成员(例如 IFN 受体亚单位，优选来自相同物种)交叉反应性低的抗血清，在用于免疫测定之前通过免疫吸收去除任何这样的交叉反应性。

为了制备用于免疫测定的抗血清，如本文所述分离例如 SEQ ID NO: 2 的蛋白。例如可在哺乳动物细胞系中产生重组蛋白。通常使用标准佐剂例如弗氏佐剂以及标准小鼠免疫接种方案(参见 Harlow 和 Lane，同上)，用选定蛋白免疫合适宿主，例如小鼠近交系(如 Balb/c)。

或者，得自本文公开序列而且与载体蛋白缀合的合成肽可用作免疫原。收集多克隆抗血清，用免疫测定(例如免疫原固定在固体支持物上的固相免疫测定)对免疫原蛋白进行滴定。选择滴度 10^4 或更高的多克隆抗血清，使用竞争性结合免疫测定，例如 Harlow 和 Lane，同上，第 570-573 页介绍的一种方法，测试其对其它细胞因子受体家族成员如图 1 对比的受体的交叉反应性。优选在该测定中使用至少两种细胞因子受体家族成员。这些细胞因子受体家族成员可生产为重组蛋白，使用本文介绍的标准分子生物学及蛋白质化学技术进行分离。

竞争性结合形式的免疫测定可用于测定交叉反应性。例如，SEQ ID NO: 2 蛋白可固定在固体支持物上。加入所述测定中蛋白与抗血清竞争性结合固定抗原。上述蛋白与所述抗血清竞争性结合固定蛋白的能力与选定的其它受体亚单位进行比较。使用标准计算方法计算上述蛋白的交叉反应百分率。选择并合并与以上所列各蛋白的交叉反应性百分率低于 10% 的抗血清。然后用上述蛋白通过免疫吸收从合并抗血清中去除交叉反应抗体。

然后免疫吸收后的合并抗血清用于上述竞争性结合免疫测定，以比较第二种蛋白与所述免疫原蛋白。为了进行这种比较，分别分析广泛浓度的两种蛋白，确定抑制 50% 抗血清与固定蛋白结合需要的各蛋白量。如果第二种蛋白的需要量是选定蛋白或需要蛋白的蛋白量的三分之一以下，则认为第二种蛋白特异性结合针对所述免疫原产生的抗体。

应当理解的是，所述蛋白是同源蛋白家族成员。对于特定基因产物来说，例如 DIRS4，该术语不仅指本文公开的氨基酸序列，而且指为等位基因、非等位基因或种变异体的其它蛋白。还应该理解的是，该术语包括使用常规重组技术如单一位点突变的精细突变引入的非天然突变，或者通过切除编码相应蛋白的 DNA 的很短部分、或取代新的氨基酸、或加入新的氨基酸而引入的非天然突变。所述

细微改变通常基本上保持原分子的免疫特性和/或其生物活性。因此，这些改变包括与指定天然 DIRS4 蛋白特异性免疫反应的蛋白。改变蛋白的生物特性可如下测定：在合适细胞系中表达所述蛋白，然后检测对例如转染淋巴细胞的合适作用。被认为是微小改变的特定蛋白修饰包括相似化学性质氨基酸的保守取代，见以上对整个细胞因子受体家族的论述。通过使一种蛋白与所述细胞因子受体蛋白优化排列对比，以及使用本文介绍的常规免疫测定测定免疫特性，人们可确定本发明的蛋白质组成。

VII. 试剂盒和定量

天然和重组形式的本发明分子特别可用于试剂盒和检测方法。例如，这些方法还可用于筛选结合活性，例如对这些蛋白的配体或受体的结合活性。近年来开发了若干自动检测方法，以便每年可筛选成千上万的化合物。参见例如 BIOMEK 自动工作站，Beckman Instruments, Palo Alto, California, 以及 Fodor 等(1991) Science 251:767-773, 其通过引用结合到本文中。后者介绍了通过在固体支持物上合成的多个规定聚合物的结合测试方法。提供大量纯化活性可溶性细胞因子受体(例如本发明提供的细胞因子受体)可大大促进开发筛选配体或激动剂/拮抗剂同源蛋白的合适方法。或者，生产的大量配体可用于筛选受体。也可获得大量标记以产生特异性试剂。

纯化蛋白如 DIRS4 可直接包被在板上或者提供的其它形式，以用于所述配体或抗体筛选技术。然而，这些蛋白的非中和抗体可用作捕获抗体，以使相应的受体固定在用于例如诊断用途的固相上。

本发明还设想了例如 DIRS4、其片段、肽及其融合产物在用于检测所述蛋白或其配体的存在的各种诊断试剂盒以及方法中的应用。或者，抗所述分子的抗体可加入所述试剂盒和方法中。通常试剂盒具有含肽或基因节段或者识别一种或另一种物质的试剂的区室。如果为肽，识别试剂通常为受体或抗体，如果为基因节段，则

识别试剂通常为杂交探针。所述标记的诊断应用是有用的。

测定样品的例如 DIRS4 浓度的优选试剂盒通常包括对 DIRS4 具有已知结合亲和性的标记化合物如配体或抗体、作为阳性对照的 DIRS4 源(天然或重组 DIRS4)和分离结合标记化合物与游离标记化合物的手段, 例如固定试样中的 DIRS4 的固相体。通常提供包含试剂的区室和说明书。

哺乳动物 claudin 或 schlafen 或肽片段或者受体片段特异性抗体(包括抗原结合片段)可用于诊断用途, 以便检测升高水平的蛋白和/或其片段的存在。诊断检测可以是均相检测(没有游离试剂和抗体抗原复合物的分离步骤)或非均相(具有分离步骤)。存在各种商业测定法, 例如放射免疫测定(RIA)、酶联免疫吸附测定(ELISA)、酶免疫测定(EIA)、酶放大免疫分析技术(EMIT)、底物标记的荧光免疫测定(SLFIA)等。例如, 可以如下使用未标记抗体: 使用标记而且识别所述抗体的第二种抗体, 前一种抗体针对细胞因子受体或其特定片段。这些检测还在文献中有深入的论述。参见例如 Harlow 和 Lane (1988) Antibodies: A Laboratory Manual, CSH., 以及 Coligan (主编, 1991 和定期增刊) Current Protocols In Immunology Greene/Wiley, New York。

抗独特型抗体具有用作细胞因子受体或配体的激动剂或拮抗剂的相似用途。它们在合适条件下可用作治疗药物。

一般来说, 用于诊断测定的试剂以试剂盒供应, 以便优化所述测定的敏感性。对于本发明目的, 根据测定、方法和标记物的性质, 提供标记或未标记抗体、或者提供标记配体。通常结合提供其它添加剂, 例如缓冲剂、稳定剂、信号产生必需的物质如酶的底物等。优选所述试剂盒还包括正确使用和内容物用后处理的说明书。通常, 试剂盒具有各有用试剂的区室, 而且包含正确使用以及试剂处理的说明书。最好, 所述试剂以干燥冻干粉提供, 其中试剂可重新配制为含有合适浓度的水性介质, 从而进行测定。

可以勿须改进直接使用所述诊断测定的上述组分, 或者可以以

多种方式进行改进。例如，可通过共价或非共价连接直接或间接提供检测信号的部分而完成标记。在其中许多测定中，可直接或间接标记受试化合物、细胞因子受体、配体或其抗体。可用于直接标记的标记物包括：放射性标记物如 ^{125}I 、酶(美国专利号 3,645,090)如过氧化物酶和碱性磷酸酶、以及能够监测荧光强度、波长位移或荧光极化变化的荧光标记物(美国专利号 3,940,475)。两个专利均通过引用结合到本文中。间接标记包括一种组分的生物素化，然后结合与一种上述标记物偶合的抗生物素蛋白。

此外，有许多分离结合配体与游离配体、或者分离结合受试化合物与游离受试化合物的方法。细胞因子受体可固定在各种基体，然后洗涤。合适基体包括塑料如 ELISA 板、滤膜和珠。使受体固定在基体上的方法包括但不限于直接粘附到塑料上、应用捕获抗体、化学偶合和生物素抗生物素蛋白。这种方法最后一步包括通过若干方法中的任何一种方法沉淀抗体/抗原复合物，包括应用例如有机溶剂如聚乙二醇或者盐如硫酸铵的方法。其它合适的分离技术包括但不限于 Rattle 等(1984) Clin. Chem. 30(9):1457-1461 介绍的荧光素抗体磁粒方法和美国专利号 4,659,678 介绍的双抗磁粒分离法，它们均通过引用结合到本文中。

连接蛋白或片段与各种标记物的方法在文献中有广泛报道。其中许多技术涉及应用活化羧基通过碳二亚胺或活性酯形成肽键、巯基与活化卤素(如氯乙酰基)反应形成硫醚、或者活化烯烃如马来酰亚胺，以进行连接等。融合蛋白也具有这些用途。

本发明的另一个诊断方面涉及取自所提供序列的寡核苷酸或多核苷酸序列的应用。这些序列可用作检测怀疑患有免疫疾病或其它医学病症的患者的相应基因或转录物水平的探针。制备 RNA 和 DNA 核苷酸序列，对其进行标记，所述的序列的优选大小在文献中有大量介绍和论述。通常寡核苷酸探针具有至少约 14 个核苷酸，常常至少约 18 个核苷酸，多核苷酸探针可多至数千个碱基。可使用各种标

记物，最常用放射性核素，特别是 ^{32}P 。然而，也可使用其它技术，例如生物素修饰的核苷酸引入多核苷酸。然后，生物素用作结合抗生物素蛋白或抗体的位点，所述抗生物素蛋白或抗体可用各种标记物标记，例如放射性核素、荧光、酶等。或者，可使用能够识别特异性双链体(包括 DNA 双链体、RNA 双链体、DNA-RNA 杂合双链体或 DNA-蛋白质双链体)的抗体。然后，再标记所述抗体，进行检测，其中所述双链体结合在表面上，这样当在表面形成双链体时，可检测结合所述双链体的抗体的存在。可以用常规技术对新的反义 RNA 进行探测，例如核酸杂交，加上或减去筛选，重组探测，杂交体释放的翻译(HRT)和杂交体中止的翻译(HART)。还包括扩增技术，例如聚合酶链式反应(PCR)。

还设想了也测试其它标记的定性或定量存在的诊断试剂盒。诊断或预后可能取决于用作标记的多个指标的综合考虑。因此，试剂盒可测试综合标记。见，如 Viallet 等(1989) Progress in Growth Factor Res. 1:89-97。

VIII. 治疗应用

本发明提供具有重要治疗价值的试剂。参见例如 Levitzki (1996) Curr. Opin. Cell Biol. 8:239-244。细胞因子受体(天然或重组)、其片段、突变蛋白受体和抗体以及经鉴定对所述受体或抗体具有结合亲和力的化合物均可用于治疗所述配体受体表达异常的病症。所述异常通常表现为免疫紊乱或其它疾病。另外，本发明在各种与异常表达或异常引发对所述配体的反应有关的疾病或病症方面具有治疗价值。干扰素、IL-10、TNF 和 TGF 的生物学已有充分介绍。相反，TLR 还成为非常令人感兴趣的主体，本发明所述的同源物也具有相似价值下面介绍重要医学疾病与 claudin 和 schlafen 的联系。

可以纯化重组蛋白、突变蛋白、其激动剂或拮抗剂抗体、或抗体，然后给予患者。这些药物可与其它活性成分联合治疗应用，例

如利用常规药学上可接受的载体或稀释剂以及生理学上没有副作用的稳定剂和赋形剂。这些组合物可以无菌(例如过滤),制成剂型,例如剂量小瓶中冻干剂,或者以稳定水性制剂保藏。本发明还设想了抗体或其非补体结合性的结合片段的应用。

- 5 利用受体或其片段筛选配体,以鉴定对所述受体具有结合亲和性的分子。然后利用生物学测定确定推定配体能否提供可阻断固有刺激活性的竞争性结合。受体片段可用作阻滞剂或拮抗剂,因为它阻断配体的活性。同样,具有固有刺激活性的化合物可激活所述受体,因此为激动剂,因为它刺激配体活性,例如诱导信号转导。本
- 10 发明还设想了细胞因子受体抗体用作拮抗剂的治疗用途。

相反,可进行受体对配体的受体筛选。然而,也可用生物学测定筛选配体的功能,因为配体的可溶特性,它通常很简便。

- 有效治疗必需的药物量取决于许多不同因素,包括给药方法、目标部位、药物的生理周期、药理作用时间、患者的生理状态和给予的其它药物。因此,应该逐渐增加治疗剂量以达到最佳安全性和
- 15 疗效。通常体外使用剂量对于原位给予所述药物所用的量提供有用的指导。对特定疾病的有效治疗剂量的动物试验可进一步对人类剂量提供预测性提示。在例如以下文献中介绍了对各种因素的考虑:
- 20 Gilman 等(主编, 1990) Goodman and Gilman's: The Pharmacological Bases of Therapeutics, 第八版, Pergamon Press; Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 17 版(1990), Mack Publishing Co., Easton, Penn.; 各文献均通过引用结合到本文中。其中以及下文讨论了给药方法,例如口服、静脉内、腹膜内或肌肉内给药、透皮扩散等。药
- 25 学上可接受的载体包括水、盐水、缓冲剂和例如 Merck Index, Merck & Co., Rahway, New Jersey 中介绍的其它化合物。因此,预期采用合适载体时,剂量范围为低于 1 mM 浓度,通常低于约 10 μ M 浓度,常常低于约 100 nM,优选低于约 10 pM(皮摩尔),最优选低于约 1 fM(费摩尔)。缓释制剂或缓释装置常常用来连续给药。

细胞因子、受体、其片段、及抗体或其片段、拮抗剂、以及激动剂可直接给予要治疗的宿主，或者根据所述化合物的大小，可能需要在其给药前将其与载体蛋白如卵清蛋白或血清白蛋白缀合。治疗制剂可以许多常规剂型给药。尽管所述活性成分可以单独给药，
5 但是优选制成药用制剂。制剂包含至少一种以上定义的活性成分和其一种或多种可接受的载体。每种载体必须在与所述其它成分匹配和对患者无害的意义上在药学和生理学上可接受。制剂包括适合口服、直肠、鼻或胃肠外(包括皮下、肌肉内、静脉内和皮内)给药的制剂。制剂可以常规以单位剂型提供，而且可用药理学领域周知的方法
10 制备。参见例如 Gilman 等(主编，1990) Goodman and Gilman's: The Pharmacological Bases of Therapeutics, 第 8 版, Pergamon Press; Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 17 版(1990), Mack Publishing Co., Easton, Penn.; Avis 等(主编，1993) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications Dekker, NY; Lieberman 等(主编，1990)
15 Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Dekker, NY; Lieberman 等(主编，1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems Dekker, NY。本发明疗法可与其它治疗药物例如其它细胞因子受体家族成员的激动剂或拮抗剂联合应用或结合使用。

20 IX. 筛选

可用 DIRS4、TLR-L 受体或其片段进行药物筛选，以鉴定对所述受体亚单位具有结合亲和力的化合物，包括分离结合组分。参见例如 Emory 和 Schlegel (1996) Cost-Effective Strategies for Automated and Accelerated High-Throughput Screening IBC, Inc., Southborough,
25 MA。然后，可应用后续生物学测定确定所述化合物是否具有特有刺激活性，因此它为阻滞剂或拮抗剂，因为它阻断配体的活性。同样，具有特有刺激活性的化合物可激活所述受体，因此为激动剂，因为它刺激细胞因子配体活性。本发明还设想了抗所述受体的抗体用作

细胞因子激动剂或拮抗剂的治疗应用。

相反，对于配体而言，可以筛选受体。可对孤儿受体亚单位进行筛选或测试已知或新的成对已知受体亚单位。

5 一种药物筛选方法利用表达 DIRS4 或 TLR-L 受体的重组 DNA 分子稳定转化的真核宿主细胞或原核宿主细胞。分离表达独立于其它功能受体的受体或者与其它特异性亚单位联合表达受体的细胞。可将活的或固定的所述细胞用于标准配体/受体结合测定。另见 Parce 等(1989) *Science* 246:243-247; Owicki 等(1990) *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 87:4007-4011, 所述文献介绍了检测细胞反应的敏感方法。竞争性测定特别有用，其中使细胞(推定配体来源)与对所述配体具有已知结合亲和性的标记受体或抗体接触温育，例如 ^{125}I -抗体，然后测定试样对结合组合物的结合亲和性。之后分离结合与游离标记结合组合物，以评价配体结合程度。结合的受试化合物量与标记受体对已知来源的结合量成反比。众多技术中任何一种可用来分离结合与游离配体以评价配体结合程度。该分离步骤通常包括的程序例如为：粘附至滤膜上然后洗涤，粘附至塑料上然后洗涤，或离心细胞膜。活细胞也可用来筛选药物对细胞因子介导功能的影响，例如第二信使水平即钙离子、细胞增殖、磷酸肌醇总体变化等。某些检测方法可以消除分离步骤，例如近接敏感检测系统。钙敏感染料可用于用荧光计或荧光细胞分选装置检测钙离子水平。

X. 配体

本发明对 DIRS4 和 TLR-L 受体的描述提供了鉴定配体的方法，如上所述。所述配体可以合理的高亲合力特异性结合相应受体。可制备各种允许标记所述受体以检测其配体的构建物。例如，直接标记的细胞因子受体，将其与第二标记(例如 FLAG 或其它表位标记等)融合，这样可检测受体。这可为组织学性，它为生化纯化的亲合方法，或者用表达克隆方法标记或选择。双杂交选择系统也可能适用

用有效细胞因子受体序列制备合适构建物。参见例如 Fields 和 Song (1989) Nature 340: 245-246。

一般来说，对细胞因子受体的描述也同样适用涉及 DIRS4 或 TLR-L 试剂和组合物的各个具体实施方案。相反，可溶性配体例如 TNF 和 TGF 的特征在于生物学活性。

参考以下实施例可深入理解本发明的广泛范围，而下列实施例不是用来将本发明限制于具体实施方案。

实施例

I. 通用方法

部分标准方法在例如以下文献中有介绍或涉及: Maniatis 等(1982) Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor Press; Sambrook 等(1989) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, (第 2 版), 第 1-3 卷, CSH Press, NY; Ausubel 等, Biology, Greene Publishing Associates, Brooklyn, NY; 或者 Ausubel 等 (1987 和增刊) Current Protocols in Molecular Biology, Greene/Wiley, New York。蛋白纯化方法包括例如硫酸铵沉淀、柱层析、电泳、离心、结晶等方法。参见例如 Ausubel 等(1987 和定期出版的增刊); Coligan 等(主编, 1996)和定期出版的增刊, Current Protocols In Protein Science Greene/Wiley, New York; Deutscher (1990) "Guide to Protein Purification", Methods in Enzymology, 第 182 卷, 以及该系列的其它卷号; 以及生产商关于蛋白纯化产物的应用的文献, 例如 Pharmacia, Piscataway, N.J., 或 Bio-Rad, Richmond, CA。与重组技术联合应用使得可融合至合适节段, 例如可通过蛋白酶可去除序列融合的 FLAG 序列或等同物。参见例如 Hochuli (1989) Chemische Industrie 12:69-70; Hochuli (1990) "Purification of Recombinant Proteins with Metal Chelate Absorbent", 载于: Setlow(主编) Genetic Engineering, Principle and Methods 12:87-98, Plenum Press, N.Y.; Crowe 等(1992) QIAexpress: The High Level Expression & Protein Purification System QUIAGEN, Inc.,

Chatsworth, CA.

例如使用有效计算机软件程序进行计算机序列分析, 包括 GCG(U. Wisconsin)和 GenBank 来源的程序。公共序列数据库也可使用, 例如 GenBank 等数据库。

- 5 适用于 IL-10 或 IL-12 受体的许多方法可用于 DIRS4 或其它受体亚单位, 例如 USSN 08/110, 683(IL-10 受体)所述, 其通过引用结合到本文中。

II. 计算机分析

- 10 例如使用 BLAST 服务器从基因组序列数据库鉴定人序列 (Altschul 等 (1994) Nature Genet. 6: 119-129)。标准分析程序可用于评价结构例如 PHD (Rost and Sander (1994) Proteins 19: 55-72)和 DSC (King 和 Sternberg (1996) Protein Sci. 5: 2298-2310)。标准比较软件包括例如 Altschul 等(1990) J. Mol. Biol. 215: 403-10; Waterman (1995)
- 15 Introduction to Computational Biology : Maps, Sequences, and Genomes Chapman & Hall; Lander 和 Waterman (主编, 1995) Calculating the Secrets of Life: Applications of the Mathematical Sciences in Molecular Biology National Academy Press; Speed 和 Waterman (主编, 1996) Genetic Mapping and DNA Sequencing (Ima Volumes in Mathematics
- 20 and Its Applications, Vol 81) Springer Verlag。

III. 克隆全长 cDNA; 染色体定位

- 得自所述序列的 PCR 引物用来探测人 cDNA 文库。例如通过_{gt10}噬菌体的 DNA 杂交筛选克隆灵长类、啮齿类或其它物种 DIRS4 的全
- 25 长 cDNA。使用 T. aquaticus Taqplus DNA 聚合酶(Stratagene)在合适条件下进行 PCR 反应。

制备染色体分散样品。对用培养 72 小时的植物凝集素刺激的人淋巴细胞获得的染色体制品进行原位杂交。在培养的最后 7 小时加入 5-溴脱氧尿苷(60 _{g/ml} 培养基), 保证杂交后染色体形成良好的带。

将引物协助下扩增的 PCR 片段克隆入合适载体。用 ^3H 通过缺口翻译标记载体。如 Mattei 等(1985) Hum. Genet. 69:327-331 所述, 以 200 ng/ml 终浓度的杂交溶液使放射性标记的探针与分开的中期染色体杂交。

5 用核示踪乳液(KODAK NTB₂)包被后, 使载玻片曝光。为了避免形成带过程中的任何银颗粒滑动, 首先用缓冲的姬姆沙溶液将分开的中期染色体染色, 并照相。然后通过荧光染料-光解-姬姆沙(FPG)方法形成 R 带, 再照相, 然后分析。或者, 可在数据库中检索已作图的序列标记。

10 相似的合适方法用于其它物种。

IV. mRNA 定位

包含约 2 μg poly(A)⁺ RNA/道的人多个组织(Cat# 1, 2)和癌细胞系印迹(Cat# 7757-1)购自 Clontech (Palo Alto, CA)。例如使用 Amersham Rediprime 随机引物标记试剂盒(RPN1633)用 $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ dATP 放射性标记
15 探针。于 65°C 在 0.5 M Na₂HPO₄, 7% SDS, 0.5 M EDTA (pH 8.0)中进行预杂交和杂交。进行严格洗涤, 例如开始时于 65°C 在 2 x SSC, 0.1% SDS 中洗涤 40 分钟(2 次), 然后在 0.1 x SSC, 0.1% SDS 中洗涤 20 分钟。之后将膜于-70°C 对 X 光胶片(Kodak)在存在增感屏下曝光。用
20 选定的合适人 DIRS4 克隆通过 cDNA 文库的 DNA 印迹进行更详细的研究, 以检测其在造血细胞或其它细胞亚群中的表达。

或者, 例如从所述表中选择 2 个合适引物。对根据存在产生 cDNA 的信息选择的合适 mRNA 样品(例如表达所述基因的样品)进行 RT-PCR。

25 通过 PCR 信号预选择的合适组织的 cDNA 文库的杂交分离全长克隆。可进行 RNA 印迹。

利用合适技术如 PCR、免疫测定、杂交等分析编码每个基因的基因信息。组织和器官 cDNA 制品可得自例如 Clontech, Mountain View,

CA。如上所述，鉴定天然表达的来源是有用的。而鉴定功能受体亚单位对可预测什么细胞表达对各细胞因子配体产生生理反应的组合受体亚单位。

5 对于小鼠分布，例如可进行 DNA 印迹分析：用合适限制酶消化第一次扩增的 cDNA 文库的 DNA (5 μ g)，释放插入片段，在 1%琼脂糖凝胶上电泳，然后转移到尼龙膜上(Schleicher 和 Schuell, Keene, NH)。

小鼠 mRNA 分离样品包括：静止的小鼠成纤维 L 细胞系(C200); Braf:ER(雌激素受体的 Braf 融合物)转染细胞，对照(C201); T 细胞，
10 TH1 型极化(脾细胞的 Mel14 亮、CD4+细胞，用 IFN- γ 和抗 IL-4 极化 7 天; T200); T 细胞，TH2 型极化(脾细胞的 Mel14 亮、CD4+细胞，用 IL-4 和抗 IFN- γ 极化 7 天; T201); T 细胞，高度 TH1 型极化(参见 Openshaw 等(1995) J. Exp. Med. 182:1357-1367; 用抗 CD3 活化 2、6、16 小时，合并物; T202); T 细胞，高度 TH2 型极化(参见 Openshaw
15 等(1995) J. Exp. Med. 182:1357-1367; 用抗 CD3 活化 2、6、16 小时，合并物; T203); CD44-CD25+ pre T 细胞，从胸腺分选出(T204); TH1 T 细胞克隆 D1.1，最后一次抗原刺激后静息 3 周(T205); TH1 T 细胞克隆 D1.1, 10 μ g/ml ConA 刺激 15 小时(T206); TH2 T 细胞克隆 CDC35, 最后一次抗原刺激后静息 3 周(T207); TH2 T 细胞克隆 CDC35, 10
20 μ g/ml ConA 刺激 15 小时(T208); 脾的 Mel14+原初 T 细胞, 静息(T209); Mel14+ T 细胞，用 IFN- γ /IL-12/抗 IL-4 极化为 Th1 6、12、24 小时，合并物(T210); Mel14+ T 细胞，用 IL-4/抗 IFN- γ 极化为 Th2 6、13、24 小时，合并物(T211); 未刺激的成熟 B 细胞白血病细胞系 A20 (B200); 未刺激的 B 细胞系 CH12 (B201); 未刺激的脾大 B 细胞(B202); 整个
25 脾的 B 细胞，LPS 活化(B203); 甲泛影酰胺富集的脾树突细胞，静息(D200); 骨髓树突细胞，静息(D201); 用 LPS 活化 4 小时的单核细胞系 RAW 264.7(M200); 用 GM 和 M-CSF 衍生的骨髓巨噬细胞 (M201); 巨噬细胞系 J774, 静息(M202); 巨噬细胞系 J774 + LPS + 抗

IL-10, 0.5、1、3、6、12 小时, 合并物(M203); 巨噬细胞系 J774 + LPS + IL-10, 0.5、1、3、5、12 小时, 合并物(M204); 气雾剂刺激的小鼠肺组织, Th2 型激发, 气雾剂 OVA 刺激 7、14、23 小时, 合并物(参见 Garlisi 等(1995) *Clinical Immunology and Immunopathology* 75:75-83, X206); 日圆线虫感染的肺组织(参见 Coffman 等(1989) *Science* 245:308-310; X200); 完整成年肺, 正常(O200); 完整肺, rag-1 (参见 Schwarz 等(1993) *Immunodeficiency* 4:249-252; O205); IL-10 K.O.脾(参见 Kuhn 等(1991) *细胞* 75:263-274; X201); 完整成年脾, 正常(O201); 完整脾, rag-1 (O207); IL-10 K.O.集合淋巴结(O202); 完整集合淋巴结, 正常(O210); IL-10 K.O.肠系膜淋巴结(X203); 完整肠系膜淋巴结, 正常(O211); IL-10 K.O.结肠(X203); 完整结肠, 正常(O212); NOD 小鼠胰腺(参见 Makino 等(1980) *Jikken Dobutsu* 29:1-13; X205); 完整胸腺, rag-1 (O208); 完整肾脏, rag-1 (O209); 完整心脏, rag-1 (O202); 完整大脑, rag-1 (O203); 完整睾丸, rag-1 (O204); 完整肝脏, rag-1 (O206); 大鼠正常关节组织(O300); 大鼠关节炎性关节组织(X300)。

人 mRNA 分离样品包括: 外周血单核细胞(单核细胞、T 细胞、NK 细胞、粒细胞、B 细胞), 静息(T100); 外周血单核细胞, 用抗 CD3 活化 2、6、12 小时, 合并物(T101); T 细胞, TH0 克隆 Mot 72, 静息(T102); T 细胞, TH0 克隆 Mot 72, 用抗 CD28 和抗 CD3 活化 3、6、12 小时, 合并物(T103); T 细胞, TH0 克隆 Mot 72, 用特异性肽无变应性处理 2、7、12 小时, 合并物(T104); T 细胞, TH1 克隆 HY06, 静息(T107); T 细胞, TH1 克隆 HY06, 用抗 CD28 和抗 CD3 活化 3、6、12 小时, 合并物(T108); T 细胞, TH1 克隆 HY06, 用特异性肽无变应性处理 2、6、12 小时, 合并物(T109); T 细胞, TH2 克隆 HY935, 静息(T110); T 细胞, TH2 克隆 HY935, 用抗 CD28 和抗 CD3 活化 2、7、12 小时, 合并物(T111); T 细胞 CD4+CD45RO-; 用抗 CD28、IL-4 和抗 IFN γ 极化 27 天的 T 细胞, TH2 型极化, 用抗 CD3 和抗 CD28 活化 4 小时(T116); T 细胞肿瘤系 Jurkat 和 Hut78, 静息(T117); T

细胞克隆，合并物的 AD130.2、Tc783.12、Tc783.13、Tc783.58、Tc782.69，静息(T118)；T 细胞随机 $\gamma\delta$ T 细胞克隆，静息(T119)；脾细胞，静息(B100)；脾细胞，用抗 CD40 和 IL-4 活化(B101)；B 细胞 EBV 系，合并的 WT49、RSB、JY、CVIR、721.221、RM3、HSY，静息(B102)；B 细胞系 JY，用 PMA 和离子霉素活化 1、6 小时，合并物(B103)；合并的 NK20 克隆，静息(K100)；合并的 NK20 克隆，用 PMA 和离子霉素活化 6 小时(K101)；NKL 克隆，得自 LGL 白血病患者的外周血，IL-2 处理(K106)；NK 细胞毒性克隆 640-A30-1，静息(K107)；造血前体细胞系 TF1，用 PMA 和离子霉素活化 1、6 小时，合并物(C100)；U937 前单核细胞系，静息(M100)；U937 前单核细胞系，用 PMA 和离子霉素活化 1、6 小时，合并物(M101)；淘洗的单核细胞，用 LPS、IFN γ 、抗 IL-10 活化 1、2、6、12、24 小时，合并物(M102)；淘洗的单核细胞，用 LPS、IFN γ 、IL-10 活化 1、2、6、12、24 小时，合并物(M103)；淘洗的单核细胞，用 LPS、IFN γ 、抗 IL-10 活化 4、16 小时，合并物(M106)；淘洗的单核细胞，用 LPS、IFN γ 、IL-10 活化 4、16 小时，合并物(M107)；淘洗的单核细胞，用 LPS 活化 1 小时(M108)；淘洗的单核细胞，LPS 活化 6 小时(M109)；DC 70% CD1a⁺，得自 CD34⁺ GM-CSF、TNF α 12 天，静息(D101)；DC 70% CD1a⁺，得自 CD34⁺GM-CSF、TNF α 12 天，用 PMA 和离子霉素活化 1 小时(D102)；DC 70% CD1a⁺，得自 CD34⁺GM-CSF、TNF α 12 天，用 PMA 和离子霉素活化 6 小时(D103)；DC 95% CD1a⁺，得自 CD34⁺GM-CSF、TNF α 12 天，FACS 分选，用 PMA 和离子霉素活化 1、6 小时，合并物(D104)；DC 95% CD14⁺，没有 CD34⁺GM-CSF、TNF α 12 天，FACS 分选，用 PMA 和离子霉素活化 1、6 小时，合并物(D105)；DC CD1a⁺CD86⁺，得自 CD34⁺GM-CSF、TNF α 12 天，FACS 分选，用 PMA 和离子霉素活化 1、6 小时，合并物(D106)；DC，得自单核细胞 GM-CSF、IL-4 5 天，静息(D107)；DC，得自单核细胞 GM-CSF、IL-4 5 天，静息(D108)；DC，得自单核细胞 GM-CSF、IL-4

5 天, 用 LPS 活化 4、16 小时, 合并物(D109); DC, 得自单核细胞 GM-CSF、IL-4 5 天, 用 $\text{TNF}\alpha$ 、单核细胞上清液(supe)活化 4、16 小时, 合并物(D110); 平滑肌瘤 L11 良性肿瘤(X101); 正常子宫肌层 M5(O115); 恶性平滑肌瘤 GS1 (X103); 肺成纤维细胞肉瘤系 MRC5, 5 用 PMA 和离子霉素活化 1、6 小时, 合并物(C101); 肾上皮癌细胞系 CHA, 用 PMA 和离子霉素活化 1、6 小时, 合并物(C102); 雄性 28 周胚胎肾(O100); 雄性 20 周胚胎肺(O101); 雄性 28 周胚胎肝脏 (O102); 雄性 28 周胚胎心脏 (O103); 雄性 28 周胚胎大脑 (O104); 雄性 28 周胚胎膀胱 (O106); 雄性 28 周胚胎小肠(O107); 雄性 28 周 10 胚胎脂肪组织(O108); 雌性 25 周胚胎卵巢(O109); 雌性 25 周胚胎子宫(O110); 雄性 28 周胚胎睾丸(O111); 雄性 28 周胚胎脾(O112); 成熟 28 周胎盘(O113); 12 岁龄发炎的扁桃体(X100)。

DIRS4 的 DNA 印迹分析提示, 若干 cDNA 文库表达, 包括静息 MOT72 (Th0 克隆); 静息、活化的抗肽 HY06 (Hh1 克隆); 活化 T 细胞 CD4+, Th2 极化; 静息合并 T 细胞克隆; 静息和活化脾细胞; 静 15 息 EBV B 细胞; 活化 JY (B 细胞系); 细胞毒性 NK 细胞; TF1 细胞; 静息和活化 U937 细胞; 用抗 IL-10 处理的单核细胞; 单核细胞(抗 IL-10 和 IL-10 刺激)活化单核细胞; 树突细胞(活化和静息); MRC5 (肺成纤维细胞肉瘤细胞系); CHA (肾脏上皮癌细胞系); 正常和哮喘猴肺; 20 正常和吸烟者肺; 正常结肠; 胎儿肺; 肝脏; 膀胱; 小肠。存在 2 种大小转录物, 约 500 bp 和约 1.8 kb 带, 提示两种不同转录物, 可能为可溶性和跨膜型转录物。

PCR 显示, 灵长类例如人类 $\text{TNF}\alpha$ 变应性肺和正常肺中高度表达; 在成熟胎盘、胎儿脾脏和正常皮肤表达非常低。在肠道样品和 25 胎儿器官中基本上没有表达。在静息 HY06 细胞和 TF-1 中检测到高表达; 活化 HY06 细胞和 JY 细胞中表达低, 在所测试的其它人样品中, 例如大多数以下所列细胞中, 没有明显表达。表 1 显示人 $\text{TNF}\alpha$ 的额外 TaqMan 表达数据。

表 1:

文库	Ct_基因	文库	Ct_基因
PBMC, 静息	44.64 mono + 抗 IL-10		22.47
PBMC, 活化	40.48 mono + IL-10		21.04
Mot 72, 静息	26.29 M 1		40.52
Mot 72, 活化	24.51 M6		21.75
Mot 72 抗肽	20.72 70% DC, 静息		26.27
HY06, 静息	15.86 D 1		37.94
HY06, 活化	18.3 D6		25.05
HY06 抗肽	24.27 CD1a+ 95%		26.87
HY935, 静息	25.97 CD14+ 95%		35.17
HY935, 活化	25.03 CD1a+ CD86+		27.48
B21, 静息	26.3 DC/GM/IL-4		32.33
B21, 活化	24.53 DC LPS		27.81
Tcyδ	45 DC 混合物		27.32
Jurkat, 静息 pSPORT	45 胎儿肾脏		26.41
Jurkat, 活化 pSPORT	28.09 胎儿肺		31.16
脾细胞, 静息	23.51 胎儿肝脏		26.28
脾细胞, 活化	26.19 胎儿心脏		34.28
Bc	23.88 胎儿脑		25.02
JY	19.29 胎儿小肠		37.89
NK 合并物	38.21 胎儿脂肪组织		26.41
NK 合并物, 活化	37.54 胎儿卵巢		37.49
NKA6 pSPORT	34.39 胎儿子宫		26.03
NKL/IL-2	25.71 胎儿睾丸		36.65
NK, 细胞毒性	23.28 胎儿脾脏		23.2
NK, 非细胞毒性	26.35 成熟胎盘		24.06
U937/CD004, 静息	28.18 炎性扁桃体		26.21
U937, 活化	26.21 TF 1		23.48
C-	27 MRC5		33.99
C+	23.13 CHA		28.27
肥大细胞 pME	28.65 Taq_control_genomic_2		50

TC1080 CD28_pMET7	38.1 Crohn 氏结肠 403242A	28.32
RV-C30 TR1 pMET7	24.97 肺 080698-2	27.42
DC, 静息, 单衍化	28.12 18 hr. Ascaris 肺	28.06
DC CD40L, 活化, 单衍化	27.07 hi 剂量 IL-4 肺	34.01
DC, 静息, CD34-衍化	28.9 正常结肠 22 号	44.6
DC TNF/TGFb act CD34-der.	36.74 非溃疡性结肠炎结肠 26 号	38.12
变应性肺 19 号	20.21 正常甲状腺	28.14
卡氏肺囊虫肺 20 号	36.33 Hashimoto 氏甲状腺炎	36.88
RA 滑膜合并物	28 正常皮肤	24.12
牛皮癣皮肤	32.37 Crohn 氏结肠 4003197A	30.31
正常肺	35.68 肺 121897-1	36.25
4 hr. Ascaris 肺	31.45 Crohn 氏结肠 9609C144	27.49
24 hr. Ascaris 肺	26.34 A549, 未刺激	28.03
正常肺合并物	22.21 A549, 活化	24.1
Taq_control_genomic_1	50 Taq_control_water	50

啮齿类(例如小鼠)TNF α 在以下细胞中高水平表达: 5 个月 ApoE KO 小鼠主动脉; C57B6 3 周极化 Th1 细胞; C57B6 3 周极化 Th2 细胞。在以下细胞表达较低: Balb/c 3 周极化 Th2 细胞、LPS 处理脾和不同其它 Th2 极化细胞。组织 PCR 显示, 在以下组织中高水平表达: 5 TNK KO 脾、NZB/W 脾、NZB/W 肾脏、NZB/W 脾、GF 耳/皮肤、rag-1 睾丸、w.t. C57B6 脾、w.t. C57B6 胰腺、2 mo.肺。在以下组织中低水平表达: 流感肺、rag-1 肺、rag-1 脾、脊髓样品、肺样品、胃和淋巴结。表 2 显示小鼠 TNF α 的额外 TaqMan 表达数据。

表 2:

文库	Ct_基因	文库	Ct_基因
L 细胞	26 rag-1 脑		24. 47
TH1 7 天	26. 63 rag-1 睾丸		38. 4
TH2 7 天	24.56 rag-1 肺		22. 81
TH1 3 周 Balb/C	39.09rag-1 肝脏		36. 69
TH2 3 周 Balb/C	24.48rag-1 脾		24. 23
preT	36. 92 rag-1 胸腺		23. 91
Dl. 1, 静息	32. 74 rag-1 肾脏		22. 32
D1.1 con A 刺激	37.76 w. t. 集合淋巴结		25. 48
CDC35, 静息	30.8 w. t.肠系膜淋巴结		25. 59
CDC35 con A 刺激	41.92 w. t.结肠		28. 7
Mel 14+ 原初 T	28.16 Braf:ER (-) oligo dT		38. 53
Mel14+ TH1	29. 2 TH1 3 周 C57 Bl/6		23. 12
Mel 14+ TH2	25. 02TH2 3 周 C57B1/6		22. 54
A20	37. 61 TH1 3 周 Balb/C fresh		28. 02
CH12	25. 29 TH2 3 周 Balb/C fresh		37. 73
Ig. B 细胞	30. 34 b. m. DC (YJL), 静息		27. 99
LPS 脾	24. 04 b. m. DC (YJL) aCD40 刺激		40.47
巨噬细胞	28. 6 b. m. mf + LPS + aIL-10R		29. 74
J774, 静息	39. 73 b. m. mf + LPS + IL-10		27. 67
J774 +LPS +抗-IL-10	36.51 腹膜 mf		37. 02
J774 +LPS + IL-10	40. 53 MC-9/MCP-12 pMET7		39. 68
Nippo-感染肺	25.87EC		40. 13
IL-10 K. O.脾	24.18EC + TNFa		40. 54
IL-10 K. O.结肠	36. 97 bEnd3 + TNFa		41. 26
哮喘肺	26. 61 bEnd3 + TNFa + IL-10		38. 35
w. t.肺	24.06 ApoE 主动脉 5 个月		21. 03
w. t.脾	28. 87 ApoE 主动脉 12 个月		34. 28
rag-1 心脏	26. 48 NZ B/W 肾脏		21. 02
Nippo IL-4 K. O.肺	28.59 NZ B/W 脾		21.2
Nippo 抗 IL-5 肺	25.73 tolerized & 刺激肺		27.17

流感肺	23.93 曲霉肺	23.32
b 普通肺 2 月	24.53 Taq_control_water	50
IL-10 K. O. 胃	29.87 Taq_control_genomic_1	50
IL-10 K. O. MLN aIL-12	26.58 Taq_control_genomic_2	50
IL-10 K. O. MLN +IL-10	25.89 w. t. dl7 脊髓 EAE 模型	22.87
Rag-2Hh-结肠	29.2TNF K. O. dl7 脊髓 EAE 模型	22.84
Rag-2 Hh+结肠	27.1 TNF K. O. 脊髓	23.27
IL-7 K. O./Rag-2 Hh-结肠	40 TNF K. O. 脾	20.78
IL-7 K. O./Rag-2 Hh+结肠	40 G. F. 耳(皮肤)	20.7
转移模型 IBD	28.1 w. t. 脊髓	22.74
w. t. C57 Bl/6 主动脉	39.38 w. t. C57 Bl/6 脾	22.15
w. t. 胸腺	27.05 w. t. C57 Bl/6 胰腺	24.75
w. t. 胃	26.49MM2/MM3 活化 pME	37.67
MM2/MM3 静息 pME	37.62	

5 灵长类(例如人类)TNF γ 在胎儿脂肪组织和胎儿卵巢中表达。在胎儿脑、Hashimoto 氏甲状腺炎、RA 滑膜合并物、成熟胎盘和胎儿子宫中低水平表达。在胎儿肾脏、正常甲状腺中低水平表达, 在节段性回肠炎结肠、牛皮癣皮肤和胎儿肺中可检测到表达。在其它评价器官(包括各种 *Ascaris* 刺激肺样品)中基本上检测不到表达。在细胞文库中, 在 TF-1 细胞中表达, 在 CHA 细胞中表达非常低, 在所测试的其它细胞系中没有显著表达。表 3 显示人 TNF γ 的额外 TaqMan 表达数据。

表 3:

文库	Ct_基因	文库	Ct_基因
PBMC, 静息	45 mono + IL-10		42.96
PBMC, 活化	44.16 M1		41.25
Mot 72, 静息	42.47 M6		45
Mot 72, 活化	28.59 70% DC, 静息		40.37
Mot 72 抗肽	42.47 D1		28.94
HY06, 静息	43.19 D6		28.38
HY06, 活化	41.48 CD1a + 95%		25.63
HY06 抗肽	43.28 CD14 + 95%		28.36
HY935, 静息	45 CD1a + CD86+		28.67
HY935, 活化	43.62 DC/GM/IL-4		45
B21, 静息	41.73 DC LPS		38.8
B21, 活化	44.35 DC 混合物		26.53
Tcyδ	43.21 胎儿肾脏		27.98
Jurkat, 静息 pSPORT	23.44 胎儿肺		30.57
Jurkat, 活化 pSPORT	25.19 胎儿肝脏		43.92
脾细胞, 静息	38.72 胎儿心脏		40.84
脾细胞, 活化	44.09 胎儿脑		26.02
Bc	44.83 胎儿小肠		40.05
JY	43.05 胎儿脂肪组织		23.63
NK 合并物	39.09 胎儿卵巢		25.85
NK 合并物, 活化	44.32 胎儿子宫		27.57
NKA6 pSPORT	42.8 胎儿睾丸		45
NKL/IL-2	45 胎儿脾		39.08
NK, 细胞毒性	44.79 成熟胎盘		28.05
NK, 非细胞毒性	45 炎症扁桃体		45
U937/CD004, 静息	24.17 TF1		22.09
U937, 活化	24.41 MRC5		26.18
C-	40.38 CHA		19.22
C+	41.17 肥大细胞 pME		43.93
单核细胞+抗-IL-10	45 TC1080 CD28- pMET7		41.62

DC, 静息, 单衍化	45 RV-C30 TR1 pMET7	42.76
DC CD40L, 活化, 单衍化	45 4 hr. Ascaris 肺	45
DC, 静息, CD34 衍化	45 24 hr. Ascaris 肺	45
DC, TNF/TGFb act CD34-der.	39.71 正常肺合并物	45
变应性肺 19 号	43.22 正常皮肤	42.69
卡氏肺囊虫肺 20 号	43.81 Crohn 氏结肠 4003197A	29.82
正常结肠 22 号	43.66 肺 121897-1	45
溃疡性结肠炎结肠 26 号	45 Crohn 氏结肠 9609C144	41.86
正常甲状腺	27.71 A549, 未刺激	27.09
Hashimoto 氏甲状腺炎	27.4 A549, 活化	29.01
RA 滑膜合并物	28 Taq_control_water	50
牛皮癣皮肤	31.49 Taq_control_genomic_1	50
正常肺	45 Taq_control_genomic_2	50
Crohn 氏结肠 403242A	33.18 18 hr. Ascari 氏肺	44.16
肺 080698-2	30.01 hi 剂量 IL-4 肺	43.59

表 4:

文库	Ct_基因	文库	Ct_基因
L 细胞	40 rag-1 肺		40
TH1 7 天	40 rag-1 肝脏		40
TH2 7 天	27.11 rag-1 脾		23.97
TH1 3 周 Balb/C	40 rag-1 胸腺		26.29
TH2 3 周 Balb/c	26.95 rag-1 肾脏		40
preT	40 w.t. 集合淋巴结		27.04
D1. 1, 静息	40 w.t. 肠系膜淋巴结		40
D1.1 con A 刺激	40 w.t. 结肠		26.63
CDC35, 静息	40 Braf:ER (-) oligo dT		40
CDC35 con A 刺激	39.83 TH1 3 周 C57B1/6		26.78
Mel 14+ 原初 T	40 TH2 3 周 C57B1/6		40
Mel14+ TH1	40 TH1 3 周 Balb/C 新鲜		40
Mel 14+ TH2	31.22 TH2 3 周 Balb/c 新鲜		40
A20	27.39 b.m. DC (YJL), 静息		40
CH12	28.18 b.m. DC (YJL) aCD40 刺激		40
Ig. B 细胞	26.35 b.m. mf + LPS + aIL-10R		40
LPS 脾	21.58 b.m. mf + LPS + IL-10		40
巨噬细胞	40 腹膜 mf		40
J774, 静息	24.99 MC-9/MCP-12 pMET7		40
J774 +LPS +抗-IL-10	28.41 EC		40
J774 +LPS + IL-10	27.57 EC + TNFa		40
Nippo-感染肺	26.98 bEnd3 + TNFa		40
IL-10 K. O. 脾	25.43 bEnd3 + TNFa + IL-10		40
IL-10 K. O. 结肠	23.68 ApoE 主动脉 5 个月		35.16
哮喘肺	37.45 ApoE 主动脉 12 个月		35.47
w. t. 肺	40 NZ B/W 肾脏		37.17
w. t. 脾	39.95 NZ B/W 脾		25.25
rag-1 心脏	40 tolerized & 刺激肺		40
rag-1 脑	40 曲霉肺		39.26
rag-1 睾丸	40 Nippo IL-4 K.O. 肺		26.13

流感肺	37.13 Nippo 抗 IL-5 肺	34.73
b 普通肺 2 月	39.33 w.t.胸腺	40
IL-10 K. O. 胃	27.3 w.t. 胃	30.14
IL-10 K. O. MLN aIL-12	40 MM2/MM3 静息 pME	40
IL-10 K. O. MLN +IL-10	37.97 MM2/MM3 活化 pME	40
Rag-2Hh-结肠	26.95 Taq_control_water	50
Rag-2 Hh+结肠	22.94 Taq_control_genomic_1	50
IL-7 K. O./Rag-2 Hh-结肠	26.77 Taq_control_genomic_2	50
IL-7 K. O./Rag-2 Hh+结肠	24.24 w.t. d17 脊髓 EAE 模型	40
转移模型 IBD	23.01 TNF K.O. d17 脊髓 EAE 模型	40
w. t. C57 Bl/6 主动脉	40 TNF K.O. 脊髓	27.99
w. t.脊髓	38.8 TNF K.O.脾	24.93
w. t. C57Bl/6 脾	26.38 G.F.耳(皮肤)	40
w.t. C57Bl/6 胰腺	40	

灵长类(例如人类)TLR-L1 在 TF-1 细胞、D6 细胞中表达, 在静息 U937 细胞、静息 Jurkat 细胞和合并 NK 细胞中几乎不能检测到表达。它存在于胎子宫、胎儿卵巢、变应性肺和胎儿睾丸组织中。

5 在胎儿肾脏、胎儿小肠、胎儿脑、胎儿脂肪组织、正常肺合并物和胎儿肺组织中水平低。

灵长类(例如人类)TLR-L2、TLR-L3 和 TLR-L4 似乎在脑组织中表达。

10 灵长类(例如人类)TLR-L5 似乎在非刺激的 A549、活化 A549、MRC5 和 Bc 细胞系中表达。在胎子宫、胎儿小肠组织中表达最高, 在胎儿肺、胎儿肾脏、胎儿肝脏和胎儿卵巢中表达较低。在胎儿脑、胎儿脂肪、胎儿睾丸、牛皮癣皮肤和各种肠样品的组织中仅可检测到。

15 5685C6 探针显示, 与 Th2 - Th1 极化细胞的扣除文库阳性杂交, 而与 Th1 - Th2 极化细胞的扣除文库没有杂交。提示探针对 Th2 极化细胞是选择性的, 可用作所述细胞类型的标记。PCR 技术证实了所

述表达谱。

在结构上, 该蛋白类似于其它具有硫氧还蛋白折叠的蛋白, 包括过氧化物酶如谷胱甘肽过氧化物酶。参见 Choi 等, (1998) Nature Structural Biol. 5:400-406。据报道硫氧还蛋白具有某些化学趋化活性。参见 Bertini 等, (1999) J. Expt'l Med. 189:1783-1789。

对所有 4 种新的 claudin 转录物设计 TaqMan 引物。这些引物组用来筛选一组代表不同细胞类型、组织和疾病的人类文库和 2 组延伸 cDNA。cDNA 系列包括正常或疾病人体肺或肠样品。Claudin 基因是一些所检测的最高调节基因。而且, claudin D8 显示在节段性回肠炎和溃疡性结肠炎样品之间的最大相反调节, 使其成为未来诊断这些疾病的良好候选物。

claudin-D2: 在文库 DNA 印迹中, 在 1 个节段性回肠炎结肠、胎儿肠和 2 个上皮细胞系中表达最高, 在胎儿肺、肾脏、卵巢和睾丸中表达较低。在人 cDNA 组中, 在 8/9 节段性回肠炎(不论是否用类固醇处理)中高度上调表达(平均诱导值 = 53x, n = 9)。此外, 在 9/12 溃疡性结肠炎样品中也诱导 claudin-D2 (平均诱导值 = 8.2x), 但是该诱导值明显低于节段性回肠炎样品中观测到的值。12/13 间质肺病样品(特发性肺纤维、超敏性肺炎和嗜曙红细胞肉芽肿)也上调(平均诱导值 = 29x)。

claudin-D8: 在文库 DNA 印迹中, 胎儿肾脏和正常结肠表达最高。此外, 在溃疡性结肠炎、甲状腺和胎儿肺中存在表达。细胞实验组中没有表达。在人 cDNA 组中, 肠道表达水平最高。所有节段性回肠炎样品微量至无表达(平均下降 130 x, n = 9)。部分溃疡性结肠炎样品的 claudin-D8 表达也下降, 但是表达形式不均一。相反, 若干间质性肺病样品的 claudin-D8 表达上调(12/15, 平均诱导值 = 9x), 但是这些样品的表达水平低于正常结肠约 10 倍。I-309 还诱导原代人支气管上皮细胞表达。

claudin-D17: 在文库 DNA 印迹中, 检测到的总体表达水平较本

发明所述的其它 claudin 低，低约 100 倍。不知道表达水平实际上较低还是该基因的引物不敏感(非最佳)。1 例哮喘肺和牛皮癣皮肤表达最高。细胞系实验组没有观测到表达。在人 cDNA 组中，8/11 溃疡性结肠炎样品表达升高(平均诱导值 = 13 x)，而节段性回肠炎样品表达没有变化。I-309 诱导原代支气管上皮细胞系低水平表达。另外，水平太低以至不能检测，散发性样品例外。

claudin-D7.2: 在文库 DNA 印迹中，人胎儿和成年肺、猴肺和 1 例节段性回肠炎结肠样品表达水平最高。该组中 2 例上皮(A549 和 CHA)和 1 例成纤维细胞(MRC5)细胞系表达水平较低。在人 cDNA 组中，肠道高水平表达，肺表达水平更高。没有用类固醇处理的节段性回肠炎患者样品表达上调(平均诱导值 = 3.7x, n = 4)。该基因在该组所检测的任何肺病的表达调节不一致。

Claudin 家族结构: 如果 Claudin 家族成员的基因组结构排列基于 Paracellin-1 结构，则所述蛋白由 5 个外显子编码。可预测推定剪切位点和外显子数，对应于 D2 残基约: M1 上游 2 个密码子; A43、A75、G129 和 C182; 对应于约 G17-V36、M83-C104、V117-H141 和 L164-Q188 的跨膜区段。Paracellin 在其 N-末端具有额外 60 个氨基酸，其位于膜的胞质侧。

疾病关系: Claudin-D2 在 8/9 节段性回肠炎中相对于对照样品表达上调，而 claudin-D8 表达下调。本发明公开内容描述的所有 claudin 显示上述疾病关系。

claudin 可能为诊断系列基因的组成部分，其可区别节段性回肠炎与溃疡性结肠炎，或者有助于确定任何一种疾病或两种疾病的严重程度。例如，claudin-D2 在节段性回肠炎中的表达水平高于溃疡性结肠炎。相反，claudin-D8(1645577 簇)在节段性回肠炎样品中的表达水平非常低，而且在大多数溃疡性结肠炎样品中明显降低。参见例如 Simon, 等(1999) Science 285: 103-106; Hirano 等(19xx) Genome Research 10: 659-663; Morita 等(1999) Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 96:

511-516 ; Anderson 和 Van Itallie (1999) Current Biology 9: R922-R924 ; Furuse 等(1999) J. Cell Biol. 147: 891-903。

将表达 claudin-D8 同源物的腺病毒或另一种表达载体导入炎性肠病患者肠内可改善肠道屏障功能和缓解疾病。

- 5 相反, 抗 1 种本文所述 claudin 的抗体可能能够诱导细胞内信号, 促进紧密连接形成, 使肠道屏障功能改善; 阻止可能引发或维持节段性回肠炎或溃疡性结肠炎的致病因子进入; 促进骨髓性成血细胞跨过紧密连接迁移, 使得在感染上皮之前清除致病因子。

- 10 成纤维细胞/胸腺瘤细胞表达 schlafen 家族成员阻滞或终止细胞生长。它们促进细胞生长和 T 细胞发育, 是维持 T 细胞静止系统的有机组成部分。它们在自身免疫性疾病的发生或持续中可能具有重要作用。小鼠 schlafen 参与细胞周期调节。该家族的特征为 2 个剪接变体: 短型和长型变体。

- 15 Schlafen B: 748 aa; ORF。定量 PCR 分析显示, T 细胞、静息 DC、M1 巨噬细胞实验组表达。在 Hashimoto 氏甲状腺炎、胎儿肾脏、胎子宫和胎儿脾中诱导表达。在节段性回肠炎轻度诱导表达。

Schlafen C: 891 aa; 全长 ORF。定量 PCR 数据揭示, 它在所有节段性回肠炎样品、哮喘肺、Ascaris 肺、Hashimoto 氏甲状腺炎和胎儿组织中相对于对照上调。

- 20 Schlafen D: 578 aa, 全长 ORF。人 schlafen D 的定量 PCR 数据提示, 相对于正常结肠, 在节段性回肠炎和溃疡性结肠炎中显著差异性调节表达。此外, 可以看出, 与细胞系相比, 在许多发育组织(胎儿)和疾病(变应性、Ascaris 和卡氏肺囊虫肺、节段性回肠炎结肠、溃疡性结肠炎和牛皮癣)中高水平表达。

- 25 Schlafen E: 897 aa, 全长 ORF。定量 PCR 分析显示, 在结肠、胎儿肝脏、胎儿肺、胎儿卵巢和胎子宫中表达, 在 1 例节段性回肠炎样品中显著上调表达, 在 Hashimoto 氏甲状腺炎中高诱导表达。

Schlafen F: 358 aa; 全长 ORF。没有完成分布分析。

可分离其它物种的相似样品进行评价。

V. 克隆种相应物

5 各种策略用来获得例如 DIRS4 的种相应物, 优选其它灵长类或啮齿类种相应物。一种方法是使用密切相关种 DNA 探针的交叉杂交。该方法可用来作为中间步骤研究进化相似的物种。另一种方法是使用基于鉴定基因之间的相似或不同区段的特异性 PCR 引物, 例如高度保守或非保守多肽或核苷酸序列区段。

10 VI. 产生哺乳动物蛋白

工程合适的融合构建物(如 GST)用于在例如大肠杆菌中表达。例如构建小鼠 IGIF pGex 质粒, 转化入大肠杆菌。例如在包含 50 μ g/ml 氨苄青霉素的 LB 培养基中培养新转化的细胞, 用 IPTG(Sigma, St. Louis, MO)诱导。诱导过夜后, 收获细菌, 分离含 DIRS4 蛋白的沉淀。15 例如用 2 L TE 缓冲液(50 mM Tris-碱 pH 8.0, 10 mM EDTA 和 2 mM pefabloc)匀化沉淀。使其通过微型流化仪(Microfluidics, Newton, MA)3 次。液化上清液用 Sorvall GS-3 转子以 13,000 rpm 离心 1 小时。过滤所得的包含所述细胞因子受体蛋白的上清液, 通过用 50 mM Tris-碱 pH 8.0 平衡的谷胱甘肽-SEPHAROSE 柱。合并含 DIRS4-GST 融合蛋白的流分, 例如用凝血酶(Enzyme Research Laboratories, Inc., South Bend, IN)切割。切割的合并物然后通过用 50 mM Tris-碱平衡的 Q-SEPHAROSE 柱。合并含 DIRS4 的流分, 用冷的蒸馏水稀释, 以降低导电性, 再次通过新的 Q-Sepharose 柱, 或者再接着通过免疫亲和抗体柱。合并含 DIRS4 蛋白的流分, 等分, 贮藏于-70℃冷藏机。

25 比较细胞因子受体蛋白的 CD 谱提示, 所述蛋白正确折叠。参见 Hazuda 等(1969) J. Biol. Chem. 264:1689-1693。

对于其它基因如膜蛋白, 膜蛋白最好表达在细胞表面。可以为原核生物细胞表达系统或真核生物细胞表达系统。表面表达形式最

可能具有与天然与脂质相互作用一致的构型。

VII. 测定生理型受体

5 用提供的各种配体和受体亚单位，例如 IL-10 相关序列，可测试配体的细胞型受体。尤其可鉴定多种细胞因子受体样配体，参见例如 USSN 60/027,368、08/934,959 和 08/842,659，它们通过引用结合到本文中。

10 可以共转化 DIRS4 和推定的其它受体亚单位。所述细胞可以用来筛选转导信号的推定细胞因子配体，例如 AK155。可以使用细胞增殖测定。

另外，已知许多细胞因子受体以异源二聚体起作用，例如可溶性 α 亚单位和跨膜 β 亚单位。现在可用所提供的试剂测试亚单位组合。具体来说，可制备合适构建物转化或转染亚单位入细胞。联合转染或转化可制备表达限定亚单位的细胞，可测试其对预定配体的反应。
15 可使用合适细胞类型，例如 293 T 细胞，其具有例如 NF κ B 受体构建物。

受体生物测定一般涉及所述蛋白的配体结合特征或所述受体的激酶/磷酸酶活性。与许多其它酶反应一样，所述活性通常是可逆性的，而且可介导磷酸酶或磷酸化酶活性，该活性可用标准方法很容易地检测。参见，例如 Hardie 等(主编，1995) The Protein Kinase FactBook 第 I 和 II 卷, Academic Press, San Diego, CA ; Hanks 等(1991) Meth. Enzymol. 200: 38-62 ; Hunter 等(1992) Cell 70: 375-388; Lewin (1990) Cell 61: 743-752; Pines 等(1991) Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 56: 449-463; Parker 等(1993) Nature 363: 736-738。
20

25 细胞因子家族包括造血或炎症性疾病的重要介质分子。参见例如 Nelson 和 Martin (主编，2000) Cytokines in Pulmonary Disease Dekker, NY; Ganser 和 Hoelzer (主编，1999) Cytokines in the Treatment of Hematopoietic Failure Dekker, NY; Remick 和 Friedland (主编，1997)

Cytokines in Health and Disease Dekker, NY ; Dinarello (1996) Blood 87: 2095-2147; Thomson (主编, 1994)The Cytokine Handbook Academic Press, San Diego。配体和受体在信号转导过程中是非常重要的。

5 VIII. 制备蛋白特异性抗体

用重组型所述蛋白, 例如纯化 DIRS4 或稳定转染的 NIH-3T3 细胞, 腹膜内免疫近交 Balb/c 小鼠。用蛋白在合适时间点加强免疫小鼠, 用额外的佐剂或不用额外的佐剂, 以便进一步刺激产生抗体。收集血清, 或者用收获的脾细胞制备杂交瘤。

10 或者, 用所述基因或其片段转化的细胞(内源或外源细胞)免疫 Balb/c 小鼠, 或者用富集表达所述抗原的分离膜免疫小鼠。适当时, 通常在进一步给予数次后, 收集血清。各种基因治疗技术可用于例如原位产生蛋白, 以便产生免疫反应。可免疫选择血清, 从而制备特定特异性和高度亲和性的大致纯抗体。

15 可制备单克隆抗体。例如使脾细胞与合适融合伴侣融合, 在生长培养基中通过标准方法选择杂交瘤。例如通过 ELISA 或其它测定筛选杂交瘤上清液中的结合 DIRS4 的抗体的存在。还选择或制备特异性识别具体 DIRS4 的抗体。

另一种方法中, 将合成肽或纯化蛋白提呈给免疫系统, 以产生
20 单克隆抗体或多克隆抗体。参见例如 Coligan (主编, 1991) Current Protocols in Immunology Wiley/Greene; Harlow 和 Lane (1989) Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press。适当的情况下, 结合试剂或者如上所述用例如荧光或其它方法标记, 或者固定在用于淘选方法的支持物上。核酸也可导入动物细胞产生抗原,
25 抗原再刺激免疫反应。参见例如 Wang 等(1993) Proc. Nat'l. Acad. Sci. 90:4156-4160; Barry 等(1994) BioTechniques 16:616-619; Xiang 等(1995) Immunity 2:129-135。

此外, 可制备抗体, 抗体可用于检测组合 DIRS4 和功能 α 亚单

位。因此，例如可用合适抗体鉴定特定功能 α/β 组合特征性表位。

IX. 产生融合蛋白

5 制备例如 DIRS4 的各种融合构建物。将合适基因的一部分与表位标记融合，例如 FLAG 标记，或者构建双杂交系统构建物。参见例如 Fields 和 Song (1989) Nature 340:245-246。

表位标记可用于用抗 FLAG 抗体检测的表达克隆方法，以检测结合配偶体，例如相应细胞因子受体的配体。双杂交系统也可用来分离特异性结合 DIRS4 的蛋白。

10

X. 结构活性关系

采用标准方法和分析确定特定残基的重要信息。例如通过在确定位点(例如在以上鉴定的位点)产生许多不同变异，评价所述变异体的生物活性，从而进行标准突变分析。可进行到确定改进活性的位点的程度，或者集中在特定位点以确定保留、阻断或改进生物活性的可取代残基。

15

或者，天然变异体分析可揭示什么位点耐受天然突变。这种结果得自个体变异的群体分析或跨品系或物种的变异群体分析。分析选定个体的样品，例如应用 PCR 分析和测序。这可评价群体多态性。

20

XI. 分离受体的配体

细胞因子受体可用作特异性结合试剂，以利用其结合特异性鉴定其结合配偶体，非常类似使用抗体。通常，结合受体为受体亚单位异源二聚体。结合试剂或者如上所述用例如荧光或其它方法标记，或者固定在用于淘选方法的支持物上。

25

结合组合物用来筛选用表达结合配偶体即配体(优选膜结合配体)的细胞系制备的表达文库。标准染色方法用来检测或分选表面表达配体，或者淘选筛选表面表达的转化细胞。用各种染色或免疫荧光方法筛选细胞内表达。另见 McMahan 等(1991) EMBO J. 10: 2821-

2832。

例如,第0天,在室温下,以每室 10 ng/ml 纤连蛋白 1 ml PBS 溶液预包被 2 室 permanox 载玻片。用 PBS 冲洗 1 次。然后以 $2-3 \times 10^5$ 细胞/室的 1.5 ml 生长培养基将 COS 细胞加入板。于 37°C 温育过夜。

5 第 1 天,对每一样品,制备 0.5 ml 的 66 μ g/ml DEAE-葡聚糖、66 μ M 氯喹和 4 μ g DNA 无血清 DME 的溶液。对每一组制备例如 DIRS4-FLAG cDNA(1 和 1/200 稀释)的阳性对照和阴性对照。用无血清 DME 冲洗细胞。加入所述 DNA 溶液,于 37°C 温育 5 小时。去除培养基,加入 0.5 ml 10%DMSO 的 DME 作用 2.5 分钟。去除培养基,用 DME 冲洗 1 次。加入 1.5 ml 生长培养基,温育过夜。

10 第 2 天更换培养基。第 3 或 4 天,固定染色细胞。用 Hank 氏缓冲盐溶液(HBSS)冲洗细胞 2 次,用 4%低聚甲醛(PFA)/葡萄糖固定 5 分钟。用 HBSS 洗涤 3X。去除所有液体后,载玻片保藏于 -80°C。每一室如下进行 0.5 ml 温育。加入 HBSS/皂甙(0.1%)和 32 μ l/ml 的 1 M NaN_3 处理 20 分钟。然后用 HBSS/皂甙 1X 洗涤细胞。加入合适 DIRS4 或 DIRS4/抗体复合物的细胞,温育 30 分钟。用 HBSS/皂甙洗涤细胞 2 次。合适的话,加入一抗处理 30 分钟。加入稀释 200 倍的二抗,例如 Vector 抗小鼠抗体,温育 30 分钟。制备 ELISA 溶液,例如 Vector Elite ABC 辣根过氧化物酶溶液,预温育 30 分钟。例如每 2.5 ml HBSS/皂甙使用 1 滴 A 溶液(抗生物素蛋白)和 1 滴 B 溶液(生物素)。用 HBSS/皂甙洗涤细胞 2 次。加入 ABC HRP 溶液温育 30 分钟。用 HBSS 洗涤细胞 2 次,第二次洗涤 2 分钟以密集细胞。然后加入 Vector 二氨基苯甲酸(DAB)处理 5-10 分钟。每 5 ml 玻璃蒸馏水使用 2 滴缓冲液 +4 滴 DAB+2 滴过氧化氢。小心去除小室,用水冲洗载玻片。空气干燥几分钟,然后加入 1 滴 Crystal Mount,盖上盖玻片。85-90°C 干烤 5 分钟。

25 评价合并物的阳性染色,继续亚克隆分离负责所述结合的单基因。

或者，使用受体试剂亲和纯化或分选出表达推定配体的细胞。
参见例如 Sambrook 等或 Ausubel 等。

5 另一个策略是淘选筛选膜结合受体。如上所述构建受体 cDNA。
可固定配体，用以固定表达细胞。使用识别例如 DIRS4 融合构建物的
的 FLAG 序列的合适抗体或者使用针对一抗的抗体可实现固定。循
环选择和扩增富集合适克隆，最终分离受体表达克隆。

可用哺乳动物 DIRS4 筛选噬菌体表达文库。合适标记技术例如
抗 FLAG 抗体可特异性标记合适克隆。

10 本文中引用的所有参考文献通过引用结合到本文中，其引用程
度如同具体单独指出各个出版物或专利申请的引用结合。

可在不偏离本发明精神和范围的情况下对本发明进行许多改进
和改变，这对本领域技术人员而言是显而易见的。本文所述具体实
施方案仅仅是举例性提供，本发明由所附权利要求书和所述权利要
求主题的完全等同范围限定；而本发明不受本文举例性提供的具体
15 实施方案限制。

序列标识号

- SEQ ID NO: 1 是灵长类 DIRS4 核苷酸序列。
- SEQ ID NO: 2 是灵长类 DIRS4 多肽序列。
- 5 SEQ ID NO: 3 是组织因子多肽序列。
- SEQ ID NO: 4 是灵长类 IFN α BR 多肽序列。
- SEQ ID NO: 5 是 CRF1-4 多肽序列。
- SEQ ID NO: 6 是 cytor x 多肽序列。
- SEQ ID NO: 7 是 cytor7 多肽序列。
- 10 SEQ ID NO: 8 是灵长类 TNF α 核酸序列。
- SEQ ID NO: 9 是灵长类 TNF α 多肽序列。
- SEQ ID NO: 10 是啮齿类 TNF α 核酸序列。
- SEQ ID NO: 11 是啮齿类 TNF α 多肽序列。
- SEQ ID NO: 12 是灵长类 TNF β 核酸序列。
- 15 SEQ ID NO: 13 是灵长类 TNF β 多肽序列。
- SEQ ID NO: 14 是灵长类 TLR-L1 核酸序列。
- SEQ ID NO: 15 是灵长类 TLR-L1 多肽序列。
- SEQ ID NO: 16 是啮齿类 TLR-L1 核酸序列。
- SEQ ID NO: 17 是啮齿类 TLR-L1 多肽序列。
- 20 SEQ ID NO: 18 是灵长类 TLR-L2 核酸序列。
- SEQ ID NO: 19 是灵长类 TLR-L2 多肽序列。
- SEQ ID NO: 20 是啮齿类 TLR-L2 核酸序列。
- SEQ ID NO: 21 是啮齿类 TLR-L2 多肽序列。
- SEQ ID NO: 22 是灵长类 TLR-L3 核酸序列。
- 25 SEQ ID NO: 23 是灵长类 TLR-L3 多肽序列。
- SEQ ID NO: 24 是灵长类 TLR-L4 核酸序列。
- SEQ ID NO: 25 是灵长类 TLR-L4 多肽序列。
- SEQ ID NO: 26 是灵长类 TLR-L5 核酸序列。

- SEQ ID NO: 27 是灵长类 TLR-L5 多肽序列。
- SEQ ID NO: 28 是灵长类 TGF α 核酸序列。
- SEQ ID NO: 29 是灵长类 TGF α 多肽序列。
- SEQ ID NO: 30 是灵长类 5685C6 核酸序列。
- 5 SEQ ID NO: 31 是灵长类 5685C6 多肽序列。
- SEQ ID NO: 32 是啮齿类 5685C6 核酸序列。
- SEQ ID NO: 33 是啮齿类 5685C6 多肽序列。
- SEQ ID NO: 34 是灵长类 claudin-D2 核酸序列。
- SEQ ID NO: 35 是灵长类 claudin-D2 多肽序列。
- 10 SEQ ID NO: 36 是灵长类 claudin-D8 核酸序列。
- SEQ ID NO: 37 是灵长类 claudin-D8 多肽序列。
- SEQ ID NO: 38 是灵长类 claudin-D17 核酸序列。
- SEQ ID NO: 39 是灵长类 claudin-D17 多肽序列。
- SEQ ID NO: 40 是灵长类 claudin-D7.2 核酸序列。
- 15 SEQ ID NO: 41 是灵长类 claudin-D7.2 多肽序列。
- SEQ ID NO: 42 是灵长类 schlafen B 核酸序列。
- SEQ ID NO: 43 是灵长类 schlafen B 多肽序列。
- SEQ ID NO: 44 是灵长类 schlafen C 核酸序列。
- SEQ ID NO: 45 是灵长类 schlafen C 多肽序列。
- 20 SEQ ID NO: 46 是灵长类 schlafen D 核酸序列。
- SEQ ID NO: 47 是灵长类 schlafen D 多肽序列。
- SEQ ID NO: 48 是灵长类 schlafen E 核酸序列。
- SEQ ID NO: 49 是灵长类 schlafen E 多肽序列。
- SEQ ID NO: 50 是灵长类 schlafen F 核酸序列。
- 25 SEQ ID NO: 51 是灵长类 schlafen F 多肽序列。
- SEQ ID NO: 52 是啮齿类 TNF γ 核酸序列。
- SEQ ID NO: 53 是啮齿类 TNF γ 多肽序列。

5	<110> Schering Corporation	
	<120> 哺乳动物基因、相关试剂及方法	
	<130> DX01169K	
10	<150> 60/231, 267	
	<151> 2000-09-08	
	<160> 53	
15	<170> PatentIn version 3.1	
	<210> 1	
	<211> 704	
20	<212> DNA	
	<213> 人(Homo sapiens)	
	<400> 1	
25	atggcggggc ccgagcgtg gggccccctg ctctgtgcc tgetgcagge cgtccaggg	60
	aggccccgtc tgccccctcc ccagaatgtg acgtgtctct ccagaactt cagcgtgtac	120
	ctgacatggc tcccagggtt tggcaacccc caggatgtga cctattttgt ggctatcag	180
30	agctctocca ccgtagacg gtggcgcgaa gtggaagagt gtgcgggaac caaggagctg	240
	ctatgttcta tgatgtgcct gaagaaacag gacctgtaca acaagttcaa gggacgcgtg	300
	cggacggttt ctcccagctc caagtcccc tgggtggagt ccgaatacct ggattacctt	360
35	tttgaagtgg agocggcccc acctgtcttg gtgtcaccg agacggagga gatcctgagt	420
	gccaatgcca cgtaccagct gccccctgc atgccccac tggatctgaa gtatgaggtg	480
40	gcattctgga aggagggggc cggaacaag gtgggaagct cttttctgc ccccaggcta	540
	ggcccgtcc tccaccctt cttactcagg ttcttctcac cctcccagcc tgctcctgca	600
	cccctctcc aggaagtctt cctgtacac tcctgaactt ctggcagtca gccctaataa	660
45	aatctgatca aagtaaaaaa aaaaaaaaag ggcgccgcc gact	704

<210> 2
 <211> 211
 <212> PRT
 <213> 人

5

<400> 2

Met Ala Gly Pro Glu Arg Trp Gly Pro Leu Leu Leu Cys Leu Leu Gln
 1 5 10 15

10

Ala Ala Pro Gly Arg Pro Arg Leu Ala Pro Pro Gln Asn Val Thr Leu
 20 25 30

15

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

20

Asn Pro Gln Asp Val Thr Tyr Phe Val Ala Tyr Gln Ser Ser Pro Thr
 50 55 60

25

Arg Arg Arg Trp Arg Glu Val Glu Glu Cys Ala Gly Thr Lys Glu Leu
 65 70 75 80

30

Leu Cys Ser Met Met Cys Leu Lys Lys Gln Asp Leu Tyr Asn Lys Phe
 85 90 95

35

Lys Gly Arg Val Arg Thr Val Ser Pro Ser Ser Lys Ser Pro Trp Val
 100 105 110

40

Glu Ser Glu Tyr Leu Asp Tyr Leu Phe Glu Val Glu Pro Ala Pro Pro
 115 120 125

45

Val Leu Val Leu Thr Gln Thr Glu Glu Ile Leu Ser Ala Asn Ala Thr
 130 135 140

45

Tyr Gln Leu Pro Pro Cys Met Pro Pro Leu Asp Leu Lys Tyr Glu Val
 145 150 155 160

Ala Phe Trp Lys Glu Gly Ala Gly Asn Lys Val Gly Ser Ser Phe Pro
 165 170 175

5	Ala Pro Arg Leu Gly Pro Leu Leu His Pro Phe Leu Leu Arg Phe Phe 180 185 190
10	Ser Pro Ser Gln Pro Ala Pro Ala Pro Leu Leu Gln Glu Val Phe Pro 195 200 205
15	Val His Ser 210
20	<210> 3 <211> 295 <212> PRT <213> 人
25	Met Glu Thr Pro Ala Trp Pro Arg Val Pro Arg Pro Glu Thr Ala Val 1 5 10 15
30	Ala Arg Thr Leu Leu Leu Gly Trp Val Phe Ala Gln Val Ala Gly Ala 20 25 30
35	Ser Gly Thr Thr Asn Thr Val Ala Ala Tyr Asn Leu Thr Trp Lys Ser 35 40 45
40	Thr Asn Phe Lys Thr Ile Leu Glu Trp Glu Pro Lys Pro Val Asn Gln 50 55 60
45	Val Tyr Thr Val Gln Ile Ser Thr Lys Ser Gly Asp Trp Lys Ser Lys 65 70 75 80
	Cys Phe Tyr Thr Thr Asp Thr Glu Cys Asp Leu Thr Asp Glu Ile Val 85 90 95
	Lys Asp Val Lys Gln Thr Tyr Leu Ala Arg Val Phe Ser Tyr Pro Ala 100 105 110

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

<210> 4

<211> 515
 <212> PRT
 <213> 人

5 <400> 4

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

10

Leu Met Val Tyr Ile Ser Leu Val Phe Gly Ile Ser Tyr Asp Ser Pro
 20 25 30

15

Asp Tyr Thr Asp Glu Ser Cys Thr Phe Lys Ile Ser Leu Arg Asn Phe
 35 40 45

20

Arg Ser Ile Leu Ser Trp Glu Leu Lys Asn His Ser Ile Val Pro Thr
 50 55 60

25

His Tyr Thr Leu Leu Tyr Thr Ile Met Ser Lys Pro Glu Asp Leu Lys
 65 70 75 80

30

Val Val Lys Asn Cys Ala Asn Thr Thr Arg Ser Phe Cys Asp Leu Thr
 85 90 95

35

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

40

Phe Ser Gly Asn Thr Thr Leu Phe Ser Cys Ser His Asn Phe Trp Leu
 115 120 125

45

Ala Ile Asp Met Ser Phe Glu Pro Pro Glu Phe Glu Ile Val Gly Phe
 130 135 140

Thr Asn His Ile Asn Val Val Val Lys Phe Pro Ser Ile Val Glu Glu
 145 150 155 160

Glu Leu Gln Phe Asp Leu Ser Leu Val Ile Glu Glu Gln Ser Glu Gly
 165 170 175

	Ile Val Lys Lys His Lys Pro Glu Ile Lys Gly Asn Met Ser Gly Asn
	180 185 190
5	Phe Thr Tyr Ile Ile Asp Lys Leu Ile Pro Asn Thr Asn Tyr Cys Val
	195 200 205
10	Ser Val Tyr Leu Glu His Ser Asp Glu Gln Ala Val Ile Lys Ser Pro
	210 215 220
15	Leu Lys Cys Thr Leu Leu Pro Pro Gly Gln Glu Ser Glu Ser Ala Glu
	225 230 235 240
20	Ser Ala Lys Ile Gly Gly Ile Ile Thr Val Phe Leu Ile Ala Leu Val
	245 250 255
	Leu Thr Ser Thr Ile Val Thr Leu Lys Trp Ile Gly Tyr Ile Cys Leu
	260 265 270
25	Arg Asn Ser Leu Pro Lys Val Leu Asn Phe His Asn Phe Leu Ala Trp
	275 280 285
30	Pro Phe Pro Asn Leu Pro Pro Leu Glu Ala Met Asp Met Val Glu Val
	290 295 300
35	Ile Tyr Ile Asn Arg Lys Lys Lys Val Trp Asp Tyr Asn Tyr Asp Asp
	305 310 315 320
40	Glu Ser Asp Ser Asp Thr Glu Ala Ala Pro Arg Thr Ser Gly Gly Gly
	325 330 335
	Tyr Thr Met His Gly Leu Thr Val Arg Pro Leu Gly Gln Ala Ser Ala
	340 345 350
45	Thr Ser Thr Glu Ser Gln Leu Ile Asp Pro Glu Ser Glu Glu Glu Pro
	355 360 365

	Asp Leu Pro Glu Val Asp Val Glu Leu Pro Thr Met Pro Lys Asp Ser	
	370	375 380
5	Pro Gln Gln Leu Glu Leu Leu Ser Gly Pro Cys Glu Arg Arg Lys Ser	
	385	390 395 400
10	Pro Leu Gln Asp Pro Phe Pro Glu Glu Asp Tyr Ser Ser Thr Glu Gly	
	405	410 415
15	Ser Gly Gly Arg Ile Thr Phe Asn Val Asp Leu Asn Ser Val Phe Leu	
	420	425 430
	Arg Val Leu Asp Asp Glu Asp Ser Asp Asp Leu Glu Ala Pro Leu Met	
	435	440 445
20	Leu Ser Ser His Leu Glu Glu Met Val Asp Pro Glu Asp Pro Asp Asn	
	450	455 460
25	Val Gln Ser Asn His Leu Leu Ala Ser Gly Glu Gly Thr Gln Pro Thr	
	465	470 475 480
30	Phe Pro Ser Pro Ser Ser Glu Gly Leu Trp Ser Glu Asp Ala Pro Ser	
	485	490 495
35	Asp Gln Ser Asp Thr Ser Glu Ser Asp Val Asp Leu Gly Asp Gly Tyr	
	500	505 510
	Ile Met Arg	
	515	
40	<210> 5	
	<211> 325	
	<212> PRT	
	<213> 人	
45	<400> 5	
	Met Ala Trp Ser Leu Gly Ser Trp Leu Gly Gly Cys Leu Leu Val Ser	
	1	5 10 15

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

	Cys Glu Gln Thr Thr His Asp Glu Thr Val Pro Ser Trp Met Val Ala
	210 215 220
5	Val Ile Leu Met Ala Ser Val Phe Met Val Cys Leu Ala Leu Leu Gly
	225 230 235 240
10	Cys Phe Ser Leu Leu Trp Cys Val Tyr Lys Lys Thr Lys Tyr Ala Phe
	245 250 255
15	Ser Pro Arg Asn Ser Leu Pro Gln His Leu Lys Glu Phe Leu Gly His
	260 265 270
20	Pro His His Asn Thr Leu Leu Phe Phe Ser Phe Pro Leu Ser Asp Glu
	275 280 285
	Asn Asp Val Phe Asp Lys Leu Ser Val Ile Ala Glu Asp Ser Glu Ser
	290 295 300
25	Gly Lys Gln Asn Pro Gly Asp Ser Cys Ser Leu Gly Thr Pro Pro Gly
	305 310 315 320
30	Gln Gly Pro Gln Ser
	325
35	<210> 6
	<211> 231
	<212> PRT
	<213> 人
40	<400> 6
	Met Met Pro Lys His Cys Phe Leu Gly Phe Leu Ile Ser Phe Phe Leu
	1 5 10 15
45	Thr Gly Val Ala Gly Thr Gln Ser Thr His Glu Ser Leu Lys Pro Gln
	20 25 30
	Arg Val Gln Phe Gln Ser Arg Asn Phe His Asn Ile Leu Gln Trp Gln

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

5 <210> 7
 <211> 553
 <212> PRT
 <213> 人

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (522)..(522)
 <223> 未知氨基

15 <400> 7

 Met Arg Ala Pro Gly Arg Pro Ala Leu Arg Pro Leu Pro Leu Pro Pro
 1 5 10 15

20 Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Pro Trp Gly Arg Ala Val Pro Cys
 20 25 30

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

30 Asn Met Lys Asn Val Leu Gln Trp Thr Pro Pro Glu Gly Leu Gln Gly
 50 55 60

35 Val Lys Val Thr Tyr Thr Val Gln Tyr Phe Ile Tyr Gly Gln Lys Lys
 65 70 75 80

40 Trp Leu Asn Lys Ser Glu Cys Arg Asn Ile Asn Arg Thr Tyr Cys Asp
 85 90 95

45 Leu Ser Ala Glu Thr Ser Asp Tyr Glu His Gln Tyr Tyr Ala Lys Val
 100 105 110

50 Lys Ala Ile Trp Gly Thr Lys Cys Ser Lys Trp Ala Glu Ser Gly Arg
 115 120 125

55 Phe Tyr Pro Phe Leu Glu Thr Gln Ile Gly Pro Pro Glu Val Ala Leu
 130 135 140

5	Thr Thr Asp Glu Lys Ser Ile Ser Val Val Leu Thr Ala Pro Glu Lys 145 150 155 160
10	Trp Lys Arg Asn Pro Glu Asp Leu Pro Val Ser Met Gln Gln Ile Tyr 165 170 175
15	Ser Asn Leu Lys Tyr Asn Val Ser Val Leu Asn Thr Lys Ser Asn Arg 180 185 190
20	Thr Trp Ser Gln Cys Val Thr Asn His Thr Leu Val Leu Thr Trp Leu 195 200 205
25	Glu Pro Asn Thr Leu Tyr Cys Val His Val Glu Ser Phe Val Pro Gly 210 215 220
30	Pro Pro Arg Arg Ala Gln Pro Ser Glu Lys Gln Cys Ala Arg Thr Leu 225 230 235 240
35	Lys Asp Gln Ser Ser Glu Phe Lys Ala Lys Ile Ile Phe Trp Tyr Val 245 250 255
40	Leu Pro Ile Ser Ile Thr Val Phe Leu Phe Ser Val Met Gly Tyr Ser 260 265 270
45	Ile Tyr Arg Tyr Ile His Val Gly Lys Glu Lys His Pro Ala Asn Leu 275 280 285
	Ile Leu Ile Tyr Gly Asn Glu Phe Asp Lys Arg Phe Phe Val Pro Ala 290 295 300
	Glu Lys Ile Val Ile Asn Phe Ile Thr Leu Asn Ile Ser Asp Asp Ser 305 310 315 320
	Lys Ile Ser His Gln Asp Met Ser Leu Leu Gly Lys Ser Ser Asp Val 325 330 335

	Ser Ser Leu Asn Asp Pro Gln Pro Ser Gly Asn Leu Arg Pro Pro Gln
	340 345 350
5	Glu Glu Glu Glu Val Lys His Leu Gly Tyr Ala Ser His Leu Met Glu
	355 360 365
10	Ile Phe Cys Asp Ser Glu Glu Asn Thr Glu Gly Thr Ser Leu Thr Gln
	370 375 380
15	Gln Glu Ser Leu Ser Arg Thr Ile Pro Pro Asp Lys Thr Val Ile Glu
	385 390 395 400
20	Tyr Glu Tyr Asp Val Arg Thr Thr Asp Ile Cys Ala Gly Pro Glu Glu
	405 410 415
25	Gln Glu Leu Ser Leu Gln Glu Glu Val Ser Thr Gln Gly Thr Leu Leu
	420 425 430
30	Glu Ser Gln Ala Ala Leu Ala Val Leu Gly Pro Gln Thr Leu Gln Tyr
	435 440 445
35	Ser Tyr Thr Pro Gln Leu Gln Asp Leu Asp Pro Leu Ala Gln Glu His
	450 455 460
40	Thr Asp Ser Glu Glu Gly Pro Glu Glu Glu Pro Ser Thr Thr Leu Val
	465 470 475 480
45	Asp Trp Asp Pro Gln Thr Gly Arg Leu Cys Ile Pro Ser Leu Ser Ser
	485 490 495
	Phe Asp Gln Asp Ser Glu Gly Cys Glu Pro Ser Glu Gly Asp Gly Leu
	500 505 510
	Gly Glu Glu Gly Leu Leu Ser Arg Leu Xaa Glu Glu Pro Ala Pro Asp
	515 520 525

	Arg Pro Pro Gly Glu Asn Glu Thr Tyr Leu Met Gln Phe Met Glu Glu	
	530 535 540	
5	Trp Gly Leu Tyr Val Gln Met Glu Asn	
	545 550	
	<210> 8	
10	<211> 687	
	<212> DNA	
	<213> 人	
	<220>	
15	<221> CDS	
	<222> (1).. (684)	
	<223>	
20	<400> 8	
	atg gct gaa ctt tgt ccg gcg gcc gga cga cgg cgc ctt aag gaa gcg	48
	Met Ala Glu Leu Cys Pro Ala Ala Gly Arg Arg Arg Leu Lys Glu Ala	
	1 5 10 15	
25	gtg cgg aag cag gga caa gaa gcc gcg gga tct ctt cgg tcc ccc agg	96
	Val Arg Lys Gln Gly Gln Glu Ala Ala Gly Ser Leu Arg Ser Pro Arg	
	20 25 30	
	acc tcc agg tgc aga agt gac cgc gga gac tct gct tca cga gtt tca	144
30	Thr Ser Arg Cys Arg Ser Asp Arg Gly Asp Ser Ala Ser Arg Val Ser	
	35 40 45	
	gga gct gct gaa aga ggc cac gga gcg cgg gtt ctc agg gct tct gga	192
35	Gly Ala Ala Glu Arg Gly His Gly Ala Pro Val Leu Arg Ala Ser Gly	
	50 55 60	
	ccc gct gct gcc cca ggg gcg ggc ctg cgg ctg gtg ggc gag gcc ttt	240
	Pro Ala Ala Ala Pro Gly Ala Gly Leu Arg Leu Val Gly Glu Ala Phe	
	65 70 75 80	
40	cac tgc cgg ctg cag ggt ccc cgc cgg gtg gac aag cgg acg ctg gtg	288
	His Cys Arg Leu Gln Gly Pro Arg Arg Val Asp Lys Arg Thr Leu Val	
	85 90 95	
45	gag ctg cat ggt ttc cag gct cct gct gcc caa ggt gcc ttc ctg oga	336
	Glu Leu His Gly Phe Gln Ala Pro Ala Ala Gln Gly Ala Phe Leu Arg	
	100 105 110	
	ggc tcc ggt ctg agc ctg gcc tog ggt cgg ttc acg gcc ccc gtg tcc	384

	Gly Ser Gly Leu Ser Leu Ala Ser Gly Arg Phe Thr Ala Pro Val Ser	
	115 120 125	
5	ggc atc ttc cag ttc tct gcc agt ctg cac gtg gac cac agt gag ctg Gly Ile Phe Gln Phe Ser Ala Ser Leu His Val Asp His Ser Glu Leu	432
	130 135 140	
10	cag ggc aag gcc cgg ctg cgg gcc cgg gac gtg gtg tgt gtt ctc atc Gln Gly Lys Ala Arg Leu Arg Ala Arg Asp Val Val Cys Val Leu Ile	480
	145 150 155 160	
15	tgt att gag tcc ctg tgc cag cgc cac acg tgc ctg gag gcc gtc tca Cys Ile Glu Ser Leu Cys Gln Arg His Thr Cys Leu Glu Ala Val Ser	528
	165 170 175	
	ggc ctg gag agc aac agc agg gtc ttc acg cta cag gtg cag ggg ctg Gly Leu Glu Ser Asn Ser Arg Val Phe Thr Leu Gln Val Gln Gly Leu	576
	180 185 190	
20	ctg cag ctg cag gct gga cag tac gct tct gtg ttt gtg gac aat ggc Leu Gln Leu Gln Ala Gly Gln Tyr Ala Ser Val Phe Val Asp Asn Gly	624
	195 200 205	
25	tcc ggg gcc gtc ctc acc atc cag gcg ggc tcc agc ttc tcc ggg ctg Ser Gly Ala Val Leu Thr Ile Gln Ala Gly Ser Ser Phe Ser Gly Leu	672
	210 215 220	
30	ctc ctg ggc acg tga Leu Leu Gly Thr	687
	225	
35	<210> 9 <211> 228 <212> PRT <213> 人	
	<400> 9	
40	Met Ala Glu Leu Cys Pro Ala Ala Gly Arg Arg Arg Leu Lys Glu Ala 1 5 10 15	
45	Val Arg Lys Gln Gly Gln Glu Ala Ala Gly Ser Leu Arg Ser Pro Arg 20 25 30	
	Thr Ser Arg Cys Arg Ser Asp Arg Gly Asp Ser Ala Ser Arg Val Ser 35 40 45	

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

	<210>	10	
	<211>	1232	
	<212>	DNA	
5	<213>	小家鼠 (<i>Mus musculus</i>)	
	<220>		
	<221>	CDS	
	<222>	(241).. (1104)	
10	<223>		
	<400>	10	
15	gggaggccta gggagaaagt agttctcttt cgggtggcagg gttgctgtcg agggcacoga	60	
	gcaggagata ggtcgacaga gacgaggagt tctggctcct cctgcagaca tgcaccagcg	120	
	gctgctgggc tcgtccctgg gcctcgcccc cgcgcggggg ctctgaatgc ctgccgcgc	180	
20	cccatgaga gcaccggcct gggtccccgc ccctaagcct ctgctcgagg agactgagcc	240	
	atg tgg gcc tgg ggc tgg gcc gct gca gcg ctc ctc tgg cta cag act	288	
	Met Trp Ala Trp Gly Trp Ala Ala Ala Ala Leu Leu Trp Leu Gln Thr		
25	1 5 10 15		
	gca gga gcc ggg gcc cgg cag gag ctc aag aag tct cgg cag ctg ttt	336	
	Ala Gly Ala Gly Ala Arg Gln Glu Leu Lys Lys Ser Arg Gln Leu Phe		
	20 25 30		
30	gcg cgt gtg gat tcc ccc aat att acc acg tcc aac cgt gag gga ttc	384	
	Ala Arg Val Asp Ser Pro Asn Ile Thr Thr Ser Asn Arg Glu Gly Phe		
	35 40 45		
	cca ggc tcc gtc aag ccc ccg gaa gcc tct gga cct gag ctc tca gat	432	
35	Pro Gly Ser Val Lys Pro Pro Glu Ala Ser Gly Pro Glu Leu Ser Asp		
	50 55 60		
	gcc cac atg acg tgg ttg aac ttt gtc cga cgg cca gat gat ggg tcc	480	
40	Ala His Met Thr Trp Leu Asn Phe Val Arg Arg Pro Asp Asp Gly Ser		
	65 70 75 80		
	ccc cca gga cct cct ggc cct cct ggt ccc cct ggc tcc cct ggt gtg	528	
	Pro Pro Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Ser Pro Gly Val		
	85 90 95		
45	ggc gtt acc cca gag gcc tta ctg cag gaa ttt cag gag ata ctg aaa	576	
	Gly Val Thr Pro Glu Ala Leu Leu Gln Glu Phe Gln Glu Ile Leu Lys		
	100 105 110		

	gag gcc aca gaa ctt cga ttc tca ggg cta cca gac aca ttg tta ccc Glu Ala Thr Glu Leu Arg Phe Ser Gly Leu Pro Asp Thr Leu Leu Pro 115 120 125	624
5	cag gaa ccc agc caa cgg ctg gtg gtt gag gcc ttc tac tgc cgt ttg Gln Glu Pro Ser Gln Arg Leu Val Val Glu Ala Phe Tyr Cys Arg Leu 130 135 140	672
10	aaa ggc cct gtg ctg gtg gac aag aag act ctg gtg gaa ctg caa gga Lys Gly Pro Val Leu Val Asp Lys Lys Thr Leu Val Glu Leu Gln Gly 145 150 155 160	720
15	ttc caa gct cct act act cag ggc gcc ttc ctg cgg gga tct ggc ctg Phe Gln Ala Pro Thr Thr Gln Gly Ala Phe Leu Arg Gly Ser Gly Leu 165 170 175	768
20	agc ctg tcc ttg ggc cga ttc aca gcc cca gtc tct gcc atc ttc cag Ser Leu Ser Leu Gly Arg Phe Thr Ala Pro Val Ser Ala Ile Phe Gln 180 185 190	816
	ttt tct gcc agc ctg cac gtg gac cac agt gaa ctg cag ggc aga ggc Phe Ser Ala Ser Leu His Val Asp His Ser Glu Leu Gln Gly Arg Gly 195 200 205	864
25	cgg ttg cgt acc cgg gat atg gtc cgt gtt ctc atc tgt att gag tcc Arg Leu Arg Thr Arg Asp Met Val Arg Val Leu Ile Cys Ile Glu Ser 210 215 220	912
30	ttg tgt cat cgt cat acg tcc ctg gag gct gta tca ggt ctg gag agc Leu Cys His Arg His Thr Ser Leu Glu Ala Val Ser Gly Leu Glu Ser 225 230 235 240	960
35	aac agc agg gtc ttc aca gtg cag gtt cag ggg ctg ctg cat cta cag Asn Ser Arg Val Phe Thr Val Gln Val Gln Gly Leu Leu His Leu Gln 245 250 255	1008
40	tct gga cag tat gtc tct gtg ttc gtg gac aac agt tct ggg gca gtc Ser Gly Gln Tyr Val Ser Val Phe Val Asp Asn Ser Ser Gly Ala Val 260 265 270	1056
	ctc acc atc cag aac act tcc agc ttc tcg gga atg ctt ttg ggt acc Leu Thr Ile Gln Asn Thr Ser Ser Phe Ser Gly Met Leu Leu Gly Thr 275 280 285	1104
45	tagcggagct gaagaaacga ttgtggattg aggaaccaac accttgcttc ttagaggagc tgaaaaggac tactcactcc ccttttaata gttttcatag caataaagaa ctccaaactt cttcattct	1164 1224 1232

91

	Phe Gln Ala Pro Thr Thr Gln Gly Ala Phe Leu Arg Gly Ser Gly Leu	
	165 170 175	
5	Ser Leu Ser Leu Gly Arg Phe Thr Ala Pro Val Ser Ala Ile Phe Gln	
	180 185 190	
10	Phe Ser Ala Ser Leu His Val Asp His Ser Glu Leu Gln Gly Arg Gly	
	195 200 205	
15	Arg Leu Arg Thr Arg Asp Met Val Arg Val Leu Ile Cys Ile Glu Ser	
	210 215 220	
	Leu Cys His Arg His Thr Ser Leu Glu Ala Val Ser Gly Leu Glu Ser	
	225 230 235 240	
20	Asn Ser Arg Val Phe Thr Val Gln Val Gln Gly Leu Leu His Leu Gln	
	245 250 255	
25	Ser Gly Gln Tyr Val Ser Val Phe Val Asp Asn Ser Ser Gly Ala Val	
	260 265 270	
30	Leu Thr Ile Gln Asn Thr Ser Ser Phe Ser Gly Met Leu Leu Gly Thr	
	275 280 285	
35	<210> 12 <211> 477 <212> DNA <213> 人	
	<220> <221> CDS	
40	<222> (1).. (474) <223>	
45	<400> 12 gcg ccg cgc gtg gag gcc gct ttc ctc tgc cgc ctg cgc cgg gac gcg Ala Pro Arg Val Glu Ala Ala Phe Leu Cys Arg Leu Arg Arg Asp Ala 1 5 10 15	48
	ttg gtg gag cgg cgc gcg ctg cac gag ctt ggc gtc tac tac ctg ccc	96

	Leu Val Glu Arg Arg Ala Leu His Glu Leu Gly Val Tyr Tyr Leu Pro	
	20 25 30	
5	gac gcc gag ggt gcc ttc cgc cgc ggc ccg ggc ctg aac ttg acc agc Asp Ala Glu Gly Ala Phe Arg Arg Gly Pro Gly Leu Asn Leu Thr Ser	144
	35 40 45	
10	ggc cag tac agg gcg ccc gtg gct ggc ttc tac gct ctc gcc gcc acg Gly Gln Tyr Arg Ala Pro Val Ala Gly Phe Tyr Ala Leu Ala Ala Thr	192
	50 55 60	
15	ctg cac gtg gcg ctc ggg gag ccg ccg agg agg ggg ccg ccg cgc ccc Leu His Val Ala Leu Gly Glu Pro Pro Arg Arg Gly Pro Pro Arg Pro	240
	65 70 75 80	
20	cgg gac cac ctg cgc ctg ctc atc tgc atc cag tcc cgg tgc cag cgc Arg Asp His Leu Arg Leu Leu Ile Cys Ile Gln Ser Arg Cys Gln Arg	288
	85 90 95	
25	aac acg tcc ctg gag gcc atc atg ggc ctg gag agc agc agt gag ctc Asn Thr Ser Leu Glu Ala Ile Met Gly Leu Glu Ser Ser Ser Glu Leu	336
	100 105 110	
30	ttc acc atc tct gtg aat ggc gtc ctg tac ctg cag atg ggg cag tgg Phe Thr Ile Ser Val Asn Gly Val Leu Tyr Leu Gln Met Gly Gln Trp	384
	115 120 125	
35	acc tcc tgg gcg tgt gag cgg cca cca cag gcc ctt cct ctc agg ggc Thr Ser Trp Ala Cys Glu Arg Pro Pro Gln Ala Leu Pro Leu Arg Gly	432
	130 135 140	
40	aaa tgg agc aca gat cta gac aat gtg tgg aca gtg tca gag tag Lys Trp Ser Thr Asp Leu Asp Asn Val Trp Thr Val Ser Glu	477
	145 150 155	
45	<210> 13 <211> 158 <212> PRT <213> 人 <400> 13 Ala Pro Arg Val Glu Ala Ala Phe Leu Cys Arg Leu Arg Arg Asp Ala	
	1 5 10 15	
	Leu Val Glu Arg Arg Ala Leu His Glu Leu Gly Val Tyr Tyr Leu Pro	
	20 25 30	

5	Asp Ala Glu Gly Ala Phe Arg Arg Gly Pro Gly Leu Asn Leu Thr Ser 35 40 45
10	Gly Gln Tyr Arg Ala Pro Val Ala Gly Phe Tyr Ala Leu Ala Ala Thr 50 55 60
15	Leu His Val Ala Leu Gly Glu Pro Pro Arg Arg Gly Pro Pro Arg Pro 65 70 75 80
20	Arg Asp His Leu Arg Leu Leu Ile Cys Ile Gln Ser Arg Cys Gln Arg 85 90 95
25	Asn Thr Ser Leu Glu Ala Ile Met Gly Leu Glu Ser Ser Ser Glu Leu 100 105 110
30	Phe Thr Ile Ser Val Asn Gly Val Leu Tyr Leu Gln Met Gly Gln Trp 115 120 125
35	Thr Ser Trp Ala Cys Glu Arg Pro Pro Gln Ala Leu Pro Leu Arg Gly 130 135 140
40	Lys Trp Ser Thr Asp Leu Asp Asn Val Trp Thr Val Ser Glu 145 150 155
45	<210> 14 <211> 3180 <212> DNA <213> 人 <220> <221> CDS <222> (143).. (2677) <223> <400> 14 gctggaagca gcgctcttatt ttaccttggt ctcccacttc ctgaagatgc taaactcctg 60 gtggactgca gaggagaggg attcagtcctt ctctgatgt gtttgccctgt aggtacctga 120

	gttgacaccg aagctcctaa ag atg ctg agc ggc gtt tgg ttc ctc agt gtg	172
	Met Leu Ser Gly Val Trp Phe Leu Ser Val	
	1 5 10	
5	tta acc gtg gcc ggg atc tta cag aca gag agt cgc aaa act gcc aaa	220
	Leu Thr Val Ala Gly Ile Leu Gln Thr Glu Ser Arg Lys Thr Ala Lys	
	15 20 25	
10	gac att tgc aag atc cgc tgt ctg tgc gaa gaa aag gaa aac gta ctg	268
	Asp Ile Cys Lys Ile Arg Cys Leu Cys Glu Glu Lys Glu Asn Val Leu	
	30 35 40	
15	aat atc aac tgt gag aac aaa gga ttt aca aca gtt agc ctg ctc cag	316
	Asn Ile Asn Cys Glu Asn Lys Gly Phe Thr Thr Val Ser Leu Leu Gln	
	45 50 55	
20	ccc ccc cag tat cga atc tat cag ctt ttt ctc aat gga aac ctc ttg	364
	Pro Pro Gln Tyr Arg Ile Tyr Gln Leu Phe Leu Asn Gly Asn Leu Leu	
	60 65 70	
25	aca aga ctg tat cca aac gaa ttt gtc aat tac tcc aac gcg gtg act	412
	Thr Arg Leu Tyr Pro Asn Glu Phe Val Asn Tyr Ser Asn Ala Val Thr	
	75 80 85 90	
30	ctt cac cta ggt aac aac ggg tta cag gag atc cga acg ggg gca ttc	460
	Leu His Leu Gly Asn Asn Gly Leu Gln Glu Ile Arg Thr Gly Ala Phe	
	95 100 105	
35	agt ggc ctg aaa act ctc aaa aga ctg cat ctc aac aac aac aag ctt	508
	Ser Gly Leu Lys Thr Leu Lys Arg Leu His Leu Asn Asn Asn Lys Leu	
	110 115 120	
40	gag ata ttg agg gag gac acc ttc cta ggc ctg gag agc ctg gag tat	556
	Glu Ile Leu Arg Glu Asp Thr Phe Leu Gly Leu Glu Ser Leu Glu Tyr	
	125 130 135	
45	ctc cag gcc gac tac aat tac atc agt gcc atc gag gct ggg gca ttc	604
	Leu Gln Ala Asp Tyr Asn Tyr Ile Ser Ala Ile Glu Ala Gly Ala Phe	
	140 145 150	
50	agc aaa ctt aac aag ctc aaa gtg ctc atc ctg aat gac aac ctt ctg	652
	Ser Lys Leu Asn Lys Leu Lys Val Leu Ile Leu Asn Asp Asn Leu Leu	
	155 160 165 170	
55	ctt tca ctg ccc agc aat gtg ttc cgc ttt gtc ctg ctg acc cac tta	700
	Leu Ser Leu Pro Ser Asn Val Phe Arg Phe Val Leu Leu Thr His Leu	
	175 180 185	

	gac ctc agg ggg aat agg cta aaa gta atg cct ttt gct ggc gtc ctt Asp Leu Arg Gly Asn Arg Leu Lys Val Met Pro Phe Ala Gly Val Leu 190 195 200	748
5	gaa cat att gga ggg atc atg gag att cag ctg gag gaa aat cca tgg Glu His Ile Gly Gly Ile Met Glu Ile Gln Leu Glu Glu Asn Pro Trp 205 210 215	796
10	aat tgc act tgt gac tta ctt cct ctc aag gcc tgg cta gac acc ata Asn Cys Thr Cys Asp Leu Leu Pro Leu Lys Ala Trp Leu Asp Thr Ile 220 225 230	844
15	act gtt ttt gtg gga gag att gtc tgt gag act ccc ttt agg ttg cat Thr Val Phe Val Gly Glu Ile Val Cys Glu Thr Pro Phe Arg Leu His 235 240 245 250	892
20	ggg aaa gac gtg acc cag ctg acc agg caa gac ctc tgt ccc aga aaa Gly Lys Asp Val Thr Gln Leu Thr Arg Gln Asp Leu Cys Pro Arg Lys 255 260 265	940
	agt gcc agt gat tcc agt cag agg ggc agc cat gct gac acc cac gtc Ser Ala Ser Asp Ser Ser Gln Arg Gly Ser His Ala Asp Thr His Val 270 275 280	988
25	caa agg ctg tca cct aca atg aat cct gct ctc aac cca acc agg gct Gln Arg Leu Ser Pro Thr Met Asn Pro Ala Leu Asn Pro Thr Arg Ala 285 290 295	1036
30	ccg aaa gcc agc cgg ccg ccc aaa atg aga aat cgt cca act ccc cga Pro Lys Ala Ser Arg Pro Pro Lys Met Arg Asn Arg Pro Thr Pro Arg 300 305 310	1084
35	gtg act gtg tca aag gac agg caa agt ttt gga ccc atc atg gtg tac Val Thr Val Ser Lys Asp Arg Gln Ser Phe Gly Pro Ile Met Val Tyr 315 320 325 330	1132
40	cag acc aag tct cct gtg cct ctc acc tgt ccc agc agc tgt gtc tgc Gln Thr Lys Ser Pro Val Pro Leu Thr Cys Pro Ser Ser Cys Val Cys 335 340 345	1180
	acc tct cag agc tca gac aat ggt ctg aat gta aac tgc caa gaa agg Thr Ser Gln Ser Ser Asp Asn Gly Leu Asn Val Asn Cys Gln Glu Arg 350 355 360	1228
45	aag ttc act aat atc tct gac ctg cag ccc aaa ccg acc agt cca aag Lys Phe Thr Asn Ile Ser Asp Leu Gln Pro Lys Pro Thr Ser Pro Lys 365 370 375	1276
	aaa ctc tac cta aca ggg aac tat ctt caa act gtc tat aag aat gac	1324

	Lys Leu Tyr Leu Thr Gly Asn Tyr Leu Gln Thr Val Tyr Lys Asn Asp	
	380 385 390	
5	ctc tta gaa tac agt tct ttg gac tta ctg cac tta gga aac aac agg Leu Leu Glu Tyr Ser Ser Leu Asp Leu Leu His Leu Gly Asn Asn Arg	1372
	395 400 405 410	
10	att gca gtc att cag gaa ggt gcc ttt aca aac ctg acc agt tta cgc Ile Ala Val Ile Gln Glu Gly Ala Phe Thr Asn Leu Thr Ser Leu Arg	1420
	415 420 425	
15	aga ctt tat ctg aat ggc aat tac ctt gaa gtg ctg tac cct tct atg Arg Leu Tyr Leu Asn Gly Asn Tyr Leu Glu Val Leu Tyr Pro Ser Met	1468
	430 435 440	
20	ttt gat gga ctg cag agc ttg caa tat ctc tat tta gag tat aat gtc Phe Asp Gly Leu Gln Ser Leu Gln Tyr Leu Tyr Leu Glu Tyr Asn Val	1516
	445 450 455	
25	att aag gaa att aag cct ctg acc ttt gat gct ttg att aac cta cag Ile Lys Glu Ile Lys Pro Leu Thr Phe Asp Ala Leu Ile Asn Leu Gln	1564
	460 465 470	
30	cta ctg ttt ctg aac aac aac ctt ctt cgg tcc tta cct gat aat ata Leu Leu Phe Leu Asn Asn Asn Leu Leu Arg Ser Leu Pro Asp Asn Ile	1612
	475 480 485 490	
35	ttt ggg ggg acg gcc cta acc agg ctg aat ctg aga aac aac cat ttt Phe Gly Gly Thr Ala Leu Thr Arg Leu Asn Leu Arg Asn Asn His Phe	1660
	495 500 505	
40	tct cac ctg ccc gtg aaa ggg gtt ctg gat cag ctc ccg gct ttc atc Ser His Leu Pro Val Lys Gly Val Leu Asp Gln Leu Pro Ala Phe Ile	1708
	510 515 520	
45	cag ata gat ctg cag gag aac ccc tgg gac tgt acc tgt gac atc atg Gln Ile Asp Leu Gln Glu Asn Pro Trp Asp Cys Thr Cys Asp Ile Met	1756
	525 530 535	
50	ggg ctg aaa gac tgg aca gaa cat gcc aat tcc cct gtc atc att aat Gly Leu Lys Asp Trp Thr Glu His Ala Asn Ser Pro Val Ile Ile Asn	1804
	540 545 550	
55	gag gtg act tgc gaa tct cct gct aag cat gca ggg gag ata cta aaa Glu Val Thr Cys Glu Ser Pro Ala Lys His Ala Gly Glu Ile Leu Lys	1852
	555 560 565 570	
60	ttt ctg ggg agg gag gct atc tgt cca gac agc cca aac ttg tca gat Phe Leu Gly Arg Glu Ala Ile Cys Pro Asp Ser Pro Asn Leu Ser Asp	1900

	575	580	585	
5	gga acc gtc ttg tca atg aat cac aat aca gac aca cct egg tgc ctt Gly Thr Val Leu Ser Met Asn His Asn Thr Asp Thr Pro Arg Ser Leu 590 595 600	1948		
10	agt gtg tct cct agt tcc tat cct gaa cta cac act gaa gtt cca ctg Ser Val Ser Pro Ser Ser Tyr Pro Glu Leu His Thr Glu Val Pro Leu 605 610 615	1996		
15	tct gtc tta att ctg gga ttg ctt gtt gtt ttc atc tta tct gtc tgt Ser Val Leu Ile Leu Gly Leu Leu Val Val Phe Ile Leu Ser Val Cys 620 625 630	2044		
20	ttt ggg gct ggt tta ttc gtc ttt gtc ttg aaa cgc cga aag gga gtg Phe Gly Ala Gly Leu Phe Val Phe Val Leu Lys Arg Arg Lys Gly Val 635 640 645 650	2092		
25	ccg agc gtt ccc agg aat acc aac aac tta gac gta agc tcc ttt caa Pro Ser Val Pro Arg Asn Thr Asn Asn Leu Asp Val Ser Ser Phe Gln 655 660 665	2140		
30	tta cag tat ggg tct tac aac act gag act cac gat aaa aca gac ggc Leu Gln Tyr Gly Ser Tyr Asn Thr Glu Thr His Asp Lys Thr Asp Gly 670 675 680	2188		
35	cat gtc tac aac tat atc ccc cca cct gtg ggt cag atg tgc caa aac His Val Tyr Asn Tyr Ile Pro Pro Pro Val Gly Gln Met Cys Gln Asn 685 690 695	2236		
40	ccc atc tac atg cag aag gaa gga gac cca gta gcc tat tac cga aac Pro Ile Tyr Met Gln Lys Glu Gly Asp Pro Val Ala Tyr Tyr Arg Asn 700 705 710	2284		
45	ctg caa gag ttc agc tat agc aac ctg gag gag aaa aaa gaa gag cca Leu Gln Glu Phe Ser Tyr Ser Asn Leu Glu Glu Lys Lys Glu Glu Pro 715 720 725 730	2332		
50	gcc aca cct gct tac aca ata agt gcc act gag ctg cta gaa aag cag Ala Thr Pro Ala Tyr Thr Ile Ser Ala Thr Glu Leu Leu Glu Lys Gln 735 740 745	2380		
55	gcc aca cca aga gag cct gag ctg ctg tat caa aat att gct gag cga Ala Thr Pro Arg Glu Pro Glu Leu Leu Tyr Gln Asn Ile Ala Glu Arg 750 755 760	2428		
60	gtc aag gaa ctt ccc agc gca ggc cta gtc cac tat aac ttt tgt acc Val Lys Glu Leu Pro Ser Ala Gly Leu Val His Tyr Asn Phe Cys Thr 765 770 775	2476		

	tta cct aaa agg cag ttt gcc cct tcc tat gaa tct cga cgc caa aac	2524
	Leu Pro Lys Arg Gln Phe Ala Pro Ser Tyr Glu Ser Arg Arg Gln Asn	
	780 785 790	
5	caa gac aga atc aat aaa acc gtt tta tat gga act ccc agg aaa tgc	2572
	Gln Asp Arg Ile Asn Lys Thr Val Leu Tyr Gly Thr Pro Arg Lys Cys	
	795 800 805 810	
10	ttt gtg ggg cag tca aaa ccc aac cac cct tta ctg caa got aag ccg	2620
	Phe Val Gly Gln Ser Lys Pro Asn His Pro Leu Leu Gln Ala Lys Pro	
	815 820 825	
15	caa tca gaa cgc gac tac ctc gaa gtt ctg gaa aaa caa act gca atc	2668
	Gln Ser Glu Pro Asp Tyr Leu Glu Val Leu Glu Lys Gln Thr Ala Ile	
	830 835 840	
20	agt cag ctg tgaaggaaa tcatttacaa cctaaggca tcagaggatg	2717
	Ser Gln Leu	
	845	
	ctgctcogaa ctgttgaaa caaggacatt agcttttgtg tttgtttttg ttctcccttt	2777
	cccagtgtta atgggggact ttgaaaatgt ttgggagata ggatgaagtc atgattttgc	2837
25	ttttgcaagt ttctctttaa attattttctc tctcgtctc ctcctctctt ttttttttt	2897
	tttttttttt tctttttccc ttctcttctt aggaaccatc agtggacatg aatgtttcta	2957
30	caatgcattt ctccatagat tttgtttatg gttttgtttc tttttctctc tttgtttttc	3017
	agtgtgggag tggaagagg agattatagt gactgaagaa agaataggca aacttttcaa	3077
	atgaaaatgg atatttagtg tattttgtag aagatctcca aagatctttt gtgactacaa	3137
35	cttcttttgt aaataatgat atatggtatt tccatcgtca gtt	3180
40	<210> 15	
	<211> 845	
	<212> PRT	
	<213> 人	
45	<400> 15	
	Met Leu Ser Gly Val Trp Phe Leu Ser Val Leu Thr Val Ala Gly Ile	
	1 5 10 15	

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

	210	215	220	
5	Leu Pro Leu Lys Ala Trp	Leu Asp Thr Ile Thr	Val Phe Val Gly Glu	225 230 235 240
10	Ile Val Cys Glu Thr Pro Phe Arg Leu His Gly Lys Asp Val Thr Gln	245 250 255		
15	Leu Thr Arg Gln Asp Leu Cys Pro Arg Lys Ser Ala Ser Asp Ser Ser	260 265 270		
20	Gln Arg Gly Ser His Ala Asp Thr His Val Gln Arg Leu Ser Pro Thr	275 280 285		
25	Met Asn Pro Ala Leu Asn Pro Thr Arg Ala Pro Lys Ala Ser Arg Pro	290 295 300		
30	Pro Lys Met Arg Asn Arg Pro Thr Pro Arg Val Thr Val Ser Lys Asp	305 310 315 320		
35	Arg Gln Ser Phe Gly Pro Ile Met Val Tyr Gln Thr Lys Ser Pro Val	325 330 335		
40	Pro Leu Thr Cys Pro Ser Ser Cys Val Cys Thr Ser Gln Ser Ser Asp	340 345 350		
45	Asn Gly Leu Asn Val Asn Cys Gln Glu Arg Lys Phe Thr Asn Ile Ser	355 360 365		
50	Asp Leu Gln Pro Lys Pro Thr Ser Pro Lys Lys Leu Tyr Leu Thr Gly	370 375 380		
55	Asn Tyr Leu Gln Thr Val Tyr Lys Asn Asp Leu Leu Glu Tyr Ser Ser	385 390 395 400		
60	Leu Asp Leu Leu His Leu Gly Asn Asn Arg Ile Ala Val Ile Gln Glu	405 410 415		

	Gly	Ala	Phe	Thr	Asn	Leu	Thr	Ser	Leu	Arg	Arg	Leu	Tyr	Leu	Asn	Gly
					420				425					430		
5																
	Asn	Tyr	Leu	Glu	Val	Leu	Tyr	Pro	Ser	Met	Phe	Asp	Gly	Leu	Gln	Ser
			435					440					445			
10																
	Leu	Gln	Tyr	Leu	Tyr	Leu	Glu	Tyr	Asn	Val	Ile	Lys	Glu	Ile	Lys	Pro
		450					455					460				
15																
	Leu	Thr	Phe	Asp	Ala	Leu	Ile	Asn	Leu	Gln	Leu	Leu	Phe	Leu	Asn	Asn
	465					470				475					480	
20																
	Asn	Leu	Leu	Arg	Ser	Leu	Pro	Asp	Asn	Ile	Phe	Gly	Gly	Thr	Ala	Leu
				485					490						495	
25																
	Thr	Arg	Leu	Asn	Leu	Arg	Asn	Asn	His	Phe	Ser	His	Leu	Pro	Val	Lys
			500					505					510			
30																
	Gly	Val	Leu	Asp	Gln	Leu	Pro	Ala	Phe	Ile	Gln	Ile	Asp	Leu	Gln	Glu
		515					520					525				
35																
	Asn	Pro	Trp	Asp	Cys	Thr	Cys	Asp	Ile	Met	Gly	Leu	Lys	Asp	Trp	Thr
		530					535					540				
40																
	Glu	His	Ala	Asn	Ser	Pro	Val	Ile	Ile	Asn	Glu	Val	Thr	Cys	Glu	Ser
	545					550				555					560	
45																
	Pro	Ala	Lys	His	Ala	Gly	Glu	Ile	Leu	Lys	Phe	Leu	Gly	Arg	Glu	Ala
				565					570					575		
50																
	Ile	Cys	Pro	Asp	Ser	Pro	Asn	Leu	Ser	Asp	Gly	Thr	Val	Leu	Ser	Met
			580					585					590			
55																
	Asn	His	Asn	Thr	Asp	Thr	Pro	Arg	Ser	Leu	Ser	Val	Ser	Pro	Ser	Ser
		595					600					605				

	Tyr	Pro	Glu	Leu	His	Thr	Glu	Val	Pro	Leu	Ser	Val	Leu	Ile	Leu	Gly
	610						615					620				
5	Leu	Leu	Val	Val	Phe	Ile	Leu	Ser	Val	Cys	Phe	Gly	Ala	Gly	Leu	Phe
	625					630					635				640	
10	Val	Phe	Val	Leu	Lys	Arg	Arg	Lys	Gly	Val	Pro	Ser	Val	Pro	Arg	Asn
					645					650					655	
15	Thr	Asn	Asn	Leu	Asp	Val	Ser	Ser	Phe	Gln	Leu	Gln	Tyr	Gly	Ser	Tyr
				660					665					670		
20	Asn	Thr	Glu	Thr	His	Asp	Lys	Thr	Asp	Gly	His	Val	Tyr	Asn	Tyr	Ile
			675					680					685			
25	Pro	Pro	Pro	Val	Gly	Gln	Met	Cys	Gln	Asn	Pro	Ile	Tyr	Met	Gln	Lys
	690						695					700				
30	Glu	Gly	Asp	Pro	Val	Ala	Tyr	Tyr	Arg	Asn	Leu	Gln	Glu	Phe	Ser	Tyr
	705					710					715				720	
35	Ser	Asn	Leu	Glu	Glu	Lys	Lys	Glu	Glu	Pro	Ala	Thr	Pro	Ala	Tyr	Thr
				725						730					735	
40	Ile	Ser	Ala	Thr	Glu	Leu	Leu	Glu	Lys	Gln	Ala	Thr	Pro	Arg	Glu	Pro
				740					745					750		
45	Glu	Leu	Leu	Tyr	Gln	Asn	Ile	Ala	Glu	Arg	Val	Lys	Glu	Leu	Pro	Ser
		755						760					765			
50	Ala	Gly	Leu	Val	His	Tyr	Asn	Phe	Cys	Thr	Leu	Pro	Lys	Arg	Gln	Phe
		770						775					780			
55	Ala	Pro	Ser	Tyr	Glu	Ser	Arg	Arg	Gln	Asn	Gln	Asp	Arg	Ile	Asn	Lys
	785						790					795			800	

	Thr Val Leu Tyr Gly Thr Pro Arg Lys Cys Phe Val Gly Gln Ser Lys	
	805	810 815
5	Pro Asn His Pro Leu Leu Gln Ala Lys Pro Gln Ser Glu Pro Asp Tyr	
	820	825 830
10	Leu Glu Val Leu Glu Lys Gln Thr Ala Ile Ser Gln Leu	
	835	840 845
15	<210> 16 <211> 469 <212> DNA <213> 小家鼠	
20	<400> 16 ctgaaattcc tgggaaggga ggctatttgt ccagaaaatc ctaacctgtc agatgggact	60
	at ttgtgtcaa tgaatcaca cacagacaca cctagatcac ttagtgtgtc tcttagttct	120
	tacccogaac tacacactga agttccactc tccgttttaa ttttaggatt gcttgtggtt	180
25	tttatcctgt ctgtctgttt tggggcgggg ttgttcgtct ttgttctgaa gcgtcgaaag	240
	ggagtgcaca atgttcccag gaatgccacc aacttagatg taagttcctt ccagttacaa	300
30	tatgggtctt acaacaccga gactaatgat aaagctgatg gccacgtcta taactacatt	360
	cctccacctg tgggtcagat gtgccaaaac cccatctaca tgcagaagga aggagacca	420
	gtggcctatt accgaaatct gcaggacttc agctatggca acctggagg	469
35	<210> 17 <211> 156 <212> PRT <213> 小家鼠	
40	<400> 17	
45	Leu Lys Phe Leu Gly Arg Glu Ala Ile Cys Pro Glu Asn Pro Asn Leu	
	1 5 10 15	
	Ser Asp Gly Thr Ile Leu Ser Met Asn His Asn Thr Asp Thr Pro Arg	
	20 25 30	

	Ser Leu Ser Val Ser Pro Ser Ser Tyr Pro Glu Leu His Thr Glu Val	
	35 40 45	
5	Pro Leu Ser Val Leu Ile Leu Gly Leu Leu Val Val Phe Ile Leu Ser	
	50 55 60	
10	Val Cys Phe Gly Ala Gly Leu Phe Val Phe Val Leu Lys Arg Arg Lys	
	65 70 75 80	
15	Gly Val Pro Asn Val Pro Arg Asn Ala Thr Asn Leu Asp Val Ser Ser	
	85 90 95	
20	Phe Gln Leu Gln Tyr Gly Ser Tyr Asn Thr Glu Thr Asn Asp Lys Ala	
	100 105 110	
25	Asp Gly His Val Tyr Asn Tyr Ile Pro Pro Pro Val Gly Gln Met Cys	
	115 120 125	
30	Gln Asn Pro Ile Tyr Met Gln Lys Glu Gly Asp Pro Val Ala Tyr Tyr	
	130 135 140	
35	Arg Asn Leu Gln Asp Phe Ser Tyr Gly Asn Leu Glu	
	145 150 155	
40	<210> 18 <211> 3402 <212> DNA <213> 人 <220> <221> CDS <222> (89).. (2899) <223>	
45	<400> 18 tagacgcgga gcccaaggag gtaaaatgca cacttgctgc cccccagtaa ctttgaaca	60
	ggaccttcac agaaaaatgc atagctgg atg ctg cag act cta gcg ttt gct	112
	Met Leu Gln Thr Leu Ala Phe Ala	

																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			</
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	----

5	cag cac atg gat aaa gtt gtg gag cta cag ctg gag gaa aac cct tgg	736
	Gln His Met Asp Lys Val Val Glu Leu Gln Leu Glu Glu Asn Pro Trp	
	205 210 215	
	aat tgt tct tgt gag ctg atc tct cta aag gat tgg ttg gac agc atc	784
	Asn Cys Ser Cys Glu Leu Ile Ser Leu Lys Asp Trp Leu Asp Ser Ile	
10	220 225 230	
	tcc tat tca gcc ctg gtg ggg gat gta gtt tgt gag acc ccc ttc cgc	832
	Ser Tyr Ser Ala Leu Val Gly Asp Val Val Cys Glu Thr Pro Phe Arg	
	235 240 245	
	tta cac gga agg gac ttg gac gag gta tcc aag cag gaa ctt tgc cca	880
15	Leu His Gly Arg Asp Leu Asp Glu Val Ser Lys Gln Glu Leu Cys Pro	
	250 255 260	
	agg aga ctt att tct gac tac gag atg agg ccg cag acg cct ttg agc	928
	Arg Arg Leu Ile Ser Asp Tyr Glu Met Arg Pro Gln Thr Pro Leu Ser	
	265 270 275 280	
20	acc acg ggg tat tta cac acc acc ccg gcg tca gtg aat tct gtg gcc	976
	Thr Thr Gly Tyr Leu His Thr Thr Pro Ala Ser Val Asn Ser Val Ala	
	285 290 295	
	act tct tcc tct gct gtt tac aaa ccc cct ttg aag ccc cct aag ggg	1024
	Thr Ser Ser Ser Ala Val Tyr Lys Pro Pro Leu Lys Pro Pro Lys Gly	
25	300 305 310	
	act cgc caa ccc aac aag ccc agg gtg cgc ccc acc tct cgg cag ccc	1072
	Thr Arg Gln Pro Asn Lys Pro Arg Val Arg Pro Thr Ser Arg Gln Pro	
	315 320 325	
	tct aag gac ttg ggc tac agc aac tat ggc ccc agc atc gcc tat cag	1120
30	Ser Lys Asp Leu Gly Tyr Ser Asn Tyr Gly Pro Ser Ile Ala Tyr Gln	
	330 335 340	
	acc aaa tcc ccg gtg cct ttg gag tgt ccc acc gcg tgc tct tgc aac	1168
	Thr Lys Ser Pro Val Pro Leu Glu Cys Pro Thr Ala Cys Ser Cys Asn	
	345 350 355 360	
35	ctg cag atc tct gat ctg ggc ctc aac gta aac tgc cag gag cga aag	1216
	Leu Gln Ile Ser Asp Leu Gly Leu Asn Val Asn Cys Gln Glu Arg Lys	
	365 370 375	
	atc gag agc atc gct gaa ctg cag ccc aag ccc tac aat ccc aag aaa	1264
	Ile Glu Ser Ile Ala Glu Leu Gln Pro Lys Pro Tyr Asn Pro Lys Lys	
40	380 385 390	
	45	

	atg tat ctg aca gag aac tac atc gct gtc gtg cgc agg aca gac ttc Met Tyr Leu Thr Glu Asn Tyr Ile Ala Val Val Arg Arg Thr Asp Phe 395 400 405	1312
5	ctg gag gcc acg ggg ctg gac ctc ctg cac ctg ggg aat aac cgc atc Leu Glu Ala Thr Gly Leu Asp Leu Leu His Leu Gly Asn Asn Arg Ile 410 415 420	1360
10	tgc atg atc cag gac cgc gct ttc ggg gat ctc acc aac ctg agg cgc Ser Met Ile Gln Asp Arg Ala Phe Gly Asp Leu Thr Asn Leu Arg Arg 425 430 435 440	1408
15	ctc tac ctg aat ggc aac agg atc gag agg ctg agc ccg gag tta ttc Leu Tyr Leu Asn Gly Asn Arg Ile Glu Arg Leu Ser Pro Glu Leu Phe 445 450 455	1456
20	tat ggc ctg cag agc ctg cag tat ctc ttc ctc cag tac aat ctc atc Tyr Gly Leu Gln Ser Leu Gln Tyr Leu Phe Leu Gln Tyr Asn Leu Ile 460 465 470	1504
	cgc gag att cag tct gga act ttt gac ccg gtc cca aac ctc cag ctg Arg Glu Ile Gln Ser Gly Thr Phe Asp Pro Val Pro Asn Leu Gln Leu 475 480 485	1552
25	cta ttc ttg aat aac aac ctc ctg cag gcc atg ccc tca ggc gtc ttc Leu Phe Leu Asn Asn Asn Leu Leu Gln Ala Met Pro Ser Gly Val Phe 490 495 500	1600
30	tct ggc ttg acc ctc ctc agg cta aac ctg agg agt aac cac ttc acc Ser Gly Leu Thr Leu Leu Arg Leu Asn Leu Arg Ser Asn His Phe Thr 505 510 515 520	1648
35	tcc ttg cca gtg agt gga gtt ttg gac cag ctg aag tca ctc atc caa Ser Leu Pro Val Ser Gly Val Leu Asp Gln Leu Lys Ser Leu Ile Gln 525 530 535	1696
40	atc gac ctg cat gac aat cct tgg gat tgt acc tgt gac att gtg ggc Ile Asp Leu His Asp Asn Pro Trp Asp Cys Thr Cys Asp Ile Val Gly 540 545 550	1744
	atg aag ctg tgg gtg gag cag ctc aaa gtg ggc gtc cta gtg gac gag Met Lys Leu Trp Val Glu Gln Leu Lys Val Gly Val Leu Val Asp Glu 555 560 565	1792
45	gtg atc tgt aag gcg ccc aaa aaa ttc gct gag acc gac atg cgc tcc Val Ile Cys Lys Ala Pro Lys Lys Phe Ala Glu Thr Asp Met Arg Ser 570 575 580	1840
	att aag tcg gag ctg ctg tgc cct gac tat tca gat gta gta gtt tcc	1888

	Ile Lys Ser Glu Leu Leu Cys Pro Asp Tyr Ser Asp Val Val Val Ser	
	585 590 595 600	
5	acg ccc aca ccc tcc tct atc cag gtc cct gcg agg acc agc gcc gtg Thr Pro Thr Pro Ser Ser Ile Gln Val Pro Ala Arg Thr Ser Ala Val	1936
	605 610 615	
10	act cct gcg gtc cgg ttg aat agc acc ggg gcc ccc gcg agc ttg ggc Thr Pro Ala Val Arg Leu Asn Ser Thr Gly Ala Pro Ala Ser Leu Gly	1984
	620 625 630	
15	gca ggc gga ggg gcg tcg tcg gtg ccc ttg tct gtg tta att ctc agc Ala Gly Gly Gly Ala Ser Ser Val Pro Leu Ser Val Leu Ile Leu Ser	2032
	635 640 645	
	ctc ctg ctg gtt ttc atc atg tcc gtc ttc gtg gcc gcc ggg ctc ttc Leu Leu Leu Val Phe Ile Met Ser Val Phe Val Ala Ala Gly Leu Phe	2080
	650 655 660	
20	gtg ctg gtc atg aag cgc agg aag aag aac cag agc gac cac acc agc Val Leu Val Met Lys Arg Arg Lys Lys Asn Gln Ser Asp His Thr Ser	2128
	665 670 675 680	
25	acc aac aac tcc gac gtg agc tcc ttt aac atg cag tac agc gtg tac Thr Asn Asn Ser Asp Val Ser Ser Phe Asn Met Gln Tyr Ser Val Tyr	2176
	685 690 695	
30	ggc ggc ggc ggc ggc acg ggc ggc cac cca cac gcg cac gtg cat cac Gly Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly His Pro His Ala His Val His His	2224
	700 705 710	
35	cgc ggg ccc gcg ctg ccc aag gtg aag acg ccc gcg ggc cac gtg tat Arg Gly Pro Ala Leu Pro Lys Val Lys Thr Pro Ala Gly His Val Tyr	2272
	715 720 725	
	gaa tac atc ccc cac cca ctg ggc cac atg tgc aaa aac ccc atc tac Glu Tyr Ile Pro His Pro Leu Gly His Met Cys Lys Asn Pro Ile Tyr	2320
	730 735 740	
40	cgc tcc cga gag ggc aac tcc gta gag gat tac aaa gac ctg cac gag Arg Ser Arg Glu Gly Asn Ser Val Glu Asp Tyr Lys Asp Leu His Glu	2368
	745 750 755 760	
45	ctc aag gtc acc tac agc agc aac cac cac ctg cag cag cag cag cag Leu Lys Val Thr Tyr Ser Ser Asn His His Leu Gln Gln Gln Gln Gln	2416
	765 770 775	
	ccg ccg ccg cca ccg cag cag cca cag cag cag ccc ccg ccg cag ctg Pro Pro Pro Pro Pro Gln Gln Pro Gln Gln Gln Pro Pro Pro Gln Leu	2464

	780	785	790	
5	cag ctg cag cct ggg gag gag gag agg cgg gaa agc cac cac ttg cgg Gln Leu Gln Pro Gly Glu Glu Glu Arg Arg Glu Ser His His Leu Arg 795 800 805	2512		
10	agc ccc gcc tac agc gtc agc acc atc gag ccc cgg gag gac ctg ctg Ser Pro Ala Tyr Ser Val Ser Thr Ile Glu Pro Arg Glu Asp Leu Leu 810 815 820	2560		
15	tcg ccg gtg cag gac gcc gac cgc ttt tac agg ggc att tta gaa cca Ser Pro Val Gln Asp Ala Asp Arg Phe Tyr Arg Gly Ile Leu Glu Pro 825 830 835 840	2608		
20	gac aaa cac tgc tcc acc acc ccc gcc ggc aat agc ctc ccg gaa tat Asp Lys His Cys Ser Thr Thr Pro Ala Gly Asn Ser Leu Pro Glu Tyr 845 850 855	2656		
25	ccc aaa ttc ccg tgc agc ccc gct gct tac act ttc tcc ccc aac tat Pro Lys Phe Pro Cys Ser Pro Ala Ala Tyr Thr Phe Ser Pro Asn Tyr 860 865 870	2704		
30	gac ctg aga cgc ccc cat cag tat ttg cac ccg ggg gca ggg gac agc Asp Leu Arg Arg Pro His Gln Tyr Leu His Pro Gly Ala Gly Asp Ser 875 880 885	2752		
35	agg cta cgg gaa ccg gtg ctc tac agc ccc ccg agt gct gtc ttt gta Arg Leu Arg Glu Pro Val Leu Tyr Ser Pro Pro Ser Ala Val Phe Val 890 895 900	2800		
40	gaa ccc aac cgg aac gaa tat ctg gag tta aaa gca aaa cta aac gtt Glu Pro Asn Arg Asn Glu Tyr Leu Glu Leu Lys Ala Lys Leu Asn Val 905 910 915 920	2848		
45	gag ccg gac tac ctc gaa gtg ctg gaa aaa cag acc acg ttt agc cag Glu Pro Asp Tyr Leu Glu Val Leu Glu Lys Gln Thr Thr Phe Ser Gln 925 930 935	2896		
50	ttc taaaagcaaa gaaactctct tggagctttt gcatttaaaa caaacaagca Phe	2949		
55	agcagacaca cacagtgaac acatttgatt aattgtgttg tttcaacgtt tagggtgaag	3009		
60	tgccttggca cgggatttct cagcttcggt ggaagatacg aaaagggtgt gcaatttcc	3069		
65	ttaaaattta cacgtgggaa acatttgtgt aaactgggca catcactttc tcttcttg	3129		
70	tgtggggcag gtgtggagaa gggctttaag gaggccaatt tgctgcgcgg gtgacctgtg	3189		

	aaagtcaca gtcatttttg tagtggttgg aagtgctaag aatggtggat gatggcagag	3249
5	catagattct actcttcttc ttttgettcc tccccctccc ccgccccctgc cccacctctc	3309
	tttctccctt ttttaagccat ggggtgggtct aactggcttt tgtggagaaa ttagcacacc	3369
	ccaactttaa taggaaattt gttctctttt tcc	3402
10	<210> 19	
	<211> 937	
	<212> PRT	
	<213> 人	
15	<400> 19	
	Met Leu Gln Thr Leu Ala Phe Ala Val Thr Ser Leu Val Leu Ser Cys	
20	1 5 10 15	
	Ala Glu Thr Ile Asp Tyr Tyr Gly Glu Ile Cys Asp Asn Ala Cys Pro	
	20 25 30	
25	Cys Glu Glu Lys Asp Gly Ile Leu Thr Val Ser Cys Glu Asn Arg Gly	
	35 40 45	
30	Ile Ile Ser Leu Ser Glu Ile Ser Pro Pro Arg Phe Pro Ile Tyr His	
	50 55 60	
	Leu Leu Leu Ser Gly Asn Leu Leu Asn Arg Leu Tyr Pro Asn Glu Phe	
35	65 70 75 80	
	Val Asn Tyr Thr Gly Ala Ser Ile Leu His Leu Gly Ser Asn Val Ile	
40	85 90 95	
	Gln Asp Ile Glu Thr Gly Ala Phe His Gly Leu Arg Gly Leu Arg Arg	
	100 105 110	
45	Leu His Leu Asn Asn Asn Lys Leu Glu Leu Leu Arg Asp Asp Thr Phe	
	115 120 125	

	Leu Gly Leu Glu Asn Leu Glu Tyr Leu Gln Val Asp Tyr Asn Tyr Ile
	130 135 140
5	Ser Val Ile Glu Pro Asn Ala Phe Gly Lys Leu His Leu Leu Gln Val
	145 150 155 160
10	Leu Ile Leu Asn Asp Asn Leu Leu Ser Ser Leu Pro Asn Asn Leu Phe
	165 170 175
15	Arg Phe Val Pro Leu Thr His Leu Asp Leu Arg Gly Asn Arg Leu Lys
	180 185 190
20	Leu Leu Pro Tyr Val Gly Leu Leu Gln His Met Asp Lys Val Val Glu
	195 200 205
25	Leu Gln Leu Glu Glu Asn Pro Trp Asn Cys Ser Cys Glu Leu Ile Ser
	210 215 220
30	Leu Lys Asp Trp Leu Asp Ser Ile Ser Tyr Ser Ala Leu Val Gly Asp
	225 230 235 240
35	Val Val Cys Glu Thr Pro Phe Arg Leu His Gly Arg Asp Leu Asp Glu
	245 250 255
40	Val Ser Lys Gln Glu Leu Cys Pro Arg Arg Leu Ile Ser Asp Tyr Glu
	260 265 270
45	Met Arg Pro Gln Thr Pro Leu Ser Thr Thr Gly Tyr Leu His Thr Thr
	275 280 285
50	Pro Ala Ser Val Asn Ser Val Ala Thr Ser Ser Ser Ala Val Tyr Lys
	290 295 300
55	Pro Pro Leu Lys Pro Pro Lys Gly Thr Arg Gln Pro Asn Lys Pro Arg
	305 310 315 320
60	Val Arg Pro Thr Ser Arg Gln Pro Ser Lys Asp Leu Gly Tyr Ser Asn

	325	330	335
5	Tyr Gly Pro Ser Ile Ala Tyr Gln Thr Lys Ser Pro Val Pro Leu Glu 340	345	350
10	Cys Pro Thr Ala Cys Ser Cys Asn Leu Gln Ile Ser Asp Leu Gly Leu 355	360	365
15	Asn Val Asn Cys Gln Glu Arg Lys Ile Glu Ser Ile Ala Glu Leu Gln 370	375	380
20	Pro Lys Pro Tyr Asn Pro Lys Lys Met Tyr Leu Thr Glu Asn Tyr Ile 385	390	395 400
25	Ala Val Val Arg Arg Thr Asp Phe Leu Glu Ala Thr Gly Leu Asp Leu 405	410	415
30	Leu His Leu Gly Asn Asn Arg Ile Ser Met Ile Gln Asp Arg Ala Phe 420	425	430
35	Gly Asp Leu Thr Asn Leu Arg Arg Leu Tyr Leu Asn Gly Asn Arg Ile 435	440	445
40	Glu Arg Leu Ser Pro Glu Leu Phe Tyr Gly Leu Gln Ser Leu Gln Tyr 450	455	460
45	Leu Phe Leu Gln Tyr Asn Leu Ile Arg Glu Ile Gln Ser Gly Thr Phe 465	470	475 480
50	Asp Pro Val Pro Asn Leu Gln Leu Leu Phe Leu Asn Asn Asn Leu Leu 485	490	495
55	Gln Ala Met Pro Ser Gly Val Phe Ser Gly Leu Thr Leu Leu Arg Leu 500	505	510
60	Asn Leu Arg Ser Asn His Phe Thr Ser Leu Pro Val Ser Gly Val Leu 515	520	525

5	Asp Gln Leu Lys Ser Leu Ile Gln Ile Asp Leu His Asp Asn Pro Trp	530	535	540	
10	Asp Cys Thr Cys Asp Ile Val Gly Met Lys Leu Trp Val Glu Gln Leu	545	550	555	560
15	Lys Val Gly Val Leu Val Asp Glu Val Ile Cys Lys Ala Pro Lys Lys	565	570	575	
20	Asp Tyr Ser Asp Val Val Val Ser Thr Pro Thr Pro Ser Ser Ile Gln	595	600	605	
25	Val Pro Ala Arg Thr Ser Ala Val Thr Pro Ala Val Arg Leu Asn Ser	610	615	620	
30	Thr Gly Ala Pro Ala Ser Leu Gly Ala Gly Gly Gly Ala Ser Ser Val	625	630	635	640
35	Pro Leu Ser Val Leu Ile Leu Ser Leu Leu Leu Val Phe Ile Met Ser	645	650	655	
40	Val Phe Val Ala Ala Gly Leu Phe Val Leu Val Met Lys Arg Arg Lys	660	665	670	
45	Lys Asn Gln Ser Asp His Thr Ser Thr Asn Asn Ser Asp Val Ser Ser	675	680	685	
	Phe Asn Met Gln Tyr Ser Val Tyr Gly Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly	690	695	700	
	His Pro His Ala His Val His His Arg Gly Pro Ala Leu Pro Lys Val	705	710	715	720

	Lys Thr Pro Ala Gly His Val Tyr Glu Tyr Ile Pro His Pro Leu Gly	
	725	730 735
5	His Met Cys Lys Asn Pro Ile Tyr Arg Ser Arg Glu Gly Asn Ser Val	
	740	745 750
10	Glu Asp Tyr Lys Asp Leu His Glu Leu Lys Val Thr Tyr Ser Ser Asn	
	755	760 765
15	His His Leu Gln Gln Gln Gln Gln Pro Pro Pro Pro Pro Gln Gln Pro	
	770	775 780
20	Gln Gln Gln Pro Pro Pro Gln Leu Gln Leu Gln Pro Gly Glu Glu Glu	
	785	790 795 800
25	Arg Arg Glu Ser His His Leu Arg Ser Pro Ala Tyr Ser Val Ser Thr	
	805	810 815
30	Ile Glu Pro Arg Glu Asp Leu Leu Ser Pro Val Gln Asp Ala Asp Arg	
	820	825 830
35	Phe Tyr Arg Gly Ile Leu Glu Pro Asp Lys His Cys Ser Thr Thr Pro	
	835	840 845
40	Ala Gly Asn Ser Leu Pro Glu Tyr Pro Lys Phe Pro Cys Ser Pro Ala	
	850	855 860
45	Ala Tyr Thr Phe Ser Pro Asn Tyr Asp Leu Arg Arg Pro His Gln Tyr	
	865	870 875 880
	Leu His Pro Gly Ala Gly Asp Ser Arg Leu Arg Glu Pro Val Leu Tyr	
	885	890 895
	Ser Pro Pro Ser Ala Val Phe Val Glu Pro Asn Arg Asn Glu Tyr Leu	
	900	905 910

	Glu Leu Lys Ala Lys Leu Asn Val Glu Pro Asp Tyr Leu Glu Val Leu	
	915	920 925
5	Glu Lys Gln Thr Thr Phe Ser Gln Phe	
	930	935
10	<210> 20 <211> 406 <212> DNA <213> 小家鼠	
15	<400> 20 aagaacccca tctaccggtc tcgagaaggc aattccgtgg aggattacaa agacctgcac	60
	gagctcaagg tcacttacag cagcaaccac cacctgcagc agcagccgcc gccgccgccg	120
20	caacagcccc agcagcagcc ccctccgcag atgcagatgc agcctgggga ggaggagagg	180
	cgggaaagcc accatttgag gagccccgcc tacagcgtca gcaccatcga gccccgagag	240
	gacctactgt cgccgggtgca ggacgctgat cgcttttaca ggggcatttt agagccagac	300
25	aaacactgct ccactacccc tgcgggcagc agcctcccag aataccctaa attcccatgc	360
	agcccggtct ottacacttt ctccccaaac tatgaccgtt cggcgc	406
30	<210> 21 <211> 135 <212> PRT <213> 小家鼠	
35	<400> 21	
	Lys Asn Pro Ile Tyr Arg Ser Arg Glu Gly Asn Ser Val Glu Asp Tyr	
	1 5 10 15	
40	Lys Asp Leu His Glu Leu Lys Val Thr Tyr Ser Ser Asn His His Leu	
	20 25 30	
45	Gln Gln Gln Pro Pro Pro Pro Pro Gln Gln Pro Gln Gln Gln Pro Pro	
	35 40 45	
	Pro Gln Met Gln Met Gln Pro Gly Glu Glu Glu Arg Arg Glu Ser His	

	50	55	60	
5	His Leu Arg Ser Pro Ala Tyr Ser Val Ser Thr Ile Glu Pro Arg Glu 65	70	75	80
10	Asp Leu Leu Ser Pro Val Gln Asp Ala Asp Arg Phe Tyr Arg Gly Ile 85	90	95	
15	Leu Glu Pro Asp Lys His Cys Ser Thr Thr Pro Ala Gly Ser Ser Leu 100	105	110	
20	Pro Glu Tyr Pro Lys Phe Pro Cys Ser Pro Ala Ala Tyr Thr Phe Ser 115	120	125	
25	Pro Asn Tyr Asp Arg Ser Ala 130	135		
30	<210> 22 <211> 3545 <212> DNA <213> 人 <220> <221> CDS <222> (112).. (3042) <223>			
35	<400> 22 ctgatggatt tgcattcagg ttccagccct gcgtttccta tattgactcc ttatacacga			60
40	cctggcgctc cagtttagga ggagacgttg ttttgtaatc aaccacgaac g atg aaa Met Lys 1			117
45	cct tcc ata gct gag atg ctt cac aga gga agg atg ttg tgg ata att Pro Ser Ile Ala Glu Met Leu His Arg Gly Arg Met Leu Trp Ile Ile 5 10 15			165
	ctt cta agc aca att gct cta gga tgg act acc ccg att ccc cta ata Leu Leu Ser Thr Ile Ala Leu Gly Trp Thr Thr Pro Ile Pro Leu Ile 20 25 30			213

	gag gac tca gag gaa ata gat gag ccc tgt ttt gat cca tgc tac tgt Glu Asp Ser Glu Glu Ile Asp Glu Pro Cys Phe Asp Pro Cys Tyr Cys 35 40 45 50	261
5	gaa gtt aaa gaa agc ctc ttt cat ata cat tgt gac agt aaa gga ttt Glu Val Lys Glu Ser Leu Phe His Ile His Cys Asp Ser Lys Gly Phe 55 60 65	309
10	aca aat att agt cag att acc gag ttc tgg tca aga cct ttt aaa ctg Thr Asn Ile Ser Gln Ile Thr Glu Phe Trp Ser Arg Pro Phe Lys Leu 70 75 80	357
15	tat ctg cag agg aat tct atg agg aaa tta tat acc aac agt ttt ctt Tyr Leu Gln Arg Asn Ser Met Arg Lys Leu Tyr Thr Asn Ser Phe Leu 85 90 95	405
20	cat ttg aat aat gct gtg tct att aat ctt ggg aac aat gca ttg cag His Leu Asn Asn Ala Val Ser Ile Asn Leu Gly Asn Asn Ala Leu Gln 100 105 110	453
	gac att cag act gga gct ttc aat ggt ctt aag att tta aag aga cta Asp Ile Gln Thr Gly Ala Phe Asn Gly Leu Lys Ile Leu Lys Arg Leu 115 120 125 130	501
25	tat cta cat gaa aac aaa cta gat gtc ttc aga aat gac acc ttc ctt Tyr Leu His Glu Asn Lys Leu Asp Val Phe Arg Asn Asp Thr Phe Leu 135 140 145	549
30	ggc ttg gaa agt cta gaa tat ctg cag gca gat tac aat gtc att aaa Gly Leu Glu Ser Leu Glu Tyr Leu Gln Ala Asp Tyr Asn Val Ile Lys 150 155 160	597
35	cgt att gag agt ggg gca ttt cgg aac cta agt aaa ttg agg gtt ctg Arg Ile Glu Ser Gly Ala Phe Arg Asn Leu Ser Lys Leu Arg Val Leu 165 170 175	645
40	att tta aat gat aat ctc atc ccc atg ctt cca acc aat tta ttt aag Ile Leu Asn Asp Asn Leu Ile Pro Met Leu Pro Thr Asn Leu Phe Lys 180 185 190	693
	gct gtc tct tta acc cat ttg gac cta cgt gga aat agg tta aag gtt Ala Val Ser Leu Thr His Leu Asp Leu Arg Gly Asn Arg Leu Lys Val 195 200 205 210	741
45	ctt ttt tac cga gga atg cta gat cac att ggc aga agc ctg atg gag Leu Phe Tyr Arg Gly Met Leu Asp His Ile Gly Arg Ser Leu Met Glu 215 220 225	789
	ctc cag ctg gaa gaa aac cct tgg aac tgt aca tgt gaa att gta caa	837

	Leu Gln Leu Glu Glu Asn Pro Trp Asn Cys Thr Cys Glu Ile Val Gln	
	230 235 240	
5	ctg aag agt tgg ctg gaa cgc att cct tat act gcc ctg gtg gga gac Leu Lys Ser Trp Leu Glu Arg Ile Pro Tyr Thr Ala Leu Val Gly Asp	885
	245 250 255	
10	att acc tgt gag acc cct ttc cac ttc cat gga aag gac cta cga gaa Ile Thr Cys Glu Thr Pro Phe His Phe His Gly Lys Asp Leu Arg Glu	933
	260 265 270	
15	atc agg aag aca gaa ctc tgt ccc ttg ttg tct gac tct gag gta gag Ile Arg Lys Thr Glu Leu Cys Pro Leu Leu Ser Asp Ser Glu Val Glu	981
	275 280 285 290	
20	gct agt ttg gga att cca cat tcg tca tca agt aag gag aat gca tgg Ala Ser Leu Gly Ile Pro His Ser Ser Ser Lys Glu Asn Ala Trp	1029
	295 300 305	
25	cca act aag cct tcc tca atg cta tcc tct gtt cat ttt act gct tct Pro Thr Lys Pro Ser Ser Met Leu Ser Ser Val His Phe Thr Ala Ser	1077
	310 315 320	
30	tct gtc gaa tac aag tcc tca aat aaa cag cct aag ccc acc aaa cag Ser Val Glu Tyr Lys Ser Ser Asn Lys Gln Pro Lys Pro Thr Lys Gln	1125
	325 330 335	
35	cct cga aca cca agg cca ccc tcc acc tcc caa gct tta tat cct ggt Pro Arg Thr Pro Arg Pro Pro Ser Thr Ser Gln Ala Leu Tyr Pro Gly	1173
	340 345 350	
40	cca aac cag cct ccc att gct cct tat cag acc aga cca cca atc ccc Pro Asn Gln Pro Pro Ile Ala Pro Tyr Gln Thr Arg Pro Pro Ile Pro	1221
	355 360 365 370	
45	att ata tgc ccc act ggg tgt acc tgt aat ttg cac atc aat gac ctt Ile Ile Cys Pro Thr Gly Cys Thr Cys Asn Leu His Ile Asn Asp Leu	1269
	375 380 385	
50	ggc ttg act gtc aac tgc aaa gag cga gga ttt aat aac att tct gaa Gly Leu Thr Val Asn Cys Lys Glu Arg Gly Phe Asn Asn Ile Ser Glu	1317
	390 395 400	
55	ctt ctt cca agg ccc ttg aat gcc aag aaa ctg tat ctg agt agc aat Leu Leu Pro Arg Pro Leu Asn Ala Lys Lys Leu Tyr Leu Ser Ser Asn	1365
	405 410 415	
60	ctg att cag aaa ata tac cgt tct gat ttt tgg aat ttt tct tcc ttg Leu Ile Gln Lys Ile Tyr Arg Ser Asp Phe Trp Asn Phe Ser Ser Leu	1413

	420	425	430	
5	gat ctc ttg cat ctg ggg aac aat cgt att tcc tat gtc caa gat ggg Asp Leu Leu His Leu Gly Asn Asn Arg Ile Ser Tyr Val Gln Asp Gly 435 440 445 450	1461		
10	gcc ttt atc aac ttg ccc aac tta aag agc ctc ttc ctt aat ggc aac Ala Phe Ile Asn Leu Pro Asn Leu Lys Ser Leu Phe Leu Asn Gly Asn 455 460 465	1509		
15	gat ata gag aag ctg aca cca ggc atg ttc cga ggc cta cag agt ttg Asp Ile Glu Lys Leu Thr Pro Gly Met Phe Arg Gly Leu Gln Ser Leu 470 475 480	1557		
20	cac tac ttg tac ttt gag ttc aat gtc atc cgg gaa atc cag cct gca His Tyr Leu Tyr Phe Glu Phe Asn Val Ile Arg Glu Ile Gln Pro Ala 485 490 495	1605		
25	gcc ttc agc ctc atg ccc aac ttg aag ctg cta ttc ctc aat aat aac Ala Phe Ser Leu Met Pro Asn Leu Lys Leu Leu Phe Leu Asn Asn Asn 500 505 510	1653		
30	tta ctg agg act ctg cca aca gac gcc ttt gct ggc aca tcc ctg gcc Leu Leu Arg Thr Leu Pro Thr Asp Ala Phe Ala Gly Thr Ser Leu Ala 515 520 525 530	1701		
35	cgg ctc aac ctg agg aag aac tac ttc ctc tat ctt ccc gtg gct ggt Arg Leu Asn Leu Arg Lys Asn Tyr Phe Leu Tyr Leu Pro Val Ala Gly 535 540 545	1749		
40	gtc ctg gaa cac ttg aat gcc att gtc cag ata gac ctc aat gag aat Val Leu Glu His Leu Asn Ala Ile Val Gln Ile Asp Leu Asn Glu Asn 550 555 560	1797		
45	cct tgg gac tgc acc tgt gac ctg gtc ccc ttt aaa cag tgg atc gaa Pro Trp Asp Cys Thr Cys Asp Leu Val Pro Phe Lys Gln Trp Ile Glu 565 570 575	1845		
50	acc atc agc tca gtc agt gtg gtt ggt gat gtg ctt tgc agg agc cct Thr Ile Ser Ser Val Ser Val Val Gly Asp Val Leu Cys Arg Ser Pro 580 585 590	1893		
55	gag aac ctc acg cac cgt gat gtg cgc act att gag ctg gaa gtt ctt Glu Asn Leu Thr His Arg Asp Val Arg Thr Ile Glu Leu Glu Val Leu 595 600 605 610	1941		
60	tgc cca gag atg ctg cac gtt gca cca gct gga gaa tcc cca gcc cag Cys Pro Glu Met Leu His Val Ala Pro Ala Gly Glu Ser Pro Ala Gln 615 620 625	1989		

	cct gga gat tct cac ctt att ggg gca cca acc agt gca tca cct tat	2037
	Pro Gly Asp Ser His Leu Ile Gly Ala Pro Thr Ser Ala Ser Pro Tyr	
	630 635 640	
5		
	gag ttt tct cct cct ggg ggc cct gtg cca ctt tct gtg tta att ctc	2085
	Glu Phe Ser Pro Pro Gly Gly Pro Val Pro Leu Ser Val Leu Ile Leu	
	645 650 655	
10		
	agc ctg ctg gtt ctg ttt ttc tca gca gtc ttt gtt gct gca ggc ctc	2133
	Ser Leu Leu Val Leu Phe Phe Ser Ala Val Phe Val Ala Ala Gly Leu	
	660 665 670	
15		
	ttt gcc tac gtg ctc cga agg cgt cga aag aag ctg ccc ttc aga agc	2181
	Phe Ala Tyr Val Leu Arg Arg Arg Arg Lys Lys Leu Pro Phe Arg Ser	
	675 680 685 690	
20		
	aag cgg cag gaa ggt gtg gac ctt act ggc atc caa atg caa tgc cac	2229
	Lys Arg Gln Glu Gly Val Asp Leu Thr Gly Ile Gln Met Gln Cys His	
	695 700 705	
25		
	agg ctg ttt gag gat ggt gga ggt ggt ggt ggc gga agt ggg ggt ggt	2277
	Arg Leu Phe Glu Asp Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly	
	710 715 720	
30		
	ggt cga cca act ctt tcc tct cca gag aag gcc cct ccc gtg ggt cat	2325
	Gly Arg Pro Thr Leu Ser Ser Pro Glu Lys Ala Pro Pro Val Gly His	
	725 730 735	
35		
	gtg tat gag tac atc ccc cac ccg gtt acc caa atg tgc aac aac ccc	2373
	Val Tyr Glu Tyr Ile Pro His Pro Val Thr Gln Met Cys Asn Asn Pro	
	740 745 750	
40		
	atc tac aag cct cgt gag gag gag gag gtg gct gtt tca tca gcc caa	2421
	Ile Tyr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Glu Val Ala Val Ser Ser Ala Gln	
	755 760 765 770	
45		
	gaa gca ggg agt gca gaa cgt ggg ggt cca ggg aca caa cca ccg gga	2469
	Glu Ala Gly Ser Ala Glu Arg Gly Gly Pro Gly Thr Gln Pro Pro Gly	
	775 780 785	
	atg ggt gag gct ctc cta gga agt gag cag ttt gct gag aca ccc aag	2517
	Met Gly Glu Ala Leu Leu Gly Ser Glu Gln Phe Ala Glu Thr Pro Lys	
	790 795 800	
50		
	gag aac cat agt aac tac cgg acc ttg ctg gaa aaa gag aag gag tgg	2565
	Glu Asn His Ser Asn Tyr Arg Thr Leu Leu Glu Lys Glu Lys Glu Trp	
	805 810 815	

	gcc cta gca gtg tcc agc tcc cag ctt aac acc ata gtg acg gtg aat	2613
	Ala Leu Ala Val Ser Ser Ser Gln Leu Asn Thr Ile Val Thr Val Asn	
	820 825 830	
5	cac cat cac cct cac cac cca gca gtt ggt ggg gtt tca gga gta gtt	2661
	His His His Pro His His Pro Ala Val Gly Gly Val Ser Gly Val Val	
	835 840 845 850	
10	ggg gga act ggg gga gac ttg gca ggg ttc cgc cac cat gag aaa aat	2709
	Gly Gly Thr Gly Gly Asp Leu Ala Gly Phe Arg His His Glu Lys Asn	
	855 860 865	
15	ggt ggg gtg gtg ctg ttt cct cct ggg gga ggc tgt ggt agt ggc agt	2757
	Gly Gly Val Val Leu Phe Pro Pro Gly Gly Gly Cys Gly Ser Gly Ser	
	870 875 880	
20	atg cta cta gat cga gag agg cca cag cct gcc ccc tgc aca gtg gga	2805
	Met Leu Leu Asp Arg Glu Arg Pro Gln Pro Ala Pro Cys Thr Val Gly	
	885 890 895	
	ttt gtg gac tgt ctc tat gga aca gtg ccc aaa tta aag gaa ctg cac	2853
	Phe Val Asp Cys Leu Tyr Gly Thr Val Pro Lys Leu Lys Glu Leu His	
	900 905 910	
25	gtg cac cct cct ggc atg caa tac cca gac tta cag cag gat gcc agg	2901
	Val His Pro Pro Gly Met Gln Tyr Pro Asp Leu Gln Gln Asp Ala Arg	
	915 920 925 930	
30	ctc aaa gaa acc ctt ctc ttc tcg gct gaa aag ggc ttc aca gac cac	2949
	Leu Lys Glu Thr Leu Leu Phe Ser Ala Glu Lys Gly Phe Thr Asp His	
	935 940 945	
35	caa acc caa aaa agt gat tac ctc gag tta agg gcc aaa ctt caa acc	2997
	Gln Thr Gln Lys Ser Asp Tyr Leu Glu Leu Arg Ala Lys Leu Gln Thr	
	950 955 960	
40	aag ccg gat tac ctc gaa gtc ctg gag aag aca aca tac agg ttc	3042
	Lys Pro Asp Tyr Leu Glu Val Leu Glu Lys Thr Thr Tyr Arg Phe	
	965 970 975	
	taacagagag aagaaaatat attagtgcct ttttttttc aaaagaaaag gaaaataaaa	3102
	gaaatatatc ccttgctccc tttaacttg tccagtaac tccatcctca cgatctttcc	3162
45	taccctgaac aaaactaaaa ccgcatgata actagagaat acagatgtat gctctccct	3222
	ctcagatgcg atttgaggga agggccatac tcagatcatt aatcaatgaa agtgccttcg	3282
	cagacttttg ccagcaaatg ttatcattat ttttttatac tgaaacttga gactttgact	3342

	gtgccatgta taagatatac tggggatcat tgtatggatc ctaattaagt aaaattcaat	3402
	gtgtctttttt attttcagta actattttttt ttatagttgt agttttgatt taaagggggg	3462
5	gaaacaagtt gacatttgtc atttgtgget ttctttctta tcatcatggc acagattctg	3522
	tacatgtatt aacaatgcag ttt	3545
10	<210> 23 <211> 977 <212> PRT <213> 人	
15	<400> 23	
	Met Lys Pro Ser Ile Ala Glu Met Leu His Arg Gly Arg Met Leu Trp	
20	1 5 10 15	
	Ile Ile Leu Leu Ser Thr Ile Ala Leu Gly Trp Thr Thr Pro Ile Pro	
	20 25 30	
25	Leu Ile Glu Asp Ser Glu Glu Ile Asp Glu Pro Cys Phe Asp Pro Cys	
	35 40 45	
30	Tyr Cys Glu Val Lys Glu Ser Leu Phe His Ile His Cys Asp Ser Lys	
	50 55 60	
	Gly Phe Thr Asn Ile Ser Gln Ile Thr Glu Phe Trp Ser Arg Pro Phe	
35	65 70 75 80	
	Lys Leu Tyr Leu Gln Arg Asn Ser Met Arg Lys Leu Tyr Thr Asn Ser	
40	85 90 95	
	Phe Leu His Leu Asn Asn Ala Val Ser Ile Asn Leu Gly Asn Asn Ala	
	100 105 110	
45	Leu Gln Asp Ile Gln Thr Gly Ala Phe Asn Gly Leu Lys Ile Leu Lys	
	115 120 125	

	Arg Leu Tyr Leu His Glu Asn Lys Leu Asp Val Phe Arg Asn Asp Thr
	130 135 140
5	Phe Leu Gly Leu Glu Ser Leu Glu Tyr Leu Gln Ala Asp Tyr Asn Val
	145 150 155 160
10	Ile Lys Arg Ile Glu Ser Gly Ala Phe Arg Asn Leu Ser Lys Leu Arg
	165 170 175
15	Val Leu Ile Leu Asn Asp Asn Leu Ile Pro Met Leu Pro Thr Asn Leu
	180 185 190
20	Phe Lys Ala Val Ser Leu Thr His Leu Asp Leu Arg Gly Asn Arg Leu
	195 200 205
25	Lys Val Leu Phe Tyr Arg Gly Met Leu Asp His Ile Gly Arg Ser Leu
	210 215 220
30	Met Glu Leu Gln Leu Glu Glu Asn Pro Trp Asn Cys Thr Cys Glu Ile
	225 230 235 240
35	Val Gln Leu Lys Ser Trp Leu Glu Arg Ile Pro Tyr Thr Ala Leu Val
	245 250 255
40	Gly Asp Ile Thr Cys Glu Thr Pro Phe His Phe His Gly Lys Asp Leu
	260 265 270
45	Arg Glu Ile Arg Lys Thr Glu Leu Cys Pro Leu Leu Ser Asp Ser Glu
	275 280 285
50	Val Glu Ala Ser Leu Gly Ile Pro His Ser Ser Ser Ser Lys Glu Asn
	290 295 300
55	Ala Trp Pro Thr Lys Pro Ser Ser Met Leu Ser Ser Val His Phe Thr
	305 310 315 320
60	Ala Ser Ser Val Glu Tyr Lys Ser Ser Asn Lys Gln Pro Lys Pro Thr

	325	330	335
5	Lys Gln Pro Arg Thr Pro Arg Pro Pro Ser Thr Ser Gln Ala Leu Tyr 340	345	350
10	Pro Gly Pro Asn Gln Pro Pro Ile Ala Pro Tyr Gln Thr Arg Pro Pro 355	360	365
15	Ile Pro Ile Ile Cys Pro Thr Gly Cys Thr Cys Asn Leu His Ile Asn 370	375	380
20	Asp Leu Gly Leu Thr Val Asn Cys Lys Glu Arg Gly Phe Asn Asn Ile 385	390	395 400
25	Ser Glu Leu Leu Pro Arg Pro Leu Asn Ala Lys Lys Leu Tyr Leu Ser 405	410	415
30	Ser Asn Leu Ile Gln Lys Ile Tyr Arg Ser Asp Phe Trp Asn Phe Ser 420	425	430
35	Ser Leu Asp Leu Leu His Leu Gly Asn Asn Arg Ile Ser Tyr Val Gln 435	440	445
40	Asp Gly Ala Phe Ile Asn Leu Pro Asn Leu Lys Ser Leu Phe Leu Asn 450	455	460
45	Gly Asn Asp Ile Glu Lys Leu Thr Pro Gly Met Phe Arg Gly Leu Gln 465	470	475 480
50	Ser Leu His Tyr Leu Tyr Phe Glu Phe Asn Val Ile Arg Glu Ile Gln 485	490	495
55	Pro Ala Ala Phe Ser Leu Met Pro Asn Leu Lys Leu Leu Phe Leu Asn 500	505	510
60	Asn Asn Leu Leu Arg Thr Leu Pro Thr Asp Ala Phe Ala Gly Thr Ser 515	520	525

5	Leu Ala Arg Leu Asn Leu Arg Lys Asn Tyr Phe Leu Tyr Leu Pro Val	530	535	540	
10	Ala Gly Val Leu Glu His Leu Asn Ala Ile Val Gln Ile Asp Leu Asn	545	550	555	560
15	Glu Asn Pro Trp Asp Cys Thr Cys Asp Leu Val Pro Phe Lys Gln Trp	565	570	575	
20	Ser Pro Glu Asn Leu Thr His Arg Asp Val Arg Thr Ile Glu Leu Glu	595	600	605	
25	Val Leu Cys Pro Glu Met Leu His Val Ala Pro Ala Gly Glu Ser Pro	610	615	620	
30	Ala Gln Pro Gly Asp Ser His Leu Ile Gly Ala Pro Thr Ser Ala Ser	625	630	635	640
35	Pro Tyr Glu Phe Ser Pro Pro Gly Gly Pro Val Pro Leu Ser Val Leu	645	650	655	
40	Ile Leu Ser Leu Leu Val Leu Phe Phe Ser Ala Val Phe Val Ala Ala	660	665	670	
45	Gly Leu Phe Ala Tyr Val Leu Arg Arg Arg Arg Lys Lys Leu Pro Phe	675	680	685	
	Arg Ser Lys Arg Gln Glu Gly Val Asp Leu Thr Gly Ile Gln Met Gln	690	695	700	
	Cys His Arg Leu Phe Glu Asp Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly	705	710	715	720

	Gly Gly Gly Arg Pro Thr Leu Ser Ser Pro Glu Lys Ala Pro Pro Val	
	725	730 735
5	Gly His Val Tyr Glu Tyr Ile Pro His Pro Val Thr Gln Met Cys Asn	
	740	745 750
10	Asn Pro Ile Tyr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Glu Val Ala Val Ser Ser	
	755	760 765
15	Ala Gln Glu Ala Gly Ser Ala Glu Arg Gly Gly Pro Gly Thr Gln Pro	
	770	775 780
20	Pro Gly Met Gly Glu Ala Leu Leu Gly Ser Glu Gln Phe Ala Glu Thr	
	785	790 795 800
	Pro Lys Glu Asn His Ser Asn Tyr Arg Thr Leu Leu Glu Lys Glu Lys	
	805	810 815
25	Glu Trp Ala Leu Ala Val Ser Ser Ser Gln Leu Asn Thr Ile Val Thr	
	820	825 830
30	Val Asn His His His Pro His His Pro Ala Val Gly Gly Val Ser Gly	
	835	840 845
35	Val Val Gly Gly Thr Gly Gly Asp Leu Ala Gly Phe Arg His His Glu	
	850	855 860
40	Lys Asn Gly Gly Val Val Leu Phe Pro Pro Gly Gly Gly Cys Gly Ser	
	865	870 875 880
	Gly Ser Met Leu Leu Asp Arg Glu Arg Pro Gln Pro Ala Pro Cys Thr	
	885	890 895
45	Val Gly Phe Val Asp Cys Leu Tyr Gly Thr Val Pro Lys Leu Lys Glu	
	900	905 910

	Leu His Val His Pro Pro Gly Met Gln Tyr Pro Asp Leu Gln Gln Asp	
	915 920 925	
5	Ala Arg Leu Lys Glu Thr Leu Leu Phe Ser Ala Glu Lys Gly Phe Thr	
	930 935 940	
10	Asp His Gln Thr Gln Lys Ser Asp Tyr Leu Glu Leu Arg Ala Lys Leu	
	945 950 955 960	
15	Gln Thr Lys Pro Asp Tyr Leu Glu Val Leu Glu Lys Thr Thr Tyr Arg	
	965 970 975	
	Phe	
20	<210> 24 <211> 2631 <212> DNA <213> 人	
25	<220> <221> CDS <222> (118).. (2628) <223>	
30	<400> 24 atgatttaca tacaagtaat ttttcaagta atgaccattg aaaaaatgtt ttctttttat	60
35	tttttagatt atttctcttt attcagaagc atacagttgt ttgctgattg caagaag	117
	atg ttt ctg tgg ctg ttt ctg att ttg tca gcc ctg att tct tcg aca	165
	Met Phe Leu Trp Leu Phe Leu Ile Leu Ser Ala Leu Ile Ser Ser Thr	
40	1 5 10 15	
	aat gca gat tct gac ata tcg gtg gaa att tgc aat gtg tgt tcc tgc	213
	Asn Ala Asp Ser Asp Ile Ser Val Glu Ile Cys Asn Val Cys Ser Cys	
	20 25 30	
45	gtg tca gtt gag aat gtg ctc tat gtc aac tgt gag aag gtt tca gtc	261
	Val Ser Val Glu Asn Val Leu Tyr Val Asn Cys Glu Lys Val Ser Val	
	35 40 45	
	tac aga cca aat cag ctg aaa cca cct tgg tct aat ttt tat cac ctc	309

	Tyr	Arg	Pro	Asn	Gln	Leu	Lys	Pro	Pro	Trp	Ser	Asn	Phe	Tyr	His	Leu	
	50						55					60					
5	aat	ttc	caa	aat	aat	ttt	tta	aat	att	ctg	tat	cca	aat	aca	ttc	ttg	357
	Asn	Phe	Gln	Asn	Asn	Phe	Leu	Asn	Ile	Leu	Tyr	Pro	Asn	Thr	Phe	Leu	
	65					70				75					80		
10	aat	ttt	tca	cat	gca	gtc	tcc	ctg	cat	ctg	ggg	aat	aat	aaa	ctg	cag	405
	Asn	Phe	Ser	His	Ala	Val	Ser	Leu	His	Leu	Gly	Asn	Asn	Lys	Leu	Gln	
					85					90					95		
15	aac	att	gag	gga	gga	gcc	ttt	ctt	ggg	ctc	agt	gca	tta	aag	cag	ttg	453
	Asn	Ile	Glu	Gly	Gly	Ala	Phe	Leu	Gly	Leu	Ser	Ala	Leu	Lys	Gln	Leu	
				100					105					110			
20	cac	ttg	aac	aac	aat	gaa	tta	aag	att	ctc	cga	gct	gac	act	ttc	ctt	501
	His	Leu	Asn	Asn	Asn	Glu	Leu	Lys	Ile	Leu	Arg	Ala	Asp	Thr	Phe	Leu	
			115					120					125				
25	ggc	ata	gag	aac	ttg	gag	tat	ctc	cag	gct	gac	tac	aat	tta	atc	aag	549
	Gly	Ile	Glu	Asn	Leu	Glu	Tyr	Leu	Gln	Ala	Asp	Tyr	Asn	Leu	Ile	Lys	
		130					135					140					
30	tat	att	gaa	cga	gga	gcc	ttc	aat	aag	ctc	cac	aaa	ctg	aaa	gtt	ctc	597
	Tyr	Ile	Glu	Arg	Gly	Ala	Phe	Asn	Lys	Leu	His	Lys	Leu	Lys	Val	Leu	
	145				150					155					160		
35	att	ctt	aat	gac	aat	ctg	att	tca	ttc	ctt	cct	gat	aat	att	ttc	cga	645
	Ile	Leu	Asn	Asp	Asn	Leu	Ile	Ser	Phe	Leu	Pro	Asp	Asn	Ile	Phe	Arg	
				165						170					175		
40	ttc	gca	tct	ttg	acc	cat	ctg	gat	ata	cga	ggg	aac	aga	atc	cag	aag	693
	Phe	Ala	Ser	Leu	Thr	His	Leu	Asp	Ile	Arg	Gly	Asn	Arg	Ile	Gln	Lys	
				180					185					190			
45	ctc	cct	tat	atc	ggg	gtt	ctg	gaa	cac	att	ggc	cgt	gtc	gtt	gaa	ttg	741
	Leu	Pro	Tyr	Ile	Gly	Val	Leu	Glu	His	Ile	Gly	Arg	Val	Val	Glu	Leu	
			195				200					205					
50	caa	ctg	gaa	gat	aac	cct	tgg	aac	tgt	agc	tgt	gat	tta	ttg	ccc	tta	789
	Gln	Leu	Glu	Asp	Asn	Pro	Trp	Asn	Cys	Ser	Cys	Asp	Leu	Leu	Pro	Leu	
		210					215					220					
55	aaa	gct	tgg	ctg	gag	aac	atg	cca	tat	aac	att	tac	ata	gga	gaa	gct	837
	Lys	Ala	Trp	Leu	Glu	Asn	Met	Pro	Tyr	Asn	Ile	Tyr	Ile	Gly	Glu	Ala	
	225					230				235				240			
60	atc	tgt	gaa	act	ccc	agt	gac	tta	tat	gga	agg	ctt	tta	aaa	gaa	acc	885
	Ile	Cys	Glu	Thr	Pro	Ser	Asp	Leu	Tyr	Gly	Arg	Leu	Leu	Lys	Glu	Thr	

	245	250	255	
5	aac aaa caa gag cta tgt ccc atg ggc acc ggc agt gat ttt gac gtg Asn Lys Gln Glu Leu Cys Pro Met Gly Thr Gly Ser Asp Phe Asp Val 260 265 270			933
10	cgc atc ctg cct cca tct cag ctg gaa aat ggc tac acc act ccc aat Arg Ile Leu Pro Pro Ser Gln Leu Glu Asn Gly Tyr Thr Thr Pro Asn 275 280 285			981
15	ggt cac act acc caa aca tct tta cac aga tta gta act aaa cca cca Gly His Thr Thr Gln Thr Ser Leu His Arg Leu Val Thr Lys Pro Pro 290 295 300			1029
20	aaa aca aca aat cct tcc aag atc tct gga atc gtt gca ggc aaa gcc Lys Thr Thr Asn Pro Ser Lys Ile Ser Gly Ile Val Ala Gly Lys Ala 305 310 315 320			1077
25	ctc tcc aac cgc aat ctc agt cag att gtg tct tac caa aca agg gtg Leu Ser Asn Arg Asn Leu Ser Gln Ile Val Ser Tyr Gln Thr Arg Val 325 330 335			1125
30	cct cct cta aca cct tgc ccg gca cct tgc ttc tgc aaa aca cac cct Pro Pro Leu Thr Pro Cys Pro Ala Pro Cys Phe Cys Lys Thr His Pro 340 345 350			1173
35	tca gat ttg gga cta agt gtg aac tgc caa gag aaa aat ata cag tct Ser Asp Leu Gly Leu Ser Val Asn Cys Gln Glu Lys Asn Ile Gln Ser 355 360 365			1221
40	atg tct gaa ctg ata ccg aaa cct tta aat gcg aag aag ctg cac gtc Met Ser Glu Leu Ile Pro Lys Pro Leu Asn Ala Lys Lys Leu His Val 370 375 380			1269
45	aat ggc aat agc atc aag gat gtg gac gta tca gac ttc act gac ttt Asn Gly Asn Ser Ile Lys Asp Val Asp Val Ser Asp Phe Thr Asp Phe 385 390 395 400			1317
50	gaa gga ctg gat ttg ctt cat tta ggc agc aat caa att aca gtg att Glu Gly Leu Asp Leu Leu His Leu Gly Ser Asn Gln Ile Thr Val Ile 405 410 415			1365
55	aag gga gac gta ttt cac aat ctc act aat tta cgc agg cta tat ctc Lys Gly Asp Val Phe His Asn Leu Thr Asn Leu Arg Arg Leu Tyr Leu 420 425 430			1413
60	aat ggc aat caa att gag aga ctc tat cct gaa ata ttt tca ggt ctt Asn Gly Asn Gln Ile Glu Arg Leu Tyr Pro Glu Ile Phe Ser Gly Leu 435 440 445			1461

5	cat aac ctg cag tat ctg tat ttg gaa tac aat ttg att aag gaa atc	1509
	His Asn Leu Gln Tyr Leu Tyr Leu Glu Tyr Asn Leu Ile Lys Glu Ile	
	450 455 460	
	tca gca ggc acc ttt gac tcc atg cca aat ttg cag tta ctg tac tta	1557
	Ser Ala Gly Thr Phe Asp Ser Met Pro Asn Leu Gln Leu Leu Tyr Leu	
10	465 470 475 480	
	aac aat aat ctc cta aag agc ctg cct gtt tac atc ttt tcc gga gca	1605
	Asn Asn Asn Leu Leu Lys Ser Leu Pro Val Tyr Ile Phe Ser Gly Ala	
	485 490 495	
	ccc tta gct aga ctg aac ctg agg aac aac aaa ttc atg tac ctg cct	1653
15	Pro Leu Ala Arg Leu Asn Leu Arg Asn Asn Lys Phe Met Tyr Leu Pro	
	500 505 510	
	gtc agt ggg gtc ctt gat cag ttg caa tct ctt aca cag att gac ttg	1701
	Val Ser Gly Val Leu Asp Gln Leu Gln Ser Leu Thr Gln Ile Asp Leu	
	515 520 525	
20	gag ggc aac cca tgg gac tgt act tgt gac ttg gtg gca tta aag ctg	1749
	Glu Gly Asn Pro Trp Asp Cys Thr Cys Asp Leu Val Ala Leu Lys Leu	
	530 535 540	
	tgg gtg gag aag ttg agc gac ggg att gtt gtg aaa gaa ctg aaa tgt	1797
	Trp Val Glu Lys Leu Ser Asp Gly Ile Val Val Lys Glu Leu Lys Cys	
25	545 550 555 560	
	gag acg cct gtt cag ttt gcc aac att gaa ctg aag tcc ctc aaa aat	1845
	Glu Thr Pro Val Gln Phe Ala Asn Ile Glu Leu Lys Ser Leu Lys Asn	
	565 570 575	
	gaa atc tta tgt ccc aaa ctt tta aat aag ccg tct gca cca ttc aca	1893
30	Glu Ile Leu Cys Pro Lys Leu Leu Asn Lys Pro Ser Ala Pro Phe Thr	
	580 585 590	
	agc cct gca cct gcc att aca ttc acc act cct ttg ggt ccc att cga	1941
	Ser Pro Ala Pro Ala Ile Thr Phe Thr Thr Pro Leu Gly Pro Ile Arg	
	595 600 605	
35	agt cct cct ggt ggg cca gtg cct ctg tct att tta atc tta agt atc	1989
	Ser Pro Pro Gly Gly Pro Val Pro Leu Ser Ile Leu Ile Leu Ser Ile	
	610 615 620	
	tta gtg gtc ctc att tta acg gtg ttt gtt gct ttt tgc ctt ctt gtt	2037
	Leu Val Val Leu Ile Leu Thr Val Phe Val Ala Phe Cys Leu Leu Val	
40	625 630 635 640	
	45	

	ttt gtc ctg cga cgc aac aag aaa ccc aca gtg aag cac gaa ggc ctg Phe Val Leu Arg Arg Asn Lys Lys Pro Thr Val Lys His Glu Gly Leu 645 650 655	2085
5	ggg aat cct gac tgt ggc tcc atg cag ctg cag cta agg aag cat gac Gly Asn Pro Asp Cys Gly Ser Met Gln Leu Gln Leu Arg Lys His Asp 660 665 670	2133
10	cac aaa acc aat aaa aaa gat gga ctg agc aca gaa gct ttc att cca His Lys Thr Asn Lys Lys Asp Gly Leu Ser Thr Glu Ala Phe Ile Pro 675 680 685	2181
15	caa act ata gaa cag atg agc aag agc cac act tgt ggc ttg aaa gag Gln Thr Ile Glu Gln Met Ser Lys Ser His Thr Cys Gly Leu Lys Glu 690 695 700	2229
20	tca gaa act ggg ttc atg ttt tca gat cct cca gga cag aaa gtt gtt Ser Glu Thr Gly Phe Met Phe Ser Asp Pro Pro Gly Gln Lys Val Val 705 710 715 720	2277
	atg aga aat gtg gcc gac aag gag aaa gat tta tta cat gta gat acc Met Arg Asn Val Ala Asp Lys Glu Lys Asp Leu Leu His Val Asp Thr 725 730 735	2325
25	agg aag aga ctg agc aca att gat gag ctg gat gaa tta ttc cct agc Arg Lys Arg Leu Ser Thr Ile Asp Glu Leu Asp Glu Leu Phe Pro Ser 740 745 750	2373
30	agg gat tcc aat gtg ttt att cag aat ttt ctt gaa agc aaa aag gag Arg Asp Ser Asn Val Phe Ile Gln Asn Phe Leu Glu Ser Lys Lys Glu 755 760 765	2421
35	tat aat agc ata ggt gtc agt ggc ttt gag atc cgc tat cca gaa aaa Tyr Asn Ser Ile Gly Val Ser Gly Phe Glu Ile Arg Tyr Pro Glu Lys 770 775 780	2469
40	caa cca gac aaa aaa agt aag aag tca ctg ata ggt ggc aac cac agt Gln Pro Asp Lys Lys Ser Lys Lys Ser Leu Ile Gly Gly Asn His Ser 785 790 795 800	2517
	aaa att gtt gtg gaa caa agg aag agt gag tat ttt gaa ctg aag gcg Lys Ile Val Val Glu Gln Arg Lys Ser Glu Tyr Phe Glu Leu Lys Ala 805 810 815	2565
45	aaa ctg cag agt tcc cct gac tac cta cag gtc ctt gag gag caa aca Lys Leu Gln Ser Ser Pro Asp Tyr Leu Gln Val Leu Glu Glu Gln Thr 820 825 830	2613
	gct ttg aac aag atc tag	2631

133

5	Ile Leu Asn Asp Asn Leu Ile Ser Phe Leu Pro Asp Asn Ile Phe Arg 165 170 175
10	Phe Ala Ser Leu Thr His Leu Asp Ile Arg Gly Asn Arg Ile Gln Lys 180 185 190
15	Leu Pro Tyr Ile Gly Val Leu Glu His Ile Gly Arg Val Val Glu Leu 195 200 205
20	Gln Leu Glu Asp Asn Pro Trp Asn Cys Ser Cys Asp Leu Leu Pro Leu 210 215 220
25	Lys Ala Trp Leu Glu Asn Met Pro Tyr Asn Ile Tyr Ile Gly Glu Ala 225 230 235 240
30	Ile Cys Glu Thr Pro Ser Asp Leu Tyr Gly Arg Leu Leu Lys Glu Thr 245 250 255
35	Asn Lys Gln Glu Leu Cys Pro Met Gly Thr Gly Ser Asp Phe Asp Val 260 265 270
40	Arg Ile Leu Pro Pro Ser Gln Leu Glu Asn Gly Tyr Thr Thr Pro Asn 275 280 285
45	Gly His Thr Thr Gln Thr Ser Leu His Arg Leu Val Thr Lys Pro Pro 290 295 300
	Lys Thr Thr Asn Pro Ser Lys Ile Ser Gly Ile Val Ala Gly Lys Ala 305 310 315 320
	Leu Ser Asn Arg Asn Leu Ser Gln Ile Val Ser Tyr Gln Thr Arg Val 325 330 335
	Pro Pro Leu Thr Pro Cys Pro Ala Pro Cys Phe Cys Lys Thr His Pro 340 345 350

	Ser Asp Leu Gly Leu Ser Val Asn Cys Gln Glu Lys Asn Ile Gln Ser
	355 360 365
5	Met Ser Glu Leu Ile Pro Lys Pro Leu Asn Ala Lys Lys Leu His Val
	370 375 380
10	Asn Gly Asn Ser Ile Lys Asp Val Asp Val Ser Asp Phe Thr Asp Phe
	385 390 395 400
15	Glu Gly Leu Asp Leu Leu His Leu Gly Ser Asn Gln Ile Thr Val Ile
	405 410 415
20	Lys Gly Asp Val Phe His Asn Leu Thr Asn Leu Arg Arg Leu Tyr Leu
	420 425 430
25	Asn Gly Asn Gln Ile Glu Arg Leu Tyr Pro Glu Ile Phe Ser Gly Leu
	435 440 445
30	His Asn Leu Gln Tyr Leu Tyr Leu Glu Tyr Asn Leu Ile Lys Glu Ile
	450 455 460
35	Ser Ala Gly Thr Phe Asp Ser Met Pro Asn Leu Gln Leu Leu Tyr Leu
	465 470 475 480
40	Asn Asn Asn Leu Leu Lys Ser Leu Pro Val Tyr Ile Phe Ser Gly Ala
	485 490 495
45	Pro Leu Ala Arg Leu Asn Leu Arg Asn Asn Lys Phe Met Tyr Leu Pro
	500 505 510
	Val Ser Gly Val Leu Asp Gln Leu Gln Ser Leu Thr Gln Ile Asp Leu
	515 520 525
	Glu Gly Asn Pro Trp Asp Cys Thr Cys Asp Leu Val Ala Leu Lys Leu
	530 535 540

	Trp Val Glu Lys Leu Ser Asp Gly Ile Val Val Lys Glu Leu Lys Cys
	545 550 555 560
5	Glu Thr Pro Val Gln Phe Ala Asn Ile Glu Leu Lys Ser Leu Lys Asn
	565 570 575
10	Glu Ile Leu Cys Pro Lys Leu Leu Asn Lys Pro Ser Ala Pro Phe Thr
	580 585 590
15	Ser Pro Ala Pro Ala Ile Thr Phe Thr Thr Pro Leu Gly Pro Ile Arg
	595 600 605
20	Ser Pro Pro Gly Gly Pro Val Pro Leu Ser Ile Leu Ile Leu Ser Ile
	610 615 620
25	Leu Val Val Leu Ile Leu Thr Val Phe Val Ala Phe Cys Leu Leu Val
	625 630 635 640
30	Phe Val Leu Arg Arg Asn Lys Lys Pro Thr Val Lys His Glu Gly Leu
	645 650 655
35	Gly Asn Pro Asp Cys Gly Ser Met Gln Leu Gln Leu Arg Lys His Asp
	660 665 670
40	His Lys Thr Asn Lys Lys Asp Gly Leu Ser Thr Glu Ala Phe Ile Pro
	675 680 685
45	Gln Thr Ile Glu Gln Met Ser Lys Ser His Thr Cys Gly Leu Lys Glu
	690 695 700
50	Ser Glu Thr Gly Phe Met Phe Ser Asp Pro Pro Gly Gln Lys Val Val
	705 710 715 720
55	Met Arg Asn Val Ala Asp Lys Glu Lys Asp Leu Leu His Val Asp Thr
	725 730 735
60	Arg Lys Arg Leu Ser Thr Ile Asp Glu Leu Asp Glu Leu Phe Pro Ser

	740	745	750
5	Arg Asp Ser Asn Val Phe Ile Gln Asn Phe Leu Glu Ser Lys Lys Glu 755	760	765
10	Tyr Asn Ser Ile Gly Val Ser Gly Phe Glu Ile Arg Tyr Pro Glu Lys 770	775	780
15	Gln Pro Asp Lys Lys Ser Lys Lys Ser Leu Ile Gly Gly Asn His Ser 785	790	795 800
	Lys Ile Val Val Glu Gln Arg Lys Ser Glu Tyr Phe Glu Leu Lys Ala 805	810	815
20	Lys Leu Gln Ser Ser Pro Asp Tyr Leu Gln Val Leu Glu Glu Gln Thr 820	825	830
25	Ala Leu Asn Lys Ile 835		
30	<210> 26 <211> 1694 <212> DNA <213> 人		
35	<400> 26 tcactctatg aacagcacat ggtgagcccc atggttcattg tctatagaag tccatccttt ggtccaaagc atctggaaga ggaagaagag aggaatgaga aagaaggaag tgatgcaaaa catctccaaa gaagtctttt ggaacaggaa aatcattcac cactcacagg gtcaaataatg aaatacaaaa ccacgaacca atcaacagaa tttttatcct tccaagatgc cagctcattg tacagaaaca ttttagaaaa agaaagggaa cttcagcaac tggaatcac agaataccta aggaaaaaca ttgctcagct ccagcctgat atggaggcac attatcctgg agcccacgaa gagctgaagt taatggaaac attaattgtac tcacgtccaa ggaaggtatt agtggaaacag acaaaaaatg agtatcttga acttaaagct aatttacatg ctgaacctga ctatttagaa	60 120 180 240 300 360 420 480	

	gtcctggagc agcaaacata gatggagagt ttgagggtt tgcagaaat gctgtgattc	540
	tgttttaagt ccataccttg taaataagtg ccttacgtga gtgtgtcatc aatcagaacc	600
5	taagcacagc agtaaaactat ggggaaaaaa aaagaagaag aaaagaaact cagggatcac	660
	tgggagaagc catggcatta tcttcaggca atttagtctg tcccaaataa aataaatcct	720
	tgcattgtaa tcattcaagg gttatagtaa tatttcatat actgaaaagt gtctcatagg	780
10	agtcctcttg cacatctaaa aaggctgaac atttaagtat ccgcgaattt tcttgaattg	840
	ctttccctat agattaatta caattggatt tcatcattta aaaaccatac ttgtatatgt	900
15	agttataata tgtaaggaat acattgttta taaccagtat gtacttcaaa aatgtgtatt	960
	gtcaaacata cctaactttc ttgcaataaa tgcaaaagaa actggaactt gacaattata	1020
	aatagtaata gtgaagaaaa aatagaaagg ttgcaattat ataggccatg ggtgggtcaa	1080
20	aactttgaac atttgagctt aaacaaatgc cactctcatg cattctaaat taaaaagtta	1140
	aatgattaa tagttcaggt ggaagaaata agcatacttt ttgggttttc tacacatttt	1200
25	gtgtagacaa ttttaatgtc agtgctgctg tgaactaaag tatgtcattt atgctcaaag	1260
	tttaattctt cttcttggga tatttttaaaa atgctactga gattctgctg taaatatgac	1320
	tagagaatat attgggtttg ctttatttca taggcttaat tctttgtaa tctgaatgac	1380
30	cataatagaa atacatttct tgtggcaagt aattcacagt tgtaaagtaa ataggaaaaa	1440
	ttattttatt ttattgatg tacattgata gatgccataa atcagtagca aaaggcactt	1500
35	ctaaaggtaa gtggtttaag ttgcctcaag agagggacaa tgtagcttta tttacaaga	1560
	aggcatagtt agatttctat gaaatattta ttctgtacag ttttatatag ttttggttca	1620
	caaaagtaat tattcttggg tgcctttcaa gaaaattaaa aatactactc actacaataa	1680
40	aactaaaatg aaaa	1694
45	<210> 27	
	<211> 841	
	<212> PRT	
	<213> 人	
	<400> 27	

	Asn Gln Leu Gln Thr Leu Pro Tyr Val Gly Phe Leu Glu His Ile Gly
	195 200 205
5	Arg Ile Leu Asp Leu Gln Leu Glu Asp Asn Lys Trp Ala Cys Asn Cys
	210 215 220
10	Asp Leu Leu Gln Leu Lys Thr Trp Leu Glu Asn Met Pro Pro Gln Ser
	225 230 235 240
15	Ile Ile Gly Asp Val Val Cys Asn Ser Pro Pro Phe Phe Lys Gly Ser
	245 250 255
20	Ile Leu Ser Arg Leu Lys Lys Glu Ser Ile Cys Pro Thr Pro Pro Val
	260 265 270
25	Tyr Glu Glu His Glu Asp Pro Ser Gly Ser Leu His Leu Ala Ala Thr
	275 280 285
30	Ser Ser Ile Asn Asp Ser Arg Met Ser Thr Lys Thr Thr Ser Ile Leu
	290 295 300
35	Lys Leu Pro Thr Lys Ala Pro Gly Leu Ile Pro Tyr Ile Thr Lys Pro
	305 310 315 320
40	Ser Thr Gln Leu Pro Gly Pro Tyr Cys Pro Ile Pro Cys Asn Cys Lys
	325 330 335
45	Val Leu Ser Pro Ser Gly Leu Leu Ile His Cys Gln Glu Arg Asn Ile
	340 345 350
50	Glu Ser Leu Ser Asp Leu Arg Pro Pro Pro Gln Asn Pro Arg Lys Leu
	355 360 365
55	Ile Leu Ala Gly Asn Ile Ile His Ser Leu Met Lys Ser Asp Leu Val
	370 375 380
60	Glu Tyr Phe Thr Leu Glu Met Leu His Leu Gly Asn Asn Arg Ile Glu

	385	390	395	400
5	Val Leu Glu Glu Gly Ser Phe Met Asn Leu Thr Arg Leu Gln Lys Leu	405	410	415
10	Tyr Leu Asn Gly Asn His Leu Thr Lys Leu Ser Lys Gly Met Phe Leu	420	425	430
15	Gly Leu His Asn Leu Glu Tyr Leu Tyr Leu Glu Tyr Asn Ala Ile Lys	435	440	445
20	Glu Ile Leu Pro Gly Thr Phe Asn Pro Met Pro Lys Leu Lys Val Leu	450	455	460
25	Tyr Leu Asn Asn Asn Leu Leu Gln Val Leu Pro Pro His Ile Phe Ser	465	470	475
30	Gly Val Pro Leu Thr Lys Val Asn Leu Lys Thr Asn Gln Phe Thr His	485	490	495
35	Leu Pro Val Ser Asn Ile Leu Asp Asp Leu Asp Leu Leu Thr Gln Ile	500	505	510
40	Asp Leu Glu Asp Asn Pro Trp Asp Cys Ser Cys Asp Leu Val Gly Leu	515	520	525
45	Gln Gln Trp Ile Gln Lys Leu Ser Lys Asn Thr Val Thr Asp Asp Ile	530	535	540
50	Leu Cys Thr Ser Pro Gly His Leu Asp Lys Lys Glu Leu Lys Ala Leu	545	550	555
55	Asn Ser Glu Ile Leu Cys Pro Gly Leu Val Asn Asn Pro Ser Met Pro	565	570	575
60	Thr Gln Thr Ser Tyr Leu Met Val Thr Thr Pro Ala Thr Thr Thr Asn	580	585	590

5	Thr Ala Asp Thr Ile Leu Arg Ser Leu Thr Asp Ala Val Pro Leu Ser 595 600 605
10	Val Leu Ile Leu Gly Leu Leu Ile Met Phe Ile Thr Ile Val Phe Cys 610 615 620
15	Ala Ala Gly Ile Val Val Leu Val Leu His Arg Arg Arg Arg Tyr Lys 625 630 635 640
20	Lys Lys Gln Val Asp Glu Gln Met Arg Asp Asn Ser Pro Val His Leu 645 650 655
25	Gln Tyr Ser Met Tyr Gly His Lys Thr Thr His His Thr Thr Glu Arg 660 665 670
30	Pro Ser Ala Ser Leu Tyr Glu Gln His Met Val Ser Pro Met Val His 675 680 685
35	Val Tyr Arg Ser Pro Ser Phe Gly Pro Lys His Leu Glu Glu Glu Glu 690 695 700
40	Glu Arg Asn Glu Lys Glu Gly Ser Asp Ala Lys His Leu Gln Arg Ser 705 710 715 720
45	Leu Leu Glu Gln Glu Asn His Ser Pro Leu Thr Gly Ser Asn Met Lys 725 730 735
50	Tyr Lys Thr Thr Asn Gln Ser Thr Glu Phe Leu Ser Phe Gln Asp Ala 740 745 750
55	Ser Ser Leu Tyr Arg Asn Ile Leu Glu Lys Glu Arg Glu Leu Gln Gln 755 760 765
60	Leu Gly Ile Thr Glu Tyr Leu Arg Lys Asn Ile Ala Gln Leu Gln Pro 770 775 780

	Asp Met Glu Ala His Tyr Pro Gly Ala His Glu Glu Leu Lys Leu Met	
	785 790 795 800	
5	Glu Thr Leu Met Tyr Ser Arg Pro Arg Lys Val Leu Val Glu Gln Thr	
	805 810 815	
10	Lys Asn Glu Tyr Phe Glu Leu Lys Ala Asn Leu His Ala Glu Pro Asp	
	820 825 830	
15	Tyr Leu Glu Val Leu Glu Gln Gln Thr	
	835 840	
	<210> 28	
	<211> 639	
20	<212> DNA	
	<213> 人	
	<220>	
	<221> CDS	
25	<222> (1).. (636)	
	<223>	
	<400> 28	
30	atg gtt tta ccc tca tat tca aaa tca gag gga ggg tca tta ttg gat	48
	Met Val Leu Pro Ser Tyr Ser Lys Ser Glu Gly Gly Ser Leu Leu Asp	
	1 5 10 15	
35	atc tac tgt tta ctc acg tat tgg atg gag gtg gtg ccc acc ctc ttg	96
	Ile Tyr Cys Leu Leu Thr Tyr Trp Met Glu Val Val Pro Thr Leu Leu	
	20 25 30	
40	gca gag aca aag att cca gcc act gat gtc gct gat gcc agc ctg aat	144
	Ala Glu Thr Lys Ile Pro Ala Thr Asp Val Ala Asp Ala Ser Leu Asn	
	35 40 45	
45	gaa tgt tcc agt acc gaa agg aaa caa gac gta gtg ttg ctg ttc gtg	192
	Glu Cys Ser Ser Thr Glu Arg Lys Gln Asp Val Val Leu Leu Phe Val	
	50 55 60	
	acc ttg tcc cac aca cag cca cct ctg ttt cac ctg cct tat gtc cag	240
	Thr Leu Ser His Thr Gln Pro Pro Leu Phe His Leu Pro Tyr Val Gln	
	65 70 75 80	

	aaa ccc tta atc tct aat gtg gag cag ctg atc ctg ggg atc ccg ggc	288
	Lys Pro Leu Ile Ser Asn Val Glu Gln Leu Ile Leu Gly Ile Pro Gly	
	85 90 95	
5	cag aat cgc cgg gag ata ggc cat ggc cag gat atc ttt cca gca gag	336
	Gln Asn Arg Arg Glu Ile Gly His Gly Gln Asp Ile Phe Pro Ala Glu	
	100 105 110	
10	aag ctc tgc cat ctg cag gat cgc aag gtg aac ctt cac aga gct gcc	384
	Lys Leu Cys His Leu Gln Asp Arg Lys Val Asn Leu His Arg Ala Ala	
	115 120 125	
15	tgg ggc gag tgt att gtt gca ccc aag act ctc agc ttc tct tac tgt	432
	Trp Gly Glu Cys Ile Val Ala Pro Lys Thr Leu Ser Phe Ser Tyr Cys	
	130 135 140	
20	cag ggg acc tgc ccg gcc ctc aac agt gag ctc cgt cat tcc agc ttt	480
	Gln Gly Thr Cys Pro Ala Leu Asn Ser Glu Leu Arg His Ser Ser Phe	
	145 150 155 160	
25	gag tgc tat aag agg gca gta cct acc tgt ccc tgg ctc ttc cag acc	528
	Glu Cys Tyr Lys Arg Ala Val Pro Thr Cys Pro Trp Leu Phe Gln Thr	
	165 170 175	
30	tgc cgt ccc acc atg gtc aga ctc ttc tcc ctg atg gtc cag gat gac	576
	Cys Arg Pro Thr Met Val Arg Leu Phe Ser Leu Met Val Gln Asp Asp	
	180 185 190	
35	gaa cac aag atg agt gtg cac tat gtg aac act tcc ttg gtg gag aag	624
	Glu His Lys Met Ser Val His Tyr Val Asn Thr Ser Leu Val Glu Lys	
	195 200 205	
40	tgt ggc tgc tct tga	639
	Cys Gly Cys Ser	
	210	
	<210> 29	
	<211> 212	
	<212> PRT	
	<213> 人	
	<400> 29	
45	Met Val Leu Pro Ser Tyr Ser Lys Ser Glu Gly Gly Ser Leu Leu Asp	
	1 5 10 15	
	Ile Tyr Cys Leu Leu Thr Tyr Trp Met Glu Val Val Pro Thr Leu Leu	

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

	<210> 30	
	<211> 1061	
5	<212> DNA	
	<213> 人	
	<220>	
	<221> CDS	
10	<222> (204).. (860)	
	<223>	
	<400> 30	
15	tgccaggca gaggtctgtg gaggagag gaggcctc acgtggaac ttcagatga	60
	cagcatgcag gcaccaagag agtggacgca catacagaag acagccatgc actgagctgg	120
	ggacatgcaa caataacagg tgagttccaa caaattggtt caaaaagagg ggggataaac	180
20	acgctggccc atgctgggca agc atg gca cca cct tcc agg cac tgt ctt ctt	233
	Met Ala Pro Pro Ser Arg His Cys Leu Leu	
	1 5 10	
25	ctg atc agc act ctg ggt gtc ttt gca ctt aac tgc ttc acc aaa ggt	281
	Leu Ile Ser Thr Leu Gly Val Phe Ala Leu Asn Cys Phe Thr Lys Gly	
	15 20 25	
	cag aag aac agc acg ctc atc ttc aca agg gaa aac acc att cgg aac	329
30	Gln Lys Asn Ser Thr Leu Ile Phe Thr Arg Glu Asn Thr Ile Arg Asn	
	30 35 40	
	tgc agc tgt tct gcg gac atc cgg gat tgt gac tac agt ttg gcc aac	377
	Cys Ser Cys Ser Ala Asp Ile Arg Asp Cys Asp Tyr Ser Leu Ala Asn	
35	45 50 55	
	ctg atg tgc aac tgt aaa acc gtc ctg ccc ctt gca gta gag cga acc	425
	Leu Met Cys Asn Cys Lys Thr Val Leu Pro Leu Ala Val Glu Arg Thr	
	60 65 70	
40	agc tac aat ggc cat ctg acc atc tgg ttc acg gac aca tct gcg ctg	473
	Ser Tyr Asn Gly His Leu Thr Ile Trp Phe Thr Asp Thr Ser Ala Leu	
	75 80 85 90	
45	ggc cac ctg ctg aac ttc acg ctg gtc caa gac ctg aag ctt tcc ctg	521
	Gly His Leu Leu Asn Phe Thr Leu Val Gln Asp Leu Lys Leu Ser Leu	
	95 100 105	
	tgc agc acc aac act ctc ccc act gaa tac ctg gct att tgt ggt ctg	569

	Cys Ser Thr Asn Thr Leu Pro Thr Glu Tyr Leu Ala Ile Cys Gly Leu	
	110 115 120	
5	aag agg ctg cgc atc aac atg gag gcc aag cat ccc ttc cca gag cag Lys Arg Leu Arg Ile Asn Met Glu Ala Lys His Pro Phe Pro Glu Gln	617
	125 130 135	
10	agc tta ctc atc cat agc ggt ggg gac agt gac tcc aga gag aag ccc Ser Leu Leu Ile His Ser Gly Gly Asp Ser Asp Ser Arg Glu Lys Pro	665
	140 145 150	
15	atg tgg tta cac aaa ggc tgg cag cca tgt atg tat atc tca ttc tta Met Trp Leu His Lys Gly Trp Gln Pro Cys Met Tyr Ile Ser Phe Leu	713
	155 160 165 170	
	gat atg gct ctt ttc aac agg gac tca gcc tta aaa tca tat agt att Asp Met Ala Leu Phe Asn Arg Asp Ser Ala Leu Lys Ser Tyr Ser Ile	761
	175 180 185	
20	gaa aac gtt acc agc att gcc aac aac ttt cct gac ttt tct tac ttt Glu Asn Val Thr Ser Ile Ala Asn Asn Phe Pro Asp Phe Ser Tyr Phe	809
	190 195 200	
25	aga acc ttc cca atg cca agc aac aaa agc tat gtt gtc aca ttt att Arg Thr Phe Pro Met Pro Ser Asn Lys Ser Tyr Val Val Thr Phe Ile	857
	205 210 215	
30	tac tagcataata actgtgtcca gctgcctgga actttggcaa atgatgaata Tyr	910
	atttgcagaa ggaatctgga aataaggcgg tgagataggt atccctaccc acaactgtgc	970
35	ctctctccgc aggetccatt tgcaacacag ccacacatac caataaccag ctctctgttc	1030
	tgctctgtgc ccaactgcga gaacactttt g	1061
40	<210> 31 <211> 219 <212> PRT <213> 人	
45	<400> 31 Met Ala Pro Pro Ser Arg His Cys Leu Leu Leu Ile Ser Thr Leu Gly	
	1 5 10 15	

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

	210	215	
5	<210> 32 <211> 921 <212> DNA <213> 小家鼠		
10	<220> <221> CDS <222> (255).. (890) <223>		
15	<400> 32		
	accagtgggtg acctcatgat ctcctcgtca gttctgcctg tgaagggtcc caccatctct	60	
	aacatcacca cactggagcc tcagcttctg agacaggaac tcttacagat gagccacaga	120	
20	ctagagcacg tttatgcgca ccacgggagc acatgctatc agtgctggcg gagagtttgg	180	
	gggtaaggag gtgacctaca atggactggc tcatgaggga gaaacaggaa cacaccagtc	240	
25	catgctggac aaga atg aca tca cct tcc agc ttc tgc ctc ctt ctg ctc	290	
	Met Thr Ser Pro Ser Ser Phe Cys Leu Leu Leu Leu		
	1 5 10		
30	caa ggc cta ggc atc gtt gcc ctt ggc cac ttc aca aaa gct cag aac	338	
	Gln Ala Leu Gly Ile Val Ala Leu Gly His Phe Thr Lys Ala Gln Asn		
	15 20 25		
	aac aca ctg att ttc aca aaa gga aat acc att cgc aac tgc agc tgc	386	
	Asn Thr Leu Ile Phe Thr Lys Gly Asn Thr Ile Arg Asn Cys Ser Cys		
	30 35 40		
35	cca gta gac atc agg gac tgt gac tac agt ttg gct aac ttg ata tgc	434	
	Pro Val Asp Ile Arg Asp Cys Asp Tyr Ser Leu Ala Asn Leu Ile Cys		
	45 50 55 60		
40	agc tgt aag tct atc ctg cct tct gcc atg gag caa acc agc tat cat	482	
	Ser Cys Lys Ser Ile Leu Pro Ser Ala Met Glu Gln Thr Ser Tyr His		
	65 70 75		
45	ggc cat ctg acc atc tgg ttc aca gat ata tcc aca ttg ggc cac gtg	530	
	Gly His Leu Thr Ile Trp Phe Thr Asp Ile Ser Thr Leu Gly His Val		
	80 85 90		
	ctg aag ttc act ctg gtc caa gac ttg aag ctt tcc cta tgt ggt tcc	578	
	Leu Lys Phe Thr Leu Val Gln Asp Leu Lys Leu Ser Leu Cys Gly Ser		

	95	100	105	
5	agc acc ttc ccc acc aag tac ctg gct atc tgt ggg ctg cag agg ctt Ser Thr Phe Pro Thr Lys Tyr Leu Ala Ile Cys Gly Leu Gln Arg Leu 110 115 120	626		
10	cgc atc cat act aag gcc agg cat ccc tcc cgg ggg cag agt ttg ctc Arg Ile His Thr Lys Ala Arg His Pro Ser Arg Gly Gln Ser Leu Leu 125 130 135 140	674		
15	atc cac agc aga agg gaa ggc agt tcc ttg tac aaa ggc tgg caa aca Ile His Ser Arg Arg Glu Gly Ser Ser Leu Tyr Lys Gly Trp Gln Thr 145 150 155	722		
20	tgt atg ttc atc tca ttc tta gat gtg gct ctt ttc aac ggg gac tca Cys Met Phe Ile Ser Phe Leu Asp Val Ala Leu Phe Asn Gly Asp Ser 160 165 170	770		
25	tct tta aag tca tac agt att gac aac att tct agc ctc gcc agt gac Ser Leu Lys Ser Tyr Ser Ile Asp Asn Ile Ser Ser Leu Ala Ser Asp 175 180 185	818		
30	ttt cct gac ttt tct tac ttt aaa acg tcc cca atg cca agc aac aga Phe Pro Asp Phe Ser Tyr Phe Lys Thr Ser Pro Met Pro Ser Asn Arg 190 195 200	866		
35	agc tat gtt gtc aca gtt att tac tagcattctg tgctccctcca ccaggaactc Ser Tyr Val Val Thr Val Ile Tyr 205 210	920		
40	t	921		
45	<210> 33 <211> 212 <212> PRT <213> 小家鼠 <400> 33 Met Thr Ser Pro Ser Ser Phe Cys Leu Leu Leu Leu Gln Ala Leu Gly 1 5 10 15 Ile Val Ala Leu Gly His Phe Thr Lys Ala Gln Asn Asn Thr Leu Ile 20 25 30 Phe Thr Lys Gly Asn Thr Ile Arg Asn Cys Ser Cys Pro Val Asp Ile			

	35	40	45
5	Arg Asp Cys Asp Tyr Ser	Leu Ala Asn Leu Ile	Cys Ser Cys Lys Ser
	50	55	60
10	Ile Leu Pro Ser Ala Met Glu Gln Thr Ser Tyr His Gly His Leu Thr		
	65	70	75 80
15	Ile Trp Phe Thr Asp Ile Ser Thr Leu Gly His Val Leu Lys Phe Thr		
	85	90	95
20	Leu Val Gln Asp Leu Lys Leu Ser Leu Cys Gly Ser Ser Thr Phe Pro		
	100	105	110
25	Thr Lys Tyr Leu Ala Ile Cys Gly Leu Gln Arg Leu Arg Ile His Thr		
	115	120	125
30	Lys Ala Arg His Pro Ser Arg Gly Gln Ser Leu Leu Ile His Ser Arg		
	130	135	140
35	Arg Glu Gly Ser Ser Leu Tyr Lys Gly Trp Gln Thr Cys Met Phe Ile		
	145	150	155 160
40	Ser Phe Leu Asp Val Ala Leu Phe Asn Gly Asp Ser Ser Leu Lys Ser		
	165	170	175
45	Tyr Ser Ile Asp Asn Ile Ser Ser Leu Ala Ser Asp Phe Pro Asp Phe		
	180	185	190
50	Ser Tyr Phe Lys Thr Ser Pro Met Pro Ser Asn Arg Ser Tyr Val Val		
	195	200	205
55	Thr Val Ile Tyr		
	210		
	<210> 34		
	<211> 693		

	<212> DNA	
	<213> 人	
	<220>	
5	<221> CDS	
	<222> (1).. (690)	
	<223>	
10	<400> 34	
	atg gcc tct ctt ggc ctc caa ctt gtg ggc tac atc cta ggc ctt ctg	48
	Met Ala Ser Leu Gly Leu Gln Leu Val Gly Tyr Ile Leu Gly Leu Leu	
	1 5 10 15	
15	ggg ctt ttg ggc aca ctg gtt gcc atg ctg ctc ccc agc tgg aaa aca	96
	Gly Leu Leu Gly Thr Leu Val Ala Met Leu Leu Pro Ser Trp Lys Thr	
	20 25 30	
20	agt tct tat gtc ggt gcc agc att gtg aca gca gtt ggc ttc tcc aag	144
	Ser Ser Tyr Val Gly Ala Ser Ile Val Thr Ala Val Gly Phe Ser Lys	
	35 40 45	
25	ggc ctc tgg atg gaa tgt gcc aca cac agc aca ggc atc acc cag tgt	192
	Gly Leu Trp Met Glu Cys Ala Thr His Ser Thr Gly Ile Thr Gln Cys	
	50 55 60	
30	gac atc tat agc acc ctt ctg ggc ctg ccc gct gac atc cag ggt gcc	240
	Asp Ile Tyr Ser Thr Leu Leu Gly Leu Pro Ala Asp Ile Gln Gly Ala	
	65 70 75 80	
35	cag gcc atg atg gtg aca tcc agt gca atc tcc tcc ctg gcc tgc att	288
	Gln Ala Met Met Val Thr Ser Ser Ala Ile Ser Ser Leu Ala Cys Ile	
	85 90 95	
40	atc tct gtg gtg ggc atg aga tgc aca gtc ttc tgc cag gaa tcc cga	336
	Ile Ser Val Val Gly Met Arg Cys Thr Val Phe Cys Gln Glu Ser Arg	
	100 105 110	
45	gcc aaa gac aga gtg gcg gta gca ggt gga gtc ttt ttc atc ctt gga	384
	Ala Lys Asp Arg Val Ala Val Ala Gly Gly Val Phe Phe Ile Leu Gly	
	115 120 125	
50	ggc ctc ctg gga ttc att cct gtt gcc tgg aat ctt cat ggg atc cta	432
	Gly Leu Leu Gly Phe Ile Pro Val Ala Trp Asn Leu His Gly Ile Leu	
	130 135 140	
55	ogg gac ttc tac tca cca ctg gtg cct gac agc atg aaa ttt gag att	480
	Arg Asp Phe Tyr Ser Pro Leu Val Pro Asp Ser Met Lys Phe Glu Ile	
	145 150 155 160	

	gga gag gct ctt tac ttg ggc att att tct tcc ctg ttc tcc ctg ata	528
	Gly Glu Ala Leu Tyr Leu Gly Ile Ile Ser Ser Leu Phe Ser Leu Ile	
	165 170 175	
5	gct gga atc atc ctc tgc ttt tcc tgc tca tcc cag aga aat cgc tcc	576
	Ala Gly Ile Ile Leu Cys Phe Ser Cys Ser Ser Gln Arg Asn Arg Ser	
	180 185 190	
10	aac tac tac gat gcc tac caa gcc caa cct ctt gcc aca agg agc tct	624
	Asn Tyr Tyr Asp Ala Tyr Gln Ala Gln Pro Leu Ala Thr Arg Ser Ser	
	195 200 205	
15	cca agg gct ggt caa cct ccc aaa gtc aag agt gag ttc aat tcc tac	672
	Pro Arg Ala Gly Gln Pro Pro Lys Val Lys Ser Glu Phe Asn Ser Tyr	
	210 215 220	
	agc ctg aca ggg tat gtg tga	693
	Ser Leu Thr Gly Tyr Val	
20	225 230	
	<210> 35	
	<211> 230	
25	<212> PRT	
	<213> 人	
	<400> 35	
30	Met Ala Ser Leu Gly Leu Gln Leu Val Gly Tyr Ile Leu Gly Leu Leu	
	1 5 10 15	
35	Gly Leu Leu Gly Thr Leu Val Ala Met Leu Leu Pro Ser Trp Lys Thr	
	20 25 30	
40	Ser Ser Tyr Val Gly Ala Ser Ile Val Thr Ala Val Gly Phe Ser Lys	
	35 40 45	
	Gly Leu Trp Met Glu Cys Ala Thr His Ser Thr Gly Ile Thr Gln Cys	
	50 55 60	
45	Asp Ile Tyr Ser Thr Leu Leu Gly Leu Pro Ala Asp Ile Gln Gly Ala	
	65 70 75 80	

	Gln Ala Met Met Val Thr Ser Ser Ala Ile Ser Ser Leu Ala Cys Ile	
	85	90 95
5	Ile Ser Val Val Gly Met Arg Cys Thr Val Phe Cys Gln Glu Ser Arg	
	100	105 110
10	Ala Lys Asp Arg Val Ala Val Ala Gly Gly Val Phe Phe Ile Leu Gly	
	115	120 125
15	Gly Leu Leu Gly Phe Ile Pro Val Ala Trp Asn Leu His Gly Ile Leu	
	130	135 140
20	Arg Asp Phe Tyr Ser Pro Leu Val Pro Asp Ser Met Lys Phe Glu Ile	
	145	150 155 160
25	Gly Glu Ala Leu Tyr Leu Gly Ile Ile Ser Ser Leu Phe Ser Leu Ile	
	165	170 175
30	Ala Gly Ile Ile Leu Cys Phe Ser Cys Ser Ser Gln Arg Asn Arg Ser	
	180	185 190
35	Asn Tyr Tyr Asp Ala Tyr Gln Ala Gln Pro Leu Ala Thr Arg Ser Ser	
	195	200 205
40	Pro Arg Ala Gly Gln Pro Pro Lys Val Lys Ser Glu Phe Asn Ser Tyr	
	210	215 220
45	Ser Leu Thr Gly Tyr Val	
	225	230
	<210> 36	
	<211> 1002	
	<212> DNA	
	<213> 人	
	<220>	
	<221> misc_feature	
	<222> (998)..(998)	
	<223> 未知氨基	

	<400> 36	
5	tgggttccga gttcattact acaggaaaaa ctgttctctt ctgtggcaca gagaaccctg cttcaaagca gaagtagcag ttccggagtc cagctggcta aaactcatcc cagaggataa tggcaaccca tgccttagaa atcgtcgggc tgtttcttgg tgggtgttga atgggtgggca	60 120 180
10	cagtggctgt cactgtcatg cctcagtgga gagtgcggc cttcattgaa aacaacatcg tggtttttga aaacttctgg gaaggactgt ggatgaattg cgtgaggcag gctaacatca	240 300
15	ggatgcagtg caaaatctat gattccctgc tggctcttcc tccggacctc caggcagcca gaggactgat gtgtgctgct tccgtgatgt ccttcttggc tttcatgatg gccatccttg gcatgaaatg caccaggtgc acgggggaca atgagaaggt gaaagctcac attctgctga	360 420 480
20	cggtctggaat caatctcatc atcacgggca tgggtggggc caaccctgtg aacctggttt ccaatgccat catcagagat ttttttacc caatagtga tgttgcccaa aaacgtgagc	540 600
25	ttggagaagc tctctactta ggatggacca cggcactggg gctsatgtgt ggaggagctc tgttctgctg cgttttttgy tgaacgaaa agagcagtag ctacagatac tcgatacctt cccatgcac aacccaaaaa agttatcaca ccggaaagaa gtcaccgagc gtctactcca	660 720 780
30	gaagtcagta tgtgtagttg tgtatgtttt tttaacttta ctataaagcc atgcaaatga caaaaatcta tattactttc tcaaaatgga ccccaaagaa actttgattt actgttctta	840 900
35	actgcctaata cttaattaca ggaactgtgc atcagctatt tatgattcta taagctattt cagcagaatg agatattaaa tccaatgctt tgattgttct ag	960 1002
40	<210> 37 <211> 225 <212> PRT <213> 人	
45	<400> 37 Met Ala Thr His Ala Leu Glu Ile Ala Gly Leu Phe Leu Gly Gly Val 1 5 10 15	

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

	210	215	220	
5	Val 225			
10	<210> 38 <211> 833 <212> DNA <213> 人			
15	<220> <221> CDS <222> (159).. (830) <223>			
20	<400> 38 ccaagttcag tcacagctac tgatttggac taaaacgtta tgggcagcag ccaaggagaa			60
	catcatcaaa gacttctcta gactcaaaag gcttccaagt tctacatctt gagcatcttc			120
25	taccactccg aattgaacca gtcttcaaag taaaggca atg gca ttt tat ccc ttg			176
	Met Ala Phe Tyr Pro Leu			
	1 5			
30	caa att gct ggg ctg gtt ctt ggg ttc ctt ggc atg gtg ggg act ctt			224
	Gln Ile Ala Gly Leu Val Leu Gly Phe Leu Gly Met Val Gly Thr Leu			
	10 15 20			
35	gcc aca acc ctt ctg cct cag tgg aga gta tca gct ttt gtt ggc agc			272
	Ala Thr Thr Leu Leu Pro Gln Trp Arg Val Ser Ala Phe Val Gly Ser			
	25 30 35			
40	aac att att gtc ttt gag agg ctc tgg gaa ggg ctc tgg atg aat tgc			320
	Asn Ile Ile Val Phe Glu Arg Leu Trp Glu Gly Leu Trp Met Asn Cys			
	40 45 50			
45	atc cga caa gcc agg gtc cgg ttg caa tgc aag ttc tat agc tcc ttg			368
	Ile Arg Gln Ala Arg Val Arg Leu Gln Cys Lys Phe Tyr Ser Ser Leu			
	55 60 65 70			
45	ttg gct ctc ccg cct gcc ctg gaa aca gcc cgg gcc ctc atg tgt gtg			416
	Leu Ala Leu Pro Pro Ala Leu Glu Thr Ala Arg Ala Leu Met Cys Val			
	75 80 85			
	gct gtt gct ctc tcc ttg atc gcc ctg ctt att ggc atc tgt ggc atg			464
	Ala Val Ala Leu Ser Leu Ile Ala Leu Leu Ile Gly Ile Cys Gly Met			

	90	95	100	
5	aag cag gtc cag tgc aca ggc tct aac gag agg gcc aaa gca tac ctt Lys Gln Val Gln Cys Thr Gly Ser Asn Glu Arg Ala Lys Ala Tyr Leu 105 110 115	512		
10	ctg gga act tca gga gtc ctc ttc atc ctg acg ggt atc ttc gtt ctg Leu Gly Thr Ser Gly Val Leu Phe Ile Leu Thr Gly Ile Phe Val Leu 120 125 130	560		
15	att ccg gtg agc tgg aca gcc aat ata atc atc aga gat ttc tac aac Ile Pro Val Ser Trp Thr Ala Asn Ile Ile Ile Arg Asp Phe Tyr Asn 135 140 145 150	608		
20	cca gcc atc cac ata ggt cag aaa cga gag ctg gga gca gca ctt ttc Pro Ala Ile His Ile Gly Gln Lys Arg Glu Leu Gly Ala Ala Leu Phe 155 160 165	656		
25	ctt ggc tgg gca agc gct gct gtc ctc ttc att gga ggg ggt ctg ctt Leu Gly Trp Ala Ser Ala Ala Val Leu Phe Ile Gly Gly Gly Leu Leu 170 175 180	704		
30	tgt gga ttt tgc tgc tgc aac aga aag aag caa ggg tac aga tat cca Cys Gly Phe Cys Cys Cys Asn Arg Lys Lys Gln Gly Tyr Arg Tyr Pro 185 190 195	752		
35	gtg cct ggc tac cgt gtg cca cac aca gat aag cga aga aat acg aca Val Pro Gly Tyr Arg Val Pro His Thr Asp Lys Arg Arg Asn Thr Thr 200 205 210	800		
40	atg ctt agt aag acc tcc acc agt tat gtc taa Met Leu Ser Lys Thr Ser Thr Ser Tyr Val 215 220	833		
45	<210> 39 <211> 224 <212> PRT <213> 人 <400> 39 Met Ala Phe Tyr Pro Leu Gln Ile Ala Gly Leu Val Leu Gly Phe Leu 1 5 10 15 Gly Met Val Gly Thr Leu Ala Thr Thr Leu Leu Pro Gln Trp Arg Val 20 25 30			

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

	<210> 40	
	<211> 393	
	<212> DNA	
	<213> 人	
5	<220>	
	<221> CDS	
	<222> (1)..(390)	
	<223>	
10	<400> 40	
	atg gcc gtg act gcc tgt cag ggc ttg ggg ttc gtg gtt tca ctg att	48
	Met Ala Val Thr Ala Cys Gln Gly Leu Gly Phe Val Val Ser Leu Ile	
15	1 5 10 15	
	ggg att gcg ggc atc att gct gcc acc tgc atg gcc cag tgg agc acc	96
	Gly Ile Ala Gly Ile Ile Ala Ala Thr Cys Met Ala Gln Trp Ser Thr	
	20 25 30	
20	caa gac ttg tac aac aac ccc gta aca gct gtt ttc aac tac cag ggg	144
	Gln Asp Leu Tyr Asn Asn Pro Val Thr Ala Val Phe Asn Tyr Gln Gly	
	35 40 45	
25	ctg tgg cgc tcc tgt gtc cga gag agc tct ggc ttc acc gag tgc cgg	192
	Leu Trp Arg Ser Cys Val Arg Glu Ser Ser Gly Phe Thr Glu Cys Arg	
	50 55 60	
	ggc tac ttc acc ctg ctg ggg ctg cca ggt aag ggc cag gtg tct ggc	240
30	Gly Tyr Phe Thr Leu Leu Gly Leu Pro Gly Lys Gly Gln Val Ser Gly	
	65 70 75 80	
	tgg ctg gag gga gag att gga ggt gga gag gaa act gca ggc tct gtc	288
	Trp Leu Glu Gly Glu Ile Gly Gly Gly Glu Glu Thr Ala Gly Ser Val	
35	85 90 95	
	tgg gca cca cga cag gga ctg ctg ggg agg gag gaa ctg cga ttc gtg	336
	Trp Ala Pro Arg Gln Gly Leu Leu Gly Arg Glu Glu Leu Arg Phe Val	
	100 105 110	
40	ttt gac agg ggc aac agc cac ctg cac cag ggt gga ata gga gga cgg	384
	Phe Asp Arg Gly Asn Ser His Leu His Gln Gly Gly Ile Gly Gly Arg	
	115 120 125	
45	gaa cct tag	393
	Glu Pro	
	130	

<210> 41
 <211> 130
 <212> PRT
 <213> 人

5

<400> 41

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

 Gly Ile Ala Gly Ile Ile Ala Ala Thr Cys Met Ala Gln Trp Ser Thr
 20 25 30

 Gln Asp Leu Tyr Asn Asn Pro Val Thr Ala Val Phe Asn Tyr Gln Gly
 35 40 45

 Leu Trp Arg Ser Cys Val Arg Glu Ser Ser Gly Phe Thr Glu Cys Arg
 50 55 60

 Gly Tyr Phe Thr Leu Leu Gly Leu Pro Gly Lys Gly Gln Val Ser Gly
 25 65 70 75 80

 Trp Leu Glu Gly Glu Ile Gly Gly Gly Glu Glu Thr Ala Gly Ser Val
 85 90 95

 Trp Ala Pro Arg Gln Gly Leu Leu Gly Arg Glu Glu Leu Arg Phe Val
 100 105 110

 Phe Asp Arg Gly Asn Ser His Leu His Gln Gly Gly Ile Gly Gly Arg
 115 120 125

 Glu Pro
 130

 <210> 42
 <211> 2247
 <212> DNA
 <213> 人

 <220>

45

	<221> misc_feature	
	<222> (742)..(742)	
	<223> 未知氨基	
5	<220>	
	<221> misc_feature	
	<222> (747)..(747)	
	<223> 未知氨基	
10	<220>	
	<221> misc_feature	
	<222> (793)..(793)	
15	<223> 未知氨基	
	<220>	
	<221> misc_feature	
	<222> (814)..(814)	
20	<223> 未知氨基	
	<220>	
	<221> misc_feature	
	<222> (828)..(828)	
25	<223> 未知氨基	
	<220>	
	<221> misc_feature	
	<222> (850)..(850)	
30	<223> 未知氨基	
	<220>	
	<221> misc_feature	
	<222> (906)..(906)	
35	<223> 未知氨基	
	<220>	
	<221> CDS	
	<222> (1)..(2244)	
40	<223>	
45	<400> 42	
	atg gag gca aat cag tgc ccc ctg gtt gtg gaa cca tct tac cca gac	48

	Met	Glu	Ala	Asn	Gln	Cys	Pro	Leu	Val	Val	Glu	Pro	Ser	Tyr	Pro	Asp	
	1			5					10					15			
5	ctg	gtc	atc	aat	gta	gga	gaa	gtg	act	ctt	gga	gaa	gaa	aac	aga	aaa	96
	Leu	Val	Ile	Asn	Val	Gly	Glu	Val	Thr	Leu	Gly	Glu	Glu	Asn	Arg	Lys	
				20				25						30			
10	aag	ctg	cag	aaa	att	cag	aga	gac	caa	gag	aag	gag	aga	gtt	atg	cgg	144
	Lys	Leu	Gln	Lys	Ile	Gln	Arg	Asp	Gln	Glu	Lys	Glu	Arg	Val	Met	Arg	
				35				40						45			
15	gct	gca	tgt	gct	tta	tta	aac	tca	gga	gga	gga	gtg	att	cga	atg	gcc	192
	Ala	Ala	Cys	Ala	Leu	Leu	Asn	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Ile	Arg	Met	Ala	
				50				55				60					
20	aag	aag	gtt	gag	cat	ccc	gtg	gag	atg	gga	ctg	gat	tta	gaa	cag	tct	240
	Lys	Lys	Val	Glu	His	Pro	Val	Glu	Met	Gly	Leu	Asp	Leu	Glu	Gln	Ser	
	65					70				75					80		
25	ttg	aga	gag	ctt	att	cag	tct	tca	gat	ctg	cag	gct	ttc	ttt	gag	acc	288
	Leu	Arg	Glu	Leu	Ile	Gln	Ser	Ser	Asp	Leu	Gln	Ala	Phe	Phe	Glu	Thr	
					85					90					95		
30	aag	caa	caa	gga	agg	tgt	ttt	tac	att	ttt	gtt	aaa	tct	tgg	agc	agt	336
	Lys	Gln	Gln	Gly	Arg	Cys	Phe	Tyr	Ile	Phe	Val	Lys	Ser	Trp	Ser	Ser	
				100					105					110			
35	ggc	cct	ttc	cct	gaa	gat	ogc	tct	gtc	aag	ccc	cgc	ctt	tgc	agc	ctc	384
	Gly	Pro	Phe	Pro	Glu	Asp	Arg	Ser	Val	Lys	Pro	Arg	Leu	Cys	Ser	Leu	
				115				120					125				
40	agt	tct	tca	tta	tac	cgt	aga	tct	gag	acc	tct	gtg	cgt	tcc	atg	gac	432
	Ser	Ser	Ser	Leu	Tyr	Arg	Arg	Ser	Glu	Thr	Ser	Val	Arg	Ser	Met	Asp	
				130				135				140					
45	tca	aga	gag	gca	ttc	tgt	ttc	ctg	aag	acc	aaa	agg	aag	cca	aaa	atc	480
	Ser	Arg	Glu	Ala	Phe	Cys	Phe	Leu	Lys	Thr	Lys	Arg	Lys	Pro	Lys	Ile	
				145			150				155					160	
50	ttg	gaa	gaa	gga	cct	ttt	cac	aaa	att	cac	aag	ggt	gta	tac	caa	gag	528
	Leu	Glu	Glu	Gly	Pro	Phe	His	Lys	Ile	His	Lys	Gly	Val	Tyr	Gln	Glu	
					165					170					175		
55	ctc	cct	aac	tgc	gat	cct	gct	gac	cca	aac	tgc	gat	cct	gct	gac	cta	576
	Leu	Pro	Asn	Ser	Asp	Pro	Ala	Asp	Pro	Asn	Ser	Asp	Pro	Ala	Asp	Leu	
				180					185					190			
60	att	ttc	caa	aaa	gac	tat	ctt	gaa	tat	ggt	gaa	atc	ctg	cct	ttt	cct	624
	Ile	Phe	Gln	Lys	Asp	Tyr	Leu	Glu	Tyr	Gly	Glu	Ile	Leu	Pro	Phe	Pro	

	195	200	205	
5	gag tct cag tta gta gag ttt aaa cag ttc tct aca aaa cac ttc caa Glu Ser Gln Leu Val Glu Phe Lys Gln Phe Ser Thr Lys His Phe Gln 210 215 220	672		
10	gaa tat gta aaa agg aca att cca gaa tac gtc cct gca ttt gca aac Glu Tyr Val Lys Arg Thr Ile Pro Glu Tyr Val Pro Ala Phe Ala Asn 225 230 235 240	720		
15	act gga gga ggc tat ctt ttt ntt ggn gtg gat gat aag agt agg gaa Thr Gly Gly Gly Tyr Leu Phe Xaa Gly Val Asp Asp Lys Ser Arg Glu 245 250 255	768		
20	gtc ctg gga tgt gca aaa gaa aat ntt gac cct gac tct ttg aga ngg Val Leu Gly Cys Ala Lys Glu Asn Xaa Asp Pro Asp Ser Leu Arg Xaa 260 265 270	816		
25	aaa ata gaa can gcc ata tac aaa cta cct tgt ntt cat ttt tgc caa Lys Ile Glu Thr Ala Ile Tyr Lys Leu Pro Cys Xaa His Phe Cys Gln 275 280 285	864		
30	ccc caa cgc ccg ata acc ttc aca ctc aaa att gtg gat gtn tta aaa Pro Gln Arg Pro Ile Thr Phe Thr Leu Lys Ile Val Asp Val Leu Lys 290 295 300	912		
35	agg gga gag ctc tat ggc tat gct tgc atg atc aga gta aat ccc ttc Arg Gly Glu Leu Tyr Gly Tyr Ala Cys Met Ile Arg Val Asn Pro Phe 305 310 315 320	960		
40	tgc tgt gca gtg ttc tca gaa gct ccc aat tca tgg ata gtg gag gac Cys Cys Ala Val Phe Ser Glu Ala Pro Asn Ser Trp Ile Val Glu Asp 325 330 335	1008		
45	aag tac gtc tgc agc ctg aca acc gag aaa tgg gta ggc atg atg aca Lys Tyr Val Cys Ser Leu Thr Thr Glu Lys Trp Val Gly Met Met Thr 340 345 350	1056		
50	gac aca gat cca gat ctt cta cag ttg tct gaa gat ttt gaa tgt cag Asp Thr Asp Pro Asp Leu Leu Gln Leu Ser Glu Asp Phe Glu Cys Gln 355 360 365	1104		
55	ctg agt cta tct agt ggg cct ccc ctt agc aga cca gtg tac tcc aag Leu Ser Leu Ser Ser Gly Pro Pro Leu Ser Arg Pro Val Tyr Ser Lys 370 375 380	1152		
60	aaa ggc ctg gaa cat aaa aag gaa ctc cag caa ctt tta ttt tca gtc Lys Gly Leu Glu His Lys Lys Glu Leu Gln Gln Leu Leu Phe Ser Val 385 390 395 400	1200		

5	cca cca gga tat ttg cga tat act cca gag tca ctc tgg agg gac ctg	1248
	Pro Pro Gly Tyr Leu Arg Tyr Thr Pro Glu Ser Leu Trp Arg Asp Leu	
	405 410 415	
	atc tca gag cac aga gga cta gag gag tta ata aat aag caa atg caa	1296
	Ile Ser Glu His Arg Gly Leu Glu Glu Leu Ile Asn Lys Gln Met Gln	
10	cct ttc ttt cgg gga att gtg atc ctc tct aga agc tgg gct gtg gac	1344
	Pro Phe Phe Arg Gly Ile Val Ile Leu Ser Arg Ser Trp Ala Val Asp	
	435 440 445	
15	ctg aac ttg cag gag aag cca gga gtc atc tgt gat gct ctg ctg ata	1392
	Leu Asn Leu Gln Glu Lys Pro Gly Val Ile Cys Asp Ala Leu Leu Ile	
	450 455 460	
20	gca cag aac agc acc ccc att ctc tac acc att ctc agg gag cag gat	1440
	Ala Gln Asn Ser Thr Pro Ile Leu Tyr Thr Ile Leu Arg Glu Gln Asp	
	465 470 475 480	
25	gca gag ggc cag gac tac tgc act cgc acc gcc ttt act ttg aag cag	1488
	Ala Glu Gly Gln Asp Tyr Cys Thr Arg Thr Ala Phe Thr Leu Lys Gln	
	485 490 495	
30	aag cta gtg aac atg ggg ggc tac acc ggg aag gtg tgt gtc agg gcc	1536
	Lys Leu Val Asn Met Gly Gly Tyr Thr Gly Lys Val Cys Val Arg Ala	
	500 505 510	
35	aag gtc ctc tgc ctg agt cct gag agc agc gca gag gcc ttg gag gct	1584
	Lys Val Leu Cys Leu Ser Pro Glu Ser Ser Ala Glu Ala Leu Glu Ala	
	515 520 525	
40	gca gtg tct ccg atg gat tac cct gcg tcc tat agc ctt gca ggc acc	1632
	Ala Val Ser Pro Met Asp Tyr Pro Ala Ser Tyr Ser Leu Ala Gly Thr	
	530 535 540	
45	cag cac atg gaa gcc ctg ctg cag tcc ctc gtg att gtc tta ctc ggc	1680
	Gln His Met Glu Ala Leu Leu Gln Ser Leu Val Ile Val Leu Leu Gly	
	545 550 555 560	
50	ttc agg tct ctc ttg agt gac cag ctc ggc tgt gag gtt tta aat ctg	1728
	Phe Arg Ser Leu Leu Ser Asp Gln Leu Gly Cys Glu Val Leu Asn Leu	
	565 570 575	
55	ctc aca gcc cag cag tat gag ata ttc tcc aga agc ctc cgc aag aac	1776
	Leu Thr Ala Gln Gln Tyr Glu Ile Phe Ser Arg Ser Leu Arg Lys Asn	
	580 585 590	

	aga gag ttg ttt gtc cac ggc tta cct ggc tca ggg aag acc atc atg Arg Glu Leu Phe Val His Gly Leu Pro Gly Ser Gly Lys Thr Ile Met 595 600 605	1824
5	gcc atg aag atc atg gag aag atc agg aat gtg ttt cac tgt gag gca Ala Met Lys Ile Met Glu Lys Ile Arg Asn Val Phe His Cys Glu Ala 610 615 620	1872
10	cac aga att ctc tac gtt tgt gaa aac cag cct ctg agg aac ttt atc His Arg Ile Leu Tyr Val Cys Glu Asn Gln Pro Leu Arg Asn Phe Ile 625 630 635 640	1920
15	agt gat aga aat atc tgc cga gca gag acc cgg aaa act ttc cta aga Ser Asp Arg Asn Ile Cys Arg Ala Glu Thr Arg Lys Thr Phe Leu Arg 645 650 655	1968
20	gaa aac ttt gaa cac att caa cac atc gtc att gac gaa gct cag aat Glu Asn Phe Glu His Ile Gln His Ile Val Ile Asp Glu Ala Gln Asn 660 665 670	2016
	ttc cgt act gaa gat ggg gac tgg tat ggg aag gca aaa agc atc act Phe Arg Thr Glu Asp Gly Asp Trp Tyr Gly Lys Ala Lys Ser Ile Thr 675 680 685	2064
25	cgg aga gca aag ggt ggc cca gga att ctc tgg atc ttt ctg gat tac Arg Arg Ala Lys Gly Gly Pro Gly Ile Leu Trp Ile Phe Leu Asp Tyr 690 695 700	2112
30	ttt cag acc agc cac ttg gat tgc agt ggc ctc cct cct ctc tca gac Phe Gln Thr Ser His Leu Asp Cys Ser Gly Leu Pro Pro Leu Ser Asp 705 710 715 720	2160
35	caa tat cca aga gaa gag ctc acc aga ata gtt cgc aat gca gat cca Gln Tyr Pro Arg Glu Glu Leu Thr Arg Ile Val Arg Asn Ala Asp Pro 725 730 735	2208
40	ata gcc aag tac tta caa aaa gaa aat gca agt aat tag Ile Ala Lys Tyr Leu Gln Lys Glu Asn Ala Ser Asn 740 745	2247
45	<210> 43 <211> 748 <212> PRT <213> 人 <220> <221> misc_feature <222> (248)..(248)	

	<223>	位置 248 的' Xaa' 代表 Ile, Val, Leu 或 Phe。
	<220>	
	<221>	misc_feature
5	<222>	(265).. (265)
	<223>	位置 265 的' Xaa' 代表 Ile, Val, Leu 或 Phe。
	<220>	
	<221>	misc_feature
10	<222>	(272).. (272)
	<223>	位置 272 的' Xaa' 代表 Arg, Gly 或 Trp。
	<220>	
	<221>	misc_feature
15	<222>	(284).. (284)
	<223>	位置 284 的' Xaa' 代表 Ile, Val, Leu 或 Phe。
	<220>	
	<221>	misc_feature
20	<222>	(742).. (742)
	<223>	未知氨基
	<220>	
	<221>	misc_feature
25	<222>	(747).. (747)
	<223>	未知氨基
	<220>	
	<221>	misc_feature
30	<222>	(793).. (793)
	<223>	未知氨基
	<220>	
	<221>	misc_feature
35	<222>	(814).. (814)
	<223>	未知氨基
	<220>	
	<221>	misc_feature
40	<222>	(828).. (828)
	<223>	未知氨基
	<220>	
	<221>	misc_feature
45	<222>	(850).. (850)
	<223>	未知氨基
	<220>	
	<221>	misc_feature

<222> (906)..(906)
 <223> 未知氨基

 <400> 43
 5
 Met Glu Ala Asn Gln Cys Pro Leu Val Val Glu Pro Ser Tyr Pro Asp
 1 5 10 15

 10 Leu Val Ile Asn Val Gly Glu Val Thr Leu Gly Glu Glu Asn Arg Lys
 20 25 30

 15 Lys Leu Gln Lys Ile Gln Arg Asp Gln Glu Lys Glu Arg Val Met Arg
 35 40 45

 20 Ala Ala Cys Ala Leu Leu Asn Ser Gly Gly Gly Val Ile Arg Met Ala
 50 55 60

 Lys Lys Val Glu His Pro Val Glu Met Gly Leu Asp Leu Glu Gln Ser
 65 70 75 80
 25
 Leu Arg Glu Leu Ile Gln Ser Ser Asp Leu Gln Ala Phe Phe Glu Thr
 85 90 95

 30 Lys Gln Gln Gly Arg Cys Phe Tyr Ile Phe Val Lys Ser Trp Ser Ser
 100 105 110

 35 Gly Pro Phe Pro Glu Asp Arg Ser Val Lys Pro Arg Leu Cys Ser Leu
 115 120 125

 40 Ser Ser Ser Leu Tyr Arg Arg Ser Glu Thr Ser Val Arg Ser Met Asp
 130 135 140

 Ser Arg Glu Ala Phe Cys Phe Leu Lys Thr Lys Arg Lys Pro Lys Ile
 145 150 155 160
 45
 Leu Glu Glu Gly Pro Phe His Lys Ile His Lys Gly Val Tyr Gln Glu
 165 170 175

	Leu Pro Asn Ser Asp Pro Ala Asp Pro Asn Ser Asp Pro Ala Asp Leu
	180 185 190
5	Ile Phe Gln Lys Asp Tyr Leu Glu Tyr Gly Glu Ile Leu Pro Phe Pro
	195 200 205
10	Glu Ser Gln Leu Val Glu Phe Lys Gln Phe Ser Thr Lys His Phe Gln
	210 215 220
15	Glu Tyr Val Lys Arg Thr Ile Pro Glu Tyr Val Pro Ala Phe Ala Asn
	225 230 235 240
20	Thr Gly Gly Gly Tyr Leu Phe Xaa Gly Val Asp Asp Lys Ser Arg Glu
	245 250 255
25	Val Leu Gly Cys Ala Lys Glu Asn Xaa Asp Pro Asp Ser Leu Arg Xaa
	260 265 270
30	Lys Ile Glu Thr Ala Ile Tyr Lys Leu Pro Cys Xaa His Phe Cys Gln
	275 280 285
35	Pro Gln Arg Pro Ile Thr Phe Thr Leu Lys Ile Val Asp Val Leu Lys
	290 295 300
40	Arg Gly Glu Leu Tyr Gly Tyr Ala Cys Met Ile Arg Val Asn Pro Phe
	305 310 315 320
45	Cys Cys Ala Val Phe Ser Glu Ala Pro Asn Ser Trp Ile Val Glu Asp
	325 330 335
50	Lys Tyr Val Cys Ser Leu Thr Thr Glu Lys Trp Val Gly Met Met Thr
	340 345 350
55	Asp Thr Asp Pro Asp Leu Leu Gln Leu Ser Glu Asp Phe Glu Cys Gln
	355 360 365
60	Leu Ser Leu Ser Ser Gly Pro Pro Leu Ser Arg Pro Val Tyr Ser Lys

	370	375	380	
5	Lys Gly Leu Glu His 385	Lys Lys Glu Leu Gln 390	Gln Leu Leu Phe Ser Val 395 400	
10	Pro Pro Gly Tyr Leu Arg Tyr Thr 405	Pro Glu Ser Leu Trp Arg Asp Leu 410 415		
15	Ile Ser Glu His Arg Gly Leu Glu Glu Leu Ile Asn Lys Gln Met Gln 420 425 430			
20	Pro Phe Phe Arg Gly Ile Val Ile Leu Ser Arg Ser Trp Ala Val Asp 435 440 445			
25	Leu Asn Leu Gln Glu Lys Pro Gly Val Ile Cys Asp Ala Leu Leu Ile 450 455 460			
30	Ala Gln Asn Ser Thr Pro Ile Leu Tyr Thr Ile Leu Arg Glu Gln Asp 465 470 475 480			
35	Ala Glu Gly Gln Asp Tyr Cys Thr Arg Thr Ala Phe Thr Leu Lys Gln 485 490 495			
40	Lys Leu Val Asn Met Gly Gly Tyr Thr Gly Lys Val Cys Val Arg Ala 500 505 510			
45	Lys Val Leu Cys Leu Ser Pro Glu Ser Ser Ala Glu Ala Leu Glu Ala 515 520 525			
50	Ala Val Ser Pro Met Asp Tyr Pro Ala Ser Tyr Ser Leu Ala Gly Thr 530 535 540			
55	Gln His Met Glu Ala Leu Leu Gln Ser Leu Val Ile Val Leu Leu Gly 545 550 555 560			
60	Phe Arg Ser Leu Leu Ser Asp Gln Leu Gly Cys Glu Val Leu Asn Leu 565 570 575			

5	Leu Thr Ala Gln Gln Tyr Glu Ile Phe Ser Arg Ser Leu Arg Lys Asn	580	585	590
10	Arg Glu Leu Phe Val His Gly Leu Pro Gly Ser Gly Lys Thr Ile Met	595	600	605
15	Ala Met Lys Ile Met Glu Lys Ile Arg Asn Val Phe His Cys Glu Ala	610	615	620
20	His Arg Ile Leu Tyr Val Cys Glu Asn Gln Pro Leu Arg Asn Phe Ile	625	630	635
25	Ser Asp Arg Asn Ile Cys Arg Ala Glu Thr Arg Lys Thr Phe Leu Arg	645	650	655
30	Glu Asn Phe Glu His Ile Gln His Ile Val Ile Asp Glu Ala Gln Asn	660	665	670
35	Phe Arg Thr Glu Asp Gly Asp Trp Tyr Gly Lys Ala Lys Ser Ile Thr	675	680	685
40	Arg Arg Ala Lys Gly Gly Pro Gly Ile Leu Trp Ile Phe Leu Asp Tyr	690	695	700
45	Phe Gln Thr Ser His Leu Asp Cys Ser Gly Leu Pro Pro Leu Ser Asp	705	710	715
	Gln Tyr Pro Arg Glu Glu Leu Thr Arg Ile Val Arg Asn Ala Asp Pro	725	730	735
	Ile Ala Lys Tyr Leu Gln Lys Glu Asn Ala Ser Asn	740	745	
	<210> 44			
	<211> 2676			
	<212> DNA			

	<213> 人	
	<220>	
	<221> CDS	
5	<222> (1)..(2673)	
	<223>	
	<400> 44	
10	atg agt ctt agg att gat gtg gat aca aac ttt cct gag tgt gtt gta Met Ser Leu Arg Ile Asp Val Asp Thr Asn Phe Pro Glu Cys Val Val 1 5 10 15	48
15	gat gca gga aaa gtc acc ctt ggg act cag cag agg cag gag atg gac Asp Ala Gly Lys Val Thr Leu Gly Thr Gln Gln Arg Gln Glu Met Asp 20 25 30	96
20	cct cgc ctg cgg gag aaa cag aat gaa atc atc ctg cga gca gta tgt Pro Arg Leu Arg Glu Lys Gln Asn Glu Ile Ile Leu Arg Ala Val Cys 35 40 45	144
25	gct ctg ctg aat tct ggt ggg ggc ata atc aag gct gag att gag aac Ala Leu Leu Asn Ser Gly Gly Gly Ile Ile Lys Ala Glu Ile Glu Asn 50 55 60	192
30	aaa ggc tac aat tat gaa cgt cat gga gta gga ttg gat gtg cct cca Lys Gly Tyr Asn Tyr Glu Arg His Gly Val Gly Leu Asp Val Pro Pro 65 70 75 80	240
35	att ttc aga agc cat tta gat aag atg cag aag gaa aac cac ttt ttg Ile Phe Arg Ser His Leu Asp Lys Met Gln Lys Glu Asn His Phe Leu 85 90 95	288
40	att ttt gtg aaa tca tgg aac aca gag gct ggt gtg cca ctt gct acc Ile Phe Val Lys Ser Trp Asn Thr Glu Ala Gly Val Pro Leu Ala Thr 100 105 110	336
45	tta tgc tcc aat ttg tac cac aga gag aga aca tcc acc gat gtc atg Leu Cys Ser Asn Leu Tyr His Arg Glu Arg Thr Ser Thr Asp Val Met 115 120 125	384
	gat tct cag gaa gct ctg gca ttc ctc aaa tgc agg act cag act cca Asp Ser Gln Glu Ala Leu Ala Phe Leu Lys Cys Arg Thr Gln Thr Pro 130 135 140	432
	acg aat att aat gtt tcc aat tca tta ggt cca cag gca gct cag ggt Thr Asn Ile Asn Val Ser Asn Ser Leu Gly Pro Gln Ala Ala Gln Gly 145 150 155 160	480

	agt gta caa tat gaa ggt aac ata aat gtg tca gct gct gct tta ttt	528
	Ser Val Gln Tyr Glu Gly Asn Ile Asn Val Ser Ala Ala Ala Leu Phe	
	165 170 175	
5	gat aga aag cgg ctt cag tat ctg gaa aaa ctc aac ctt cct gag tcc	576
	Asp Arg Lys Arg Leu Gln Tyr Leu Glu Lys Leu Asn Leu Pro Glu Ser	
	180 185 190	
10	aca cat gtt gaa ttt gta atg ttc tcg aca gac gtg tca cac tgt gtt	624
	Thr His Val Glu Phe Val Met Phe Ser Thr Asp Val Ser His Cys Val	
	195 200 205	
15	aaa gac aga ctt ccg aag tgt gtt tct gca ttt gca aat act gaa gga	672
	Lys Asp Arg Leu Pro Lys Cys Val Ser Ala Phe Ala Asn Thr Glu Gly	
	210 215 220	
20	gga tat gta ttt ttt ggt gtg cat gat gag act tgt caa gtg att gga	720
	Gly Tyr Val Phe Phe Gly Val His Asp Glu Thr Cys Gln Val Ile Gly	
	225 230 235 240	
	tgt gaa aaa gag aaa ata gac ctt acg agc ttg agg gct tct att gat	768
	Cys Glu Lys Glu Lys Ile Asp Leu Thr Ser Leu Arg Ala Ser Ile Asp	
	245 250 255	
25	ggc tgt att aag aag cta cct gtc cat cat ttc tgc aca cag agg cct	816
	Gly Cys Ile Lys Lys Leu Pro Val His His Phe Cys Thr Gln Arg Pro	
	260 265 270	
30	gag ata aaa tat gtc ctt aac ttc ctt gaa gtg cat gat aag ggg gcc	864
	Glu Ile Lys Tyr Val Leu Asn Phe Leu Glu Val His Asp Lys Gly Ala	
	275 280 285	
35	ctc cgt gga tat gtc tgt gca atc aag gtg gag aaa ttc tgc tgt gcg	912
	Leu Arg Gly Tyr Val Cys Ala Ile Lys Val Glu Lys Phe Cys Cys Ala	
	290 295 300	
40	gtg ttt gcc aaa gtg cct agt tcc tgg cag gtg aag gac aac cgt gtg	960
	Val Phe Ala Lys Val Pro Ser Ser Trp Gln Val Lys Asp Asn Arg Val	
	305 310 315 320	
	aga caa ttg ccc aca aga gaa tgg act gct tgg atg atg gaa gct gac	1008
	Arg Gln Leu Pro Thr Arg Glu Trp Thr Ala Trp Met Met Glu Ala Asp	
	325 330 335	
45	cca gac ctt tcc agg tgt cct gag atg gtt ctc cag ttg agt ttg tca	1056
	Pro Asp Leu Ser Arg Cys Pro Glu Met Val Leu Gln Leu Ser Leu Ser	
	340 345 350	
	tct gcc acg ccc cgc agc aag cct gtg tgc att cat aag aat tcg gaa	1104

	Ser Ala Thr Pro Arg Ser Lys Pro Val Cys Ile His Lys Asn Ser Glu	
	355 360 365	
5	tgt ctg aaa gag cag cag aaa cgc tac ttt cca gta ttt tca gac aga Cys Leu Lys Glu Gln Gln Lys Arg Tyr Phe Pro Val Phe Ser Asp Arg	1152
	370 375 380	
10	gtg gta tat act cca gaa agc ctc tac aag gaa ctc ttc tca caa cat Val Val Tyr Thr Pro Glu Ser Leu Tyr Lys Glu Leu Phe Ser Gln His	1200
	385 390 395 400	
15	aaa gga ctc aga gac tta ata aat aca gaa atg cgc cct ttc tct caa Lys Gly Leu Arg Asp Leu Ile Asn Thr Glu Met Arg Pro Phe Ser Gln	1248
	405 410 415	
	gga ata ttg att ttt tct caa agc tgg gct gtg gat tta ggt ctg caa Gly Ile Leu Ile Phe Ser Gln Ser Trp Ala Val Asp Leu Gly Leu Gln	1296
	420 425 430	
20	gag aag cag gga gtc atc tgt gat gct ctt cta att tcc cag aac aac Glu Lys Gln Gly Val Ile Cys Asp Ala Leu Leu Ile Ser Gln Asn Asn	1344
	435 440 445	
25	acc cct att ctc tac acc atc ttc agc aag tgg gat gcg ggg tgc aag Thr Pro Ile Leu Tyr Thr Ile Phe Ser Lys Trp Asp Ala Gly Cys Lys	1392
	450 455 460	
30	ggc tat tct atg ata gtt gcc tat tct ttg aag cag aag ctg gtg aac Gly Tyr Ser Met Ile Val Ala Tyr Ser Leu Lys Gln Lys Leu Val Asn	1440
	465 470 475 480	
35	aaa ggc ggc tac act ggg agg tta tgc atc acc ccc ttg gtc tgt gtg Lys Gly Gly Tyr Thr Gly Arg Leu Cys Ile Thr Pro Leu Val Cys Val	1488
	485 490 495	
	ctg aat tct gat aga aaa gca cag agc gtt tac agt tcg tat tta caa Leu Asn Ser Asp Arg Lys Ala Gln Ser Val Tyr Ser Ser Tyr Leu Gln	1536
	500 505 510	
40	att tac cct gaa tcc tat aac ttc atg acc ccc cag cac atg gaa gcc Ile Tyr Pro Glu Ser Tyr Asn Phe Met Thr Pro Gln His Met Glu Ala	1584
	515 520 525	
45	ctg tta cag tcc ctc gtg ata gtc ttg ctt ggg ttc aaa tcc ttc tta Leu Leu Gln Ser Leu Val Ile Val Leu Leu Gly Phe Lys Ser Phe Leu	1632
	530 535 540	
	agt gaa gag ctg ggc tct gag gtt ttg aac cta ctg aca aat aaa cag Ser Glu Glu Leu Gly Ser Glu Val Leu Asn Leu Leu Thr Asn Lys Gln	1680

	545	550	555	560	
5	tat gag ttg ctt tca aag aac ctt cgc aag acc aga gag ttg ttt gtt Tyr Glu Leu Leu Ser Lys Asn Leu Arg Lys Thr Arg Glu Leu Phe Val 565 570 575	1728			
10	cat ggc tta cct gga tca ggg aag act atc ttg gct ctt agg atc atg His Gly Leu Pro Gly Ser Gly Lys Thr Ile Leu Ala Leu Arg Ile Met 580 585 590	1776			
15	gag aag atc agg aat gtg ttt cac tgt gaa cgc gct aac att ctc tac Glu Lys Ile Arg Asn Val Phe His Cys Glu Pro Ala Asn Ile Leu Tyr 595 600 605	1824			
20	atc tgt gaa aac cag ccc ctg aag aag ttg gtg agt ttc agc aag aaa Ile Cys Glu Asn Gln Pro Leu Lys Lys Leu Val Ser Phe Ser Lys Lys 610 615 620	1872			
25	aac atc tgc cag cca gtg acc cgg aaa acc ttc atg aaa aac aac ttt Asn Ile Cys Gln Pro Val Thr Arg Lys Thr Phe Met Lys Asn Asn Phe 625 630 635 640	1920			
30	gaa cac atc cag cac att atc att gat gac gct cag aat ttc cgt act Glu His Ile Gln His Ile Ile Ile Asp Asp Ala Gln Asn Phe Arg Thr 645 650 655	1968			
35	gaa gat ggg gac tgg tat ggg aaa gca aag ttc atc act cga cag caa Glu Asp Gly Asp Trp Tyr Gly Lys Ala Lys Phe Ile Thr Arg Gln Gln 660 665 670	2016			
40	agg gat ggc cca gga gtt ctc tgg atc ttt ctg gac tac ttt cag acc Arg Asp Gly Pro Gly Val Leu Trp Ile Phe Leu Asp Tyr Phe Gln Thr 675 680 685	2064			
45	tat cac ttg agt tgc agt ggc ctc ccc cct ccc tca gac cag tat cca Tyr His Leu Ser Cys Ser Gly Leu Pro Pro Pro Ser Asp Gln Tyr Pro 690 695 700	2112			
50	aga gaa gag atc aac aga gtg gtc cgc aat gca ggt cca ata gct aat Arg Glu Glu Ile Asn Arg Val Val Arg Asn Ala Gly Pro Ile Ala Asn 705 710 715 720	2160			
55	tac cta caa caa gta atg cag gaa gcc cga caa aat cct cca cct aac Tyr Leu Gln Gln Val Met Gln Glu Ala Arg Gln Asn Pro Pro Pro Asn 725 730 735	2208			
60	ctc ccc cct ggg tcc ctg gtg atg ctc tat gaa cct aaa tgg gct caa Leu Pro Pro Gly Ser Leu Val Met Leu Tyr Glu Pro Lys Trp Ala Gln 740 745 750	2256			

5	ggt gtc cca ggc aac tta gag att att gaa gac ttg aac ttg gag gag	2304
	Gly Val Pro Gly Asn Leu Glu Ile Ile Glu Asp Leu Asn Leu Glu Glu	
	755 760 765	
	ata ctg atc tat gta gcg aat aaa tgc cgt ttt ctc ttg cgg aat ggt	2352
	Ile Leu Ile Tyr Val Ala Asn Lys Cys Arg Phe Leu Leu Arg Asn Gly	
10	770 775 780	
	tat tct ccg aag gat att gct gtg ctt ttc acc aaa gca agt gaa gtg	2400
	Tyr Ser Pro Lys Asp Ile Ala Val Leu Phe Thr Lys Ala Ser Glu Val	
	785 790 795 800	
	gaa aaa tat aaa gac agg ctt cta aca gca atg agg aag aga aaa ctg	2448
15	Glu Lys Tyr Lys Asp Arg Leu Leu Thr Ala Met Arg Lys Arg Lys Leu	
	805 810 815	
	tct cag ctc cat gag gag tct gat ctg tta cta cag atc ggt gat gcg	2496
	Ser Gln Leu His Glu Glu Ser Asp Leu Leu Leu Gln Ile Gly Asp Ala	
	820 825 830	
20	tcg gat gtt cta acc gat cac att gtg ttg gac agt gtc tgt cga ttt	2544
	Ser Asp Val Leu Thr Asp His Ile Val Leu Asp Ser Val Cys Arg Phe	
	835 840 845	
	tca ggc ctg gaa aga aat atc gtg ttt gga atc aat cca gga gta gcc	2592
	Ser Gly Leu Glu Arg Asn Ile Val Phe Gly Ile Asn Pro Gly Val Ala	
25	850 855 860	
	cca ccg gct ggg gcc tac aat ctt ctg ctc tgt ttg gct tct agg gca	2640
	Pro Pro Ala Gly Ala Tyr Asn Leu Leu Leu Cys Leu Ala Ser Arg Ala	
	865 870 875 880	
	aaa aga cat ctg tat att ctg aag gct tct gtg tga	2676
30	Lys Arg His Leu Tyr Ile Leu Lys Ala Ser Val	
	885 890	
	<210> 45	
	<211> 891	
	<212> PRT	
35	<213> 人	
	<400> 45	
	Met Ser Leu Arg Ile Asp Val Asp Thr Asn Phe Pro Glu Cys Val Val	
	1 5 10 15	

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

	210	215	220	
5	Gly Tyr Val Phe Phe Gly Val His Asp Glu Thr Cys Gln Val Ile Gly 225 230 235 240			
10	Cys Glu Lys Glu Lys Ile Asp Leu Thr Ser Leu Arg Ala Ser Ile Asp 245 250 255			
15	Gly Cys Ile Lys Lys Leu Pro Val His His Phe Cys Thr Gln Arg Pro 260 265 270			
20	Glu Ile Lys Tyr Val Leu Asn Phe Leu Glu Val His Asp Lys Gly Ala 275 280 285			
25	Leu Arg Gly Tyr Val Cys Ala Ile Lys Val Glu Lys Phe Cys Cys Ala 290 295 300			
30	Val Phe Ala Lys Val Pro Ser Ser Trp Gln Val Lys Asp Asn Arg Val 305 310 315 320			
35	Arg Gln Leu Pro Thr Arg Glu Trp Thr Ala Trp Met Met Glu Ala Asp 325 330 335			
40	Pro Asp Leu Ser Arg Cys Pro Glu Met Val Leu Gln Leu Ser Leu Ser 340 345 350			
45	Ser Ala Thr Pro Arg Ser Lys Pro Val Cys Ile His Lys Asn Ser Glu 355 360 365			
50	Cys Leu Lys Glu Gln Gln Lys Arg Tyr Phe Pro Val Phe Ser Asp Arg 370 375 380			
55	Val Val Tyr Thr Pro Glu Ser Leu Tyr Lys Glu Leu Phe Ser Gln His 385 390 395 400			
60	Lys Gly Leu Arg Asp Leu Ile Asn Thr Glu Met Arg Pro Phe Ser Gln 405 410 415			

5	Gly Ile Leu Ile Phe Ser Gln Ser Trp Ala Val Asp Leu Gly Leu Gln	420	425	430
10	Glu Lys Gln Gly Val Ile Cys Asp Ala Leu Leu Ile Ser Gln Asn Asn	435	440	445
15	Thr Pro Ile Leu Tyr Thr Ile Phe Ser Lys Trp Asp Ala Gly Cys Lys	450	455	460
20	Lys Gly Gly Tyr Thr Gly Arg Leu Cys Ile Thr Pro Leu Val Cys Val	485	490	495
25	Leu Asn Ser Asp Arg Lys Ala Gln Ser Val Tyr Ser Ser Tyr Leu Gln	500	505	510
30	Ile Tyr Pro Glu Ser Tyr Asn Phe Met Thr Pro Gln His Met Glu Ala	515	520	525
35	Leu Leu Gln Ser Leu Val Ile Val Leu Leu Gly Phe Lys Ser Phe Leu	530	535	540
40	Ser Glu Glu Leu Gly Ser Glu Val Leu Asn Leu Leu Thr Asn Lys Gln	545	550	555
45	Tyr Glu Leu Leu Ser Lys Asn Leu Arg Lys Thr Arg Glu Leu Phe Val	565	570	575
	His Gly Leu Pro Gly Ser Gly Lys Thr Ile Leu Ala Leu Arg Ile Met	580	585	590
	Glu Lys Ile Arg Asn Val Phe His Cys Glu Pro Ala Asn Ile Leu Tyr	595	600	605

	Ile Cys Glu Asn Gln Pro Leu Lys Lys Leu Val Ser Phe Ser Lys Lys	
	610	615 620
5	Asn Ile Cys Gln Pro Val Thr Arg Lys Thr Phe Met Lys Asn Asn Phe	
	625	630 635 640
10	Glu His Ile Gln His Ile Ile Ile Asp Asp Ala Gln Asn Phe Arg Thr	
		645 650 655
15	Glu Asp Gly Asp Trp Tyr Gly Lys Ala Lys Phe Ile Thr Arg Gln Gln	
		660 665 670
20	Arg Asp Gly Pro Gly Val Leu Trp Ile Phe Leu Asp Tyr Phe Gln Thr	
		675 680 685
25	Tyr His Leu Ser Cys Ser Gly Leu Pro Pro Pro Ser Asp Gln Tyr Pro	
	690	695 700
30	Arg Glu Glu Ile Asn Arg Val Val Arg Asn Ala Gly Pro Ile Ala Asn	
	705	710 715 720
35	Tyr Leu Gln Gln Val Met Gln Glu Ala Arg Gln Asn Pro Pro Pro Asn	
		725 730 735
40	Leu Pro Pro Gly Ser Leu Val Met Leu Tyr Glu Pro Lys Trp Ala Gln	
		740 745 750
45	Gly Val Pro Gly Asn Leu Glu Ile Ile Glu Asp Leu Asn Leu Glu Glu	
		755 760 765
50	Ile Leu Ile Tyr Val Ala Asn Lys Cys Arg Phe Leu Leu Arg Asn Gly	
	770	775 780
55	Tyr Ser Pro Lys Asp Ile Ala Val Leu Phe Thr Lys Ala Ser Glu Val	
	785	790 795 800

	Glu Lys Tyr Lys Asp Arg Leu Leu Thr Ala Met Arg Lys Arg Lys Leu	
	805 810 815	
5	Ser Gln Leu His Glu Glu Ser Asp Leu Leu Leu Gln Ile Gly Asp Ala	
	820 825 830	
10	Ser Asp Val Leu Thr Asp His Ile Val Leu Asp Ser Val Cys Arg Phe	
	835 840 845	
15	Ser Gly Leu Glu Arg Asn Ile Val Phe Gly Ile Asn Pro Gly Val Ala	
	850 855 860	
20	Pro Pro Ala Gly Ala Tyr Asn Leu Leu Leu Cys Leu Ala Ser Arg Ala	
	865 870 875 880	
	Lys Arg His Leu Tyr Ile Leu Lys Ala Ser Val	
	885 890	
25	<210> 46 <211> 1737 <212> DNA <213> 人	
30	<220> <221> CDS <222> (1).. (1734) <223>	
35	<400> 46 atg aac atc agt gtt gat ttg gaa acg aat tat gcc gag ttg gtt cta 48 Met Asn Ile Ser Val Asp Leu Glu Thr Asn Tyr Ala Glu Leu Val Leu 1 5 10 15	
40	gat gtg gga aga gtc act ctt gga gag aac agt agg aaa aaa atg aag 96 Asp Val Gly Arg Val Thr Leu Gly Glu Asn Ser Arg Lys Lys Met Lys 20 25 30	
45	gat tgt aaa ctg aga aaa aag cag aat gaa agg gtc tca cga gct atg 144 Asp Cys Lys Leu Arg Lys Lys Gln Asn Glu Arg Val Ser Arg Ala Met 35 40 45	
	tgt gct ctg ctc aat tct gga ggg gga gtg atc aag gct gaa att gag 192	

	Cys	Ala	Leu	Leu	Asn	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Ile	Lys	Ala	Glu	Ile	Glu	
	50						55					60					
5	aat	gaa	gac	tat	agt	tat	aca	aaa	gat	gga	ata	gga	cta	gat	ttg	gaa	240
	Asn	Glu	Asp	Tyr	Ser	Tyr	Thr	Lys	Asp	Gly	Ile	Gly	Leu	Asp	Leu	Glu	
	65					70				75					80		
10	aat	tct	ttt	agt	aac	att	ctg	tta	ttt	gtt	cct	gag	tac	tta	gac	ttc	288
	Asn	Ser	Phe	Ser	Asn	Ile	Leu	Leu	Phe	Val	Pro	Glu	Tyr	Leu	Asp	Phe	
					85					90					95		
15	atg	cag	aat	ggt	aac	tac	ttt	ctg	att	ttt	gtg	aag	tca	tgg	agc	ttg	336
	Met	Gln	Asn	Gly	Asn	Tyr	Phe	Leu	Ile	Phe	Val	Lys	Ser	Trp	Ser	Leu	
				100				105						110			
20	aac	acc	tct	ggt	ctg	cgg	att	acc	acc	ttg	agc	tcc	aat	ttg	tac	aaa	384
	Asn	Thr	Ser	Gly	Leu	Arg	Ile	Thr	Thr	Leu	Ser	Ser	Asn	Leu	Tyr	Lys	
				115				120						125			
25	aga	gat	ata	aca	tct	gca	aaa	gtc	atg	aat	gcc	act	gct	gca	ctg	gag	432
	Arg	Asp	Ile	Thr	Ser	Ala	Lys	Val	Met	Asn	Ala	Thr	Ala	Ala	Leu	Glu	
		130						135						140			
30	ttc	ctc	aaa	gac	atg	aaa	aag	act	aga	ggg	aga	ttg	tat	tta	aga	cca	480
	Phe	Leu	Lys	Asp	Met	Lys	Lys	Thr	Arg	Gly	Arg	Leu	Tyr	Leu	Arg	Pro	
	145					150				155					160		
35	gaa	ttg	ctg	gca	aag	agg	ccc	tgt	gtt	gat	ata	caa	gaa	gaa	aat	aac	528
	Glu	Leu	Leu	Ala	Lys	Arg	Pro	Cys	Val	Asp	Ile	Gln	Glu	Glu	Asn	Asn	
					165					170					175		
40	atg	aag	gcc	ttg	gcc	ggg	gtt	ttt	ttt	gat	aga	aca	gaa	ctt	gat	cgg	576
	Met	Lys	Ala	Leu	Ala	Gly	Val	Phe	Phe	Asp	Arg	Thr	Glu	Leu	Asp	Arg	
				180						185					190		
45	aaa	gaa	aaa	ttg	acc	ttt	act	gaa	tcc	aca	cat	gtt	gaa	att	aaa	aac	624
	Lys	Glu	Lys	Leu	Thr	Phe	Thr	Glu	Ser	Thr	His	Val	Glu	Ile	Lys	Asn	
				195				200							205		
50	ttc	tcg	aca	gaa	aag	ttg	tta	caa	cga	att	aaa	gag	att	ctc	cct	caa	672
	Phe	Ser	Thr	Glu	Lys	Leu	Leu	Gln	Arg	Ile	Lys	Glu	Ile	Leu	Pro	Gln	
		210						215						220			
55	tat	gtt	tct	gca	ttt	gca	aat	act	gat	gga	gga	tat	ttg	ttc	att	ggt	720
	Tyr	Val	Ser	Ala	Phe	Ala	Asn	Thr	Asp	Gly	Gly	Tyr	Leu	Phe	Ile	Gly	
	225					230					235				240		
60	tta	aat	gaa	gat	aaa	gaa	ata	att	ggc	ttt	aaa	gca	gag	atg	agt	gac	768
	Leu	Asn	Glu	Asp	Lys	Glu	Ile	Ile	Gly	Phe	Lys	Ala	Glu	Met	Ser	Asp	

	245	250	255	
5	ctc gat gac tta gaa aga gaa atc Leu Asp Asp Leu Glu Arg Glu Ile 260	gaa aag tcc att agg aag atg cct Glu Lys Ser Ile Arg Lys Met Pro 265		816
10	gtg cat cac ttc tgt atg gag aag aag aag ata aat tat tca tgc aaa Val His His Phe Cys Met Glu Lys Lys Lys Ile Asn Tyr Ser Cys Lys 275		280	864
	ttc ctt gga gta tat gat aaa gga agt ctt tgt gga tat gtc tgt gca Phe Leu Gly Val Tyr Asp Lys Gly Ser Leu Cys Gly Tyr Val Cys Ala 290		300	912
15	ctc aga gtg gag cgc ttc tgc tgt gca gtg ttt gct aaa gag cct gat Leu Arg Val Glu Arg Phe Cys Cys Ala Val Phe Ala Lys Glu Pro Asp 305		315	960
20	tcc tgg cat gtg aaa gat aac cgt gtg atg cag ttg acc agg aag gaa Ser Trp His Val Lys Asp Asn Arg Val Met Gln Leu Thr Arg Lys Glu 325		330	1008
25	tgg atc cag ttc atg gtg gag gct gaa cca aaa ttt tcc agt tca tat Trp Ile Gln Phe Met Val Glu Ala Glu Pro Lys Phe Ser Ser Ser Tyr 340		350	1056
30	gaa gag gtg atc tct caa ata aat acg tca tta cct gct ccc cac agt Glu Glu Val Ile Ser Gln Ile Asn Thr Ser Leu Pro Ala Pro His Ser 355		365	1104
	tgg cct ctt ttg gaa tgg caa cgg cag aga cat cac tgt cca ggg cta Trp Pro Leu Leu Glu Trp Gln Arg Gln Arg His His Cys Pro Gly Leu 370		380	1152
35	tca gga agg ata acg tat act cca gaa aac ctt tgc aga aaa ctg ttc Ser Gly Arg Ile Thr Tyr Thr Pro Glu Asn Leu Cys Arg Lys Leu Phe 385		395	1200
40	tta caa cat gaa gga ctt aag caa tta ata tgt gaa gaa atg gac tct Leu Gln His Glu Gly Leu Lys Gln Leu Ile Cys Glu Glu Met Asp Ser 405		415	1248
45	gtc aga aag ggc tca ctg atc ttc tct agg agc tgg tct gtg gat ctg Val Arg Lys Gly Ser Leu Ile Phe Ser Arg Ser Trp Ser Val Asp Leu 420		430	1296
	ggc ttg caa gag aac cac aaa gtc ctc tgt gat gct ctt ctg att tcc Gly Leu Gln Glu Asn His Lys Val Leu Cys Asp Ala Leu Leu Ile Ser 435		445	1344

	cag gac agt cct cca gtc cta tac acc ttc cac atg gta cag gat gag	1392
	Gln Asp Ser Pro Pro Val Leu Tyr Thr Phe His Met Val Gln Asp Glu	
	450 455 460	
5		
	gag ttt aaa ggc tat tct aca caa act gcc cta acc tta aag cag aag	1440
	Glu Phe Lys Gly Tyr Ser Thr Gln Thr Ala Leu Thr Leu Lys Gln Lys	
	465 470 475 480	
10		
	ctg gca aaa att ggt ggt tac act aaa aaa gtg tgt gtc atg aca aag	1488
	Leu Ala Lys Ile Gly Gly Tyr Thr Lys Lys Val Cys Val Met Thr Lys	
	485 490 495	
15		
	atc ttc tac ttg agc cct gaa ggc atg aca agc tgc cag tat gat tta	1536
	Ile Phe Tyr Leu Ser Pro Glu Gly Met Thr Ser Cys Gln Tyr Asp Leu	
	500 505 510	
20		
	agg tcg caa gta att tac cct gaa tcc tac tat ttt aca aga agg aaa	1584
	Arg Ser Gln Val Ile Tyr Pro Glu Ser Tyr Tyr Phe Thr Arg Arg Lys	
	515 520 525	
25		
	tac ttg ctg aaa gcc ctt ttt aaa gcc tta aag aga ctc aag tct ctg	1632
	Tyr Leu Leu Lys Ala Leu Phe Lys Ala Leu Lys Arg Leu Lys Ser Leu	
	530 535 540	
30		
	aga gac cag ttt tcc ttt gca gaa aat cta tac cag ata atc ggt ata	1680
	Arg Asp Gln Phe Ser Phe Ala Glu Asn Leu Tyr Gln Ile Ile Gly Ile	
	545 550 555 560	
35		
	gat tgc ttt cag aag aat gat aaa aag atg ttt aaa tct tgt cga agg	1728
	Asp Cys Phe Gln Lys Asn Asp Lys Lys Met Phe Lys Ser Cys Arg Arg	
	565 570 575	
40		
	ctc acc tga	1737
	Leu Thr	
45		
	<210> 47	
	<211> 578	
	<212> PRT	
	<213> 人	
	<400> 47	
	Met Asn Ile Ser Val Asp Leu Glu Thr Asn Tyr Ala Glu Leu Val Leu	
	1 5 10 15	

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

	210	215	220	
5	Tyr Val Ser Ala Phe 225	Ala Asn Thr Asp Gly 230	Gly Tyr Leu Phe Ile Gly 235 240	
10	Leu Asn Glu Asp Lys Glu Ile Ile Gly 245	Phe Lys Ala Glu Met Ser Asp 250 255		
15	Leu Asp Asp Leu Glu Arg Glu Ile Glu Lys Ser Ile Arg Lys Met Pro 260 265 270			
20	Phe Leu Gly Val Tyr Asp Lys Gly Ser Leu Cys Gly Tyr Val Cys Ala 290 295 300			
25	Leu Arg Val Glu Arg Phe Cys Cys Ala Val Phe Ala Lys Glu Pro Asp 305 310 315 320			
30	Ser Trp His Val Lys Asp Asn Arg Val Met Gln Leu Thr Arg Lys Glu 325 330 335			
35	Trp Ile Gln Phe Met Val Glu Ala Glu Pro Lys Phe Ser Ser Ser Tyr 340 345 350			
40	Glu Glu Val Ile Ser Gln Ile Asn Thr Ser Leu Pro Ala Pro His Ser 355 360 365			
45	Trp Pro Leu Leu Glu Trp Gln Arg Gln Arg His His Cys Pro Gly Leu 370 375 380			
	Ser Gly Arg Ile Thr Tyr Thr Pro Glu Asn Leu Cys Arg Lys Leu Phe 385 390 395 400			
	Leu Gln His Glu Gly Leu Lys Gln Leu Ile Cys Glu Glu Met Asp Ser 405 410 415			

	Val Arg Lys Gly Ser Leu Ile Phe Ser Arg Ser Trp Ser Val Asp Leu	
	420	425 430
5		
	Gly Leu Gln Glu Asn His Lys Val Leu Cys Asp Ala Leu Leu Ile Ser	
	435	440 445
10		
	Gln Asp Ser Pro Pro Val Leu Tyr Thr Phe His Met Val Gln Asp Glu	
	450	455 460
15		
	Glu Phe Lys Gly Tyr Ser Thr Gln Thr Ala Leu Thr Leu Lys Gln Lys	
	465	470 475 480
20		
	Leu Ala Lys Ile Gly Gly Tyr Thr Lys Lys Val Cys Val Met Thr Lys	
	485	490 495
25		
	Ile Phe Tyr Leu Ser Pro Glu Gly Met Thr Ser Cys Gln Tyr Asp Leu	
	500	505 510
30		
	Arg Ser Gln Val Ile Tyr Pro Glu Ser Tyr Tyr Phe Thr Arg Arg Lys	
	515	520 525
35		
	Tyr Leu Leu Lys Ala Leu Phe Lys Ala Leu Lys Arg Leu Lys Ser Leu	
	530	535 540
40		
	Arg Asp Gln Phe Ser Phe Ala Glu Asn Leu Tyr Gln Ile Ile Gly Ile	
	545	550 555 560
	Asp Cys Phe Gln Lys Asn Asp Lys Lys Met Phe Lys Ser Cys Arg Arg	
	565	570 575
45		
	Leu Thr	
	<210> 48	
	<211> 2694	
	<212> DNA	

	<213> 人	
	<220>	
	<221> CDS	
5	<222> (1).. (2691)	
	<223>	
	<400> 48	
10	atg gag gca aat cac tgc tcc ctg ggt gtg tat cca tct tac cca gac Met Glu Ala Asn His Cys Ser Leu Gly Val Tyr Pro Ser Tyr Pro Asp 1 5 10 15	48
15	ctg gtc atc gat gtc gga gaa gtg act ctg gga gaa gaa aac aga aaa Leu Val Ile Asp Val Gly Glu Val Thr Leu Gly Glu Glu Asn Arg Lys 20 25 30	96
20	aag cta cag aaa act cag aga gac caa gag agg gcg aga gtt ata cgg Lys Leu Gln Lys Thr Gln Arg Asp Gln Glu Arg Ala Arg Val Ile Arg 35 40 45	144
25	gcc gcg tgt get tta tta aac tca gga gga gga gtg att cag atg gaa Ala Ala Cys Ala Leu Leu Asn Ser Gly Gly Gly Val Ile Gln Met Glu 50 55 60	192
30	atg gcc aac agg gat gag cgt ccc aca gag atg gga ctg gat tta gaa Met Ala Asn Arg Asp Glu Arg Pro Thr Glu Met Gly Leu Asp Leu Glu 65 70 75 80	240
35	gaa tcc ttg aga aag ctt att cag tat cca tat ttg cag get ttc ttt Glu Ser Leu Arg Lys Leu Ile Gln Tyr Pro Tyr Leu Gln Ala Phe Phe 85 90 95	288
40	gag act aag caa cac gga agg tgt ttt tat att ttt gtt aaa tct tgg Glu Thr Lys Gln His Gly Arg Cys Phe Tyr Ile Phe Val Lys Ser Trp 100 105 110	336
45	agt ggt gat cct ttc ctt aaa gat ggt tct ttc aat tcc cgc att tgc Ser Gly Asp Pro Phe Leu Lys Asp Gly Ser Phe Asn Ser Arg Ile Cys 115 120 125	384
	agc ctt agt tct tca tta tac tgt aga tct ggc acc tct gtg ctt cac Ser Leu Ser Ser Ser Leu Tyr Cys Arg Ser Gly Thr Ser Val Leu His 130 135 140	432
	atg aat tca aga cag gca ttc gat ttc ctg aag acc aag gaa aga cag Met Asn Ser Arg Gln Ala Phe Asp Phe Leu Lys Thr Lys Glu Arg Gln 145 150 155 160	480

	tcc aaa tat aat ctg att aat gaa ggg tct cca cct agt aaa att atg Ser Lys Tyr Asn Leu Ile Asn Glu Gly Ser Pro Pro Ser Lys Ile Met 165 170 175	528
5	aaa gct gta tac cag aac ata tct gag tca aat cct gca tat gaa gtt Lys Ala Val Tyr Gln Asn Ile Ser Glu Ser Asn Pro Ala Tyr Glu Val 180 185 190	576
10	ttc caa act gac act att gaa tat ggt gaa atc cta tct ttt cct gag Phe Gln Thr Asp Thr Ile Glu Tyr Gly Glu Ile Leu Ser Phe Pro Glu 195 200 205	624
15	tct cca tcc ata gag ttt aaa cag ttc tct aca aaa cat atc caa caa Ser Pro Ser Ile Glu Phe Lys Gln Phe Ser Thr Lys His Ile Gln Gln 210 215 220	672
20	tat gta gaa aat ata att cca gag tac atc tct gca ttt gca aac act Tyr Val Glu Asn Ile Ile Pro Glu Tyr Ile Ser Ala Phe Ala Asn Thr 225 230 235 240	720
	gag gga ggc tat ctt ttt att gga gtg gat gat aag agt agg aaa gtc Glu Gly Gly Tyr Leu Phe Ile Gly Val Asp Asp Lys Ser Arg Lys Val 245 250 255	768
25	ctg gga tgt gcc aaa gaa cag gtt gac cct gac tct ttg aaa aat gta Leu Gly Cys Ala Lys Glu Gln Val Asp Pro Asp Ser Leu Lys Asn Val 260 265 270	816
30	att gca aga gca att tct aag ttg ccc att gtt cat ttt tgc tct tca Ile Ala Arg Ala Ile Ser Lys Leu Pro Ile Val His Phe Cys Ser Ser 275 280 285	864
35	aaa cct cgg gta gag tac agc acc aaa atc gta gaa gtg ttt tgt ggg Lys Pro Arg Val Glu Tyr Ser Thr Lys Ile Val Glu Val Phe Cys Gly 290 295 300	912
40	aaa gag ttg tat ggc tat ctc tgt gtg att aaa gtg aag gca ttc tgt Lys Glu Leu Tyr Gly Tyr Leu Cys Val Ile Lys Val Lys Ala Phe Cys 305 310 315 320	960
	tgt gtg gtg ttc tcg gaa gct ccc aag tca tgg atg gtg agg gag aag Cys Val Val Phe Ser Glu Ala Pro Lys Ser Trp Met Val Arg Glu Lys 325 330 335	1008
45	tac atc cgc ccc ttg aca act gag gaa tgg gta gag aaa atg atg gac Tyr Ile Arg Pro Leu Thr Thr Glu Glu Trp Val Glu Lys Met Met Asp 340 345 350	1056
	gca gat cca gag ttt cct cca gac ttt gct gag gcc ttt gag tct cag	1104

	Ala Asp Pro Glu Phe Pro Pro Asp Phe Ala Glu Ala Phe Glu Ser Gln	
	355 360 365	
5	ttg agt cta tct gac agt cct tca ctt tgc aga cca gtg tat tct aag Leu Ser Leu Ser Asp Ser Pro Ser Leu Cys Arg Pro Val Tyr Ser Lys	1152
	370 375 380	
10	aaa ggt ctg gaa cac aaa gct gat cta caa caa cat tta ttt cca gtt Lys Gly Leu Glu His Lys Ala Asp Leu Gln Gln His Leu Phe Pro Val	1200
	385 390 395 400	
15	cca cca gga cat ttg gaa tgt act cca gag tcc ctc tgg aag gag ctg Pro Pro Gly His Leu Glu Cys Thr Pro Glu Ser Leu Trp Lys Glu Leu	1248
	405 410 415	
20	tct tta cag cat gaa gga cta aag gag tta ata cac aag caa atg oga Ser Leu Gln His Glu Gly Leu Lys Glu Leu Ile His Lys Gln Met Arg	1296
	420 425 430	
25	cct ttc tcc cag gga att gtg atc ctc tct aga agc tgg gct gtg gac Pro Phe Ser Gln Gly Ile Val Ile Leu Ser Arg Ser Trp Ala Val Asp	1344
	435 440 445	
30	ctg aac ttg cag gag aag cca gga gtc atc tgt gat gct ctg ctg ata Leu Asn Leu Gln Glu Lys Pro Gly Val Ile Cys Asp Ala Leu Leu Ile	1392
	450 455 460	
35	gca cag aac agc acc ccc att ctc tac acc att ctc agg gag cag gat Ala Gln Asn Ser Thr Pro Ile Leu Tyr Thr Ile Leu Arg Glu Gln Asp	1440
	465 470 475 480	
40	gca gag ggc cag gac tac tgc act cgc acc gcc ttt act ttg aag cag Ala Glu Gly Gln Asp Tyr Cys Thr Arg Thr Ala Phe Thr Leu Lys Gln	1488
	485 490 495	
45	aag cta gtg aac atg ggg ggc tac acc ggg aag gtg tgt gtc agg gcc Lys Leu Val Asn Met Gly Gly Tyr Thr Gly Lys Val Cys Val Arg Ala	1536
	500 505 510	
50	aag gtc ctc tgc ctg agt cct gag agc agc gca gag gcc ttg gag gct Lys Val Leu Cys Leu Ser Pro Glu Ser Ser Ala Glu Ala Leu Glu Ala	1584
	515 520 525	
55	gca gtg tct ccg atg gat tac cct gog tcc tat agc ctt gca ggc acc Ala Val Ser Pro Met Asp Tyr Pro Ala Ser Tyr Ser Leu Ala Gly Thr	1632
	530 535 540	
60	cag cac atg gaa gcc ctg ctg cag tcc ctc gtg att gtc tta ctc ggc Gln His Met Glu Ala Leu Leu Gln Ser Leu Val Ile Val Leu Leu Gly	1680

	545	550	555	560	
5	ttc agg tct ctc ttg agt gac cag ctc ggc tgt gag gtt tta aat ctg Phe Arg Ser Leu Leu Ser Asp Gln Leu Gly Cys Glu Val Leu Asn Leu	565	570	575	1728
10	ctc aca gcc cag cag tat gag ata ttc tcc aga agc ctc cgc aag aac Leu Thr Ala Gln Gln Tyr Glu Ile Phe Ser Arg Ser Leu Arg Lys Asn	580	585	590	1776
15	aga gag ttg ttt gtc cac ggc tta cct ggc tca ggg aag acc atc atg Arg Glu Leu Phe Val His Gly Leu Pro Gly Ser Gly Lys Thr Ile Met	595	600	605	1824
20	gcc atg aag atc atg gag aag atc agg aat gtg ttt cac tgt gag gca Ala Met Lys Ile Met Glu Lys Ile Arg Asn Val Phe His Cys Glu Ala	610	615	620	1872
25	cac aga att ctc tac gtt tgt gaa aac cag cct ctg agg aac ttt atc His Arg Ile Leu Tyr Val Cys Glu Asn Gln Pro Leu Arg Asn Phe Ile	625	630	635	1920
30	agt gat aga aat atc tgc cga gca gag acc cgg gaa act ttc cta aga Ser Asp Arg Asn Ile Cys Arg Ala Glu Thr Arg Glu Thr Phe Leu Arg	645	650	655	1968
35	gaa aaa ttt gaa cac att caa cac atc gtc att gac gaa gct cag aat Glu Lys Phe Glu His Ile Gln His Ile Val Ile Asp Glu Ala Gln Asn	660	665	670	2016
40	ttc cgt act gaa gat ggg gac tgg tat agg aag gca aaa acc atc act Phe Arg Thr Glu Asp Gly Asp Trp Tyr Arg Lys Ala Lys Thr Ile Thr	675	680	685	2064
45	cag aga gaa aag gat tgt cca gga gtt ctc tgg atc ttt ctg gac tac Gln Arg Glu Lys Asp Cys Pro Gly Val Leu Trp Ile Phe Leu Asp Tyr	690	695	700	2112
50	ttt cag acc agt cac ttg ggt cac agt ggc ctt ccc cct ctc tca gca Phe Gln Thr Ser His Leu Gly His Ser Gly Leu Pro Pro Leu Ser Ala	705	710	715	2160
55	cag tat cca aga gaa gag ctc acc aga gta gtt cgc aat gca gat gaa Gln Tyr Pro Arg Glu Glu Leu Thr Arg Val Val Arg Asn Ala Asp Glu	725	730	735	2208
60	ata gcc gag tac ata caa caa gaa atg caa cta att ata gaa aat cct Ile Ala Glu Tyr Ile Gln Gln Glu Met Gln Leu Ile Ile Glu Asn Pro	740	745	750	2256

	cca att aat atc ccc cat ggg tat ctg gca att ctc agt gaa gct aaa	2304
	Pro Ile Asn Ile Pro His Gly Tyr Leu Ala Ile Leu Ser Glu Ala Lys	
	755 760 765	
5	tgg gtt cca ggt gtt cca ggc aac aca aag att att aaa aac ttt act	2352
	Trp Val Pro Gly Val Pro Gly Asn Thr Lys Ile Ile Lys Asn Phe Thr	
	770 775 780	
10	ttg gag caa ata gtg acc tat gtg gca gac acc tgc agg tgc ttc ttt	2400
	Leu Glu Gln Ile Val Thr Tyr Val Ala Asp Thr Cys Arg Cys Phe Phe	
	785 790 795 800	
15	gaa agg ggc tat tct cca aag gat gtt gct gtg ctt gtc agc acc gtg	2448
	Glu Arg Gly Tyr Ser Pro Lys Asp Val Ala Val Leu Val Ser Thr Val	
	805 810 815	
20	aca gaa gtg gag cag tat cag tct aag ctc ttg aaa gca atg agg aag	2496
	Thr Glu Val Glu Gln Tyr Gln Ser Lys Leu Leu Lys Ala Met Arg Lys	
	820 825 830	
25	aaa atg gtg gtg cag ctc agt gat gca tgt gat atg ttg ggt gtg cac	2544
	Lys Met Val Val Gln Leu Ser Asp Ala Cys Asp Met Leu Gly Val His	
	835 840 845	
30	att gtg ttg gac agt gtc cgg cga ttc tca ggc ctg gaa agg agc ata	2592
	Ile Val Leu Asp Ser Val Arg Arg Phe Ser Gly Leu Glu Arg Ser Ile	
	850 855 860	
35	gtg ttt ggg atc cat cca agg aca gct gac cca gct atc tta ccc aat	2640
	Val Phe Gly Ile His Pro Arg Thr Ala Asp Pro Ala Ile Leu Pro Asn	
	865 870 875 880	
40	att ctg atc tgt ctg gct tcc agg gca aaa cag cac cta tat att ttt	2688
	Ile Leu Ile Cys Leu Ala Ser Arg Ala Lys Gln His Leu Tyr Ile Phe	
	885 890 895	
45	ctg tga	2694
	Leu	
	<210> 49	
	<211> 897	
	<212> PRT	
	<213> 人	
	<400> 49	

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

	195	200	205
5	Ser Pro Ser Ile Glu Phe Lys Gln Phe Ser Thr Lys His Ile Gln Gln 210 215 220		
10	Tyr Val Glu Asn Ile Ile Pro Glu Tyr Ile Ser Ala Phe Ala Asn Thr 225 230 235 240		
15	Glu Gly Gly Tyr Leu Phe Ile Gly Val Asp Asp Lys Ser Arg Lys Val 245 250 255		
20	Leu Gly Cys Ala Lys Glu Gln Val Asp Pro Asp Ser Leu Lys Asn Val 260 265 270		
25	Ile Ala Arg Ala Ile Ser Lys Leu Pro Ile Val His Phe Cys Ser Ser 275 280 285		
30	Lys Pro Arg Val Glu Tyr Ser Thr Lys Ile Val Glu Val Phe Cys Gly 290 295 300		
35	Lys Glu Leu Tyr Gly Tyr Leu Cys Val Ile Lys Val Lys Ala Phe Cys 305 310 315 320		
40	Cys Val Val Phe Ser Glu Ala Pro Lys Ser Trp Met Val Arg Glu Lys 325 330 335		
45	Tyr Ile Arg Pro Leu Thr Thr Glu Glu Trp Val Glu Lys Met Met Asp 340 345 350		
50	Ala Asp Pro Glu Phe Pro Pro Asp Phe Ala Glu Ala Phe Glu Ser Gln 355 360 365		
55	Leu Ser Leu Ser Asp Ser Pro Ser Leu Cys Arg Pro Val Tyr Ser Lys 370 375 380		
60	Lys Gly Leu Glu His Lys Ala Asp Leu Gln Gln His Leu Phe Pro Val 385 390 395 400		

5	Pro Pro Gly His Leu Glu Cys Thr Pro Glu Ser Leu Trp Lys Glu Leu	405	410	415
10	Ser Leu Gln His Glu Gly Leu Lys Glu Leu Ile His Lys Gln Met Arg	420	425	430
15	Pro Phe Ser Gln Gly Ile Val Ile Leu Ser Arg Ser Trp Ala Val Asp	435	440	445
20	Leu Asn Leu Gln Glu Lys Pro Gly Val Ile Cys Asp Ala Leu Leu Ile	450	455	460
25	Ala Gln Asn Ser Thr Pro Ile Leu Tyr Thr Ile Leu Arg Glu Gln Asp	465	470	475
30	Ala Glu Gly Gln Asp Tyr Cys Thr Arg Thr Ala Phe Thr Leu Lys Gln	485	490	495
35	Lys Leu Val Asn Met Gly Gly Tyr Thr Gly Lys Val Cys Val Arg Ala	500	505	510
40	Lys Val Leu Cys Leu Ser Pro Glu Ser Ser Ala Glu Ala Leu Glu Ala	515	520	525
45	Ala Val Ser Pro Met Asp Tyr Pro Ala Ser Tyr Ser Leu Ala Gly Thr	530	535	540
	Gln His Met Glu Ala Leu Leu Gln Ser Leu Val Ile Val Leu Leu Gly	545	550	555
	Phe Arg Ser Leu Leu Ser Asp Gln Leu Gly Cys Glu Val Leu Asn Leu	565	570	575
	Leu Thr Ala Gln Gln Tyr Glu Ile Phe Ser Arg Ser Leu Arg Lys Asn	580	585	590

	Arg Glu Leu Phe Val His Gly Leu Pro Gly Ser Gly Lys Thr Ile Met	
	595	600 605
5	Ala Met Lys Ile Met Glu Lys Ile Arg Asn Val Phe His Cys Glu Ala	
	610	615 620
10	His Arg Ile Leu Tyr Val Cys Glu Asn Gln Pro Leu Arg Asn Phe Ile	
	625	630 635 640
	Ser Asp Arg Asn Ile Cys Arg Ala Glu Thr Arg Glu Thr Phe Leu Arg	
15		645 650 655
	Glu Lys Phe Glu His Ile Gln His Ile Val Ile Asp Glu Ala Gln Asn	
20		660 665 670
	Phe Arg Thr Glu Asp Gly Asp Trp Tyr Arg Lys Ala Lys Thr Ile Thr	
	675	680 685
25	Gln Arg Glu Lys Asp Cys Pro Gly Val Leu Trp Ile Phe Leu Asp Tyr	
	690	695 700
30	Phe Gln Thr Ser His Leu Gly His Ser Gly Leu Pro Pro Leu Ser Ala	
	705	710 715 720
	Gln Tyr Pro Arg Glu Glu Leu Thr Arg Val Val Arg Asn Ala Asp Glu	
35		725 730 735
	Ile Ala Glu Tyr Ile Gln Gln Glu Met Gln Leu Ile Ile Glu Asn Pro	
40		740 745 750
	Pro Ile Asn Ile Pro His Gly Tyr Leu Ala Ile Leu Ser Glu Ala Lys	
	755	760 765
45	Trp Val Pro Gly Val Pro Gly Asn Thr Lys Ile Ile Lys Asn Phe Thr	
	770	775 780

	Leu Glu Gln Ile Val Thr Tyr Val Ala Asp Thr Cys Arg Cys Phe Phe	
	785 790 795 800	
5	Glu Arg Gly Tyr Ser Pro Lys Asp Val Ala Val Leu Val Ser Thr Val	
	805 810 815	
10	Thr Glu Val Glu Gln Tyr Gln Ser Lys Leu Leu Lys Ala Met Arg Lys	
	820 825 830	
15	Lys Met Val Val Gln Leu Ser Asp Ala Cys Asp Met Leu Gly Val His	
	835 840 845	
20	Ile Val Leu Asp Ser Val Arg Arg Phe Ser Gly Leu Glu Arg Ser Ile	
	850 855 860	
25	Val Phe Gly Ile His Pro Arg Thr Ala Asp Pro Ala Ile Leu Pro Asn	
	865 870 875 880	
30	Ile Leu Ile Cys Leu Ala Ser Arg Ala Lys Gln His Leu Tyr Ile Phe	
	885 890 895	
35	Leu	
	<210> 50	
	<211> 1074	
	<212> DNA	
	<213> 人	
40	<220>	
	<221> CDS	
	<222> (1).. (1071)	
	<223>	
45	<400> 50	
	atg gag agt ctc aag act gat act gaa atg ccg tat cct gag gta ata	48
	Met Glu Ser Leu Lys Thr Asp Thr Glu Met Pro Tyr Pro Glu Val Ile	
	1 5 10 15	
	gta gat gtg ggc aga gtg att ttt gga gaa gaa aac agg aag aag atg	96

	Val Asp Val Gly Arg Val Ile Phe Gly Glu Glu Asn Arg Lys Lys Met	
	20 25 30	
5	acc aac agc tgt ttg aaa aga tct gag aat tct aga att atc cgg gct Thr Asn Ser Cys Leu Lys Arg Ser Glu Asn Ser Arg Ile Ile Arg Ala	144
	35 40 45	
10	ata tgt gca ctg tta aat tct gga ggt ggt gtg atc aaa gca gag att Ile Cys Ala Leu Leu Asn Ser Gly Gly Gly Val Ile Lys Ala Glu Ile	192
	50 55 60	
15	gat gat aaa acc tat agt tac caa tgc cat ggg ctg gga cag gat ttg Asp Asp Lys Thr Tyr Ser Tyr Gln Cys His Gly Leu Gly Gln Asp Leu	240
	65 70 75 80	
	gaa act tct ttt caa aag ctc ctt cct tca ggt tca cag aaa tac ctt Glu Thr Ser Phe Gln Lys Leu Leu Pro Ser Gly Ser Gln Lys Tyr Leu	288
	85 90 95	
20	gac tac atg cag cag ggg cac aat ctc ctg att ttt gtg aag tca tgg Asp Tyr Met Gln Gln Gly His Asn Leu Leu Ile Phe Val Lys Ser Trp	336
	100 105 110	
25	agc cca gat gtt ttc agc ctt cca cta agg att tgc agc ttg cgc tcc Ser Pro Asp Val Phe Ser Leu Pro Leu Arg Ile Cys Ser Leu Arg Ser	384
	115 120 125	
30	aat ttg tat cgg aga gat gtg act tct gct atc aac ttg agt gct agc Asn Leu Tyr Arg Arg Asp Val Thr Ser Ala Ile Asn Leu Ser Ala Ser	432
	130 135 140	
35	agt gcc ctg gag ctt ctc aga gag aag ggg ttt aga gcc caa aga gga Ser Ala Leu Glu Leu Leu Arg Glu Lys Gly Phe Arg Ala Gln Arg Gly	480
	145 150 155 160	
	aga cca agg gtg aag aag ttg cat cct cag cag gtt ctc aat aga tgc Arg Pro Arg Val Lys Lys Leu His Pro Gln Gln Val Leu Asn Arg Cys	528
	165 170 175	
40	att cag gaa gag gaa gat atg agg ata ttg gcc tca gaa ttt ttt aaa Ile Gln Glu Glu Glu Asp Met Arg Ile Leu Ala Ser Glu Phe Phe Lys	576
	180 185 190	
45	aag gac aaa ctc atg tat aag gag aaa ctc aac ttt act gag tca aca Lys Asp Lys Leu Met Tyr Lys Glu Lys Leu Asn Phe Thr Glu Ser Thr	624
	195 200 205	
	cat gtt gaa ttt aaa agg ttc acc acc aaa aaa gtc ata cct cgg att His Val Glu Phe Lys Arg Phe Thr Thr Lys Lys Val Ile Pro Arg Ile	672

	210	215	220	
5	aag gaa atg ctg cct cat tat gtt tct gca ttt gcc aac act caa ggg Lys Glu Met Leu Pro His Tyr Val Ser Ala Phe Ala Asn Thr Gln Gly 225 230 235 240			720
10	gga tat gtc ctc att ggg gtg gat gat aag agc aaa gaa gtg gtt gga Gly Tyr Val Leu Ile Gly Val Asp Asp Lys Ser Lys Glu Val Val Gly 245 250 255			768
15	tgt aag tgg gaa aaa gtg aat cct gac tta cta aaa aaa gaa atc gaa Cys Lys Trp Glu Lys Val Asn Pro Asp Leu Leu Lys Lys Glu Ile Glu 260 265 270			816
20	aac tgc ata gaa aaa ttg cct aca ttc cac ttc tgc tgt gag aag cca Asn Cys Ile Glu Lys Leu Pro Thr Phe His Phe Cys Cys Glu Lys Pro 275 280 285			864
25	aag gta aat ttc act aca aaa atc ctg aat gtg tac caa aaa gat gtc Lys Val Asn Phe Thr Thr Lys Ile Leu Asn Val Tyr Gln Lys Asp Val 290 295 300			912
30	ctg gat ggt tat gtc tgt gtg att caa gtg gag ccc ttc tgt tgc gtg Leu Asp Gly Tyr Val Cys Val Ile Gln Val Glu Pro Phe Cys Cys Val 305 310 315 320			960
35	gtg ttt gca gag gcc cca gat tcc tgg atc atg aaa gac aat tct gtc Val Phe Ala Glu Ala Pro Asp Ser Trp Ile Met Lys Asp Asn Ser Val 325 330 335			1008
40	aca cgg ctg aca gct gag cag tgg gtg gtc atg atg ctg gat act cag Thr Arg Leu Thr Ala Glu Gln Trp Val Val Met Met Leu Asp Thr Gln 340 345 350			1056
45	tca ggt aaa ggg aag tga Ser Gly Lys Gly Lys 355			1074
40	<210> 51 <211> 357 <212> PRT <213> 人			
45	<400> 51 Met Glu Ser Leu Lys Thr Asp Thr Glu Met Pro Tyr Pro Glu Val Ile 1 5 10 15			

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

	His Val Glu Phe Lys Arg Phe Thr Thr Lys Lys Val Ile Pro Arg Ile
	210 215 220
5	Lys Glu Met Leu Pro His Tyr Val Ser Ala Phe Ala Asn Thr Gln Gly
	225 230 235 240
10	Gly Tyr Val Leu Ile Gly Val Asp Asp Lys Ser Lys Glu Val Val Gly
	245 250 255
15	Cys Lys Trp Glu Lys Val Asn Pro Asp Leu Leu Lys Lys Glu Ile Glu
	260 265 270
20	Asn Cys Ile Glu Lys Leu Pro Thr Phe His Phe Cys Cys Glu Lys Pro
	275 280 285
25	Lys Val Asn Phe Thr Thr Lys Ile Leu Asn Val Tyr Gln Lys Asp Val
	290 295 300
30	Leu Asp Gly Tyr Val Cys Val Ile Gln Val Glu Pro Phe Cys Cys Val
	305 310 315 320
35	Val Phe Ala Glu Ala Pro Asp Ser Trp Ile Met Lys Asp Asn Ser Val
	325 330 335
40	Thr Arg Leu Thr Ala Glu Gln Trp Val Val Met Met Leu Asp Thr Gln
	340 345 350
45	Ser Gly Lys Gly Lys
	355
	<210> 52
	<211> 807
	<212> DNA
	<213> 小家鼠
	<220>
	<221> CDS
	<222> (1).. (804)
	<223>

<400> 52		
5	atg ctg ttc gtc aag cag agt gac aag ggg atc aac agt aag agg agg Met Leu Phe Val Lys Gln Ser Asp Lys Gly Ile Asn Ser Lys Arg Arg 1 5 10 15	48
10	agc aaa gcc agg agg ctg aag ctt ggc ctg cca gga ccc cca ggg cca Ser Lys Ala Arg Arg Leu Lys Leu Gly Leu Pro Gly Pro Pro Gly Pro 20 25 30	96
15	cca ggt cct cag ggc ccc cca ggc ccc ttt atc cca tct gag gtt ctg Pro Gly Pro Gln Gly Pro Pro Gly Pro Phe Ile Pro Ser Glu Val Leu 35 40 45	144
20	ctg aag gag ttc cag ctg ttg ctg aaa ggc gca gta cgg cag cga gag Leu Lys Glu Phe Gln Leu Leu Lys Gly Ala Val Arg Gln Arg Glu 50 55 60	192
25	agc cat ctg gag cac tgc acc agg gat ctc act aca cca gcc tog ggt Ser His Leu Glu His Cys Thr Arg Asp Leu Thr Thr Pro Ala Ser Gly 65 70 75 80	240
30	agc cct tcc cgt gtc cca gcc gcc cag gag ctt gat agc cag gac cca Ser Pro Ser Arg Val Pro Ala Ala Gln Glu Leu Asp Ser Gln Asp Pro 85 90 95	288
35	ggg gca ttg tta gct ctg ctg gct gcg acc ttg gcc cag ggc ccg cgg Gly Ala Leu Leu Ala Leu Leu Ala Ala Thr Leu Ala Gln Gly Pro Arg 100 105 110	336
40	gca cca cgt gtg gag gcc gca ttc cac tgt cgc ttg cgc cgg gat gtg Ala Pro Arg Val Glu Ala Ala Phe His Cys Arg Leu Arg Arg Asp Val 115 120 125	384
45	cag gtg gat cgg cgt gcg ttg cac gag ctt ggg atc tac tac ctg ccc Gln Val Asp Arg Arg Ala Leu His Glu Leu Gly Ile Tyr Tyr Leu Pro 130 135 140	432
50	gaa gtt gag gga gcc ttc cac cgg ggc cca ggc ttg aat ctg acc agc Glu Val Glu Gly Ala Phe His Arg Gly Pro Gly Leu Asn Leu Thr Ser 145 150 155 160	480
55	ggc cag tac acc gca cct gtg get ggc ttc tat gcg ctt get gcc act Gly Gln Tyr Thr Ala Pro Val Ala Gly Phe Tyr Ala Leu Ala Ala Thr 165 170 175	528
60	ctg cac gtg gca ctc acc gag cag cca aga aag gga cca aca cga ccc Leu His Val Ala Leu Thr Glu Gln Pro Arg Lys Gly Pro Thr Arg Pro	576

	180	185	190	
5	cgg gat cgt ctg cgc ctg ctg atc tgc atc cag tct ctc tgt cag cac Arg Asp Arg Leu Arg Leu Leu Ile Cys Ile Gln Ser Leu Cys Gln His 195 200 205	624		
10	aat gcc tcc ctg gag act gtg atg ggg ctg gag aac agc agc gag ctc Asn Ala Ser Leu Glu Thr Val Met Gly Leu Glu Asn Ser Ser Glu Leu 210 215 220	672		
15	ttc acc atc tca gta aat ggt gtc ctc tat cta cag gca gga cac tac Phe Thr Ile Ser Val Asn Gly Val Leu Tyr Leu Gln Ala Gly His Tyr 225 230 235 240	720		
20	act tct gtc ttc ttg gac aat gcc agc ggc tcc tcc ctc acg gta cgc Thr Ser Val Phe Leu Asp Asn Ala Ser Gly Ser Ser Leu Thr Val Arg 245 250 255	768		
25	agt ggc tct cac ttc agt gct atc ctc ctg ggc ctg tga Ser Gly Ser His Phe Ser Ala Ile Leu Leu Gly Leu 260 265	807		
30	<210> 53 <211> 268 <212> PRT <213> 小家鼠 <400> 53			
35	Met Leu Phe Val Lys Gln Ser Asp Lys Gly Ile Asn Ser Lys Arg Arg 1 5 10 15			
40	Ser Lys Ala Arg Arg Leu Lys Leu Gly Leu Pro Gly Pro Pro Gly Pro 20 25 30			
45	Pro Gly Pro Gln Gly Pro Pro Gly Pro Phe Ile Pro Ser Glu Val Leu 35 40 45			
	Leu Lys Glu Phe Gln Leu Leu Leu Lys Gly Ala Val Arg Gln Arg Glu 50 55 60			
	Ser His Leu Glu His Cys Thr Arg Asp Leu Thr Thr Pro Ala Ser Gly 65 70 75 80			

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

组织因子 1274993R hIFNabR CRF2-4 cytor x cytor7	-METPAWPRVPRPETAVARTLLLGWVFAQVAGASGTTN-T -----MAGPERWGPLLLCLLQAAPGRPR-L MLLSQNAFIF--RSLNLVLMVYISLVFGISYDSPDYT--- -----MAWSLGSWLGGCLLVSALGMV--- --MMP-----KHCFLGFLISFFLTGVAGTQSTHES--- -MRAPGRPAL--RPLPLPLLLLLLLAAPWGRAVPCVSGGL
组织因子 1274993aaR hIFNabR CRF2-4 cytor x cytor7	VAAYNLTWKSTNFKTILEWEPK---PVN-QVYTVQISTKS APPQNVTLLSQNFVSVYLTWLPGLGNPQD-VTYFVAYQSSP DESCTFKISLRNFRSILSWE-LKNHSIVPTHYTLTYTIMS PPPENVRMNSVNFKNILQWESPAFAKGN-LTFTAQYLSY- LKPQRVQFQSRNFHNILOWQPGRALTGNSSVYFVQYKIYG PKPANITFLSINMKNVLQWTPPEGLOGVKVTTYTVQYFIYG
组织因子 1274993R hIFNabR CRF2-4 cytor x cytor7	--GDWKS--CFYTTDTECDLTDEIVKDVKQTYLARVFSY TRRRWREVEECAGTKELLCSMMCLKQDLYNKFKGRVRTV KPEDLKVVKNCANTRSFCDLTDEW--RSTHEAYVTVLEG --RIFQDK--CMNTTLTECDFSSLS-KYGDHTL--RVRAE -QRQWKNKEDCWGTQELSCDLTSET-SDIQEPYYGRVRAA -QKKWLNKSECRNINRTYCDLSAET-SDYEHQYYAKVKAI
组织因子 1274993R hIFNabR CRF2-4 cytor x cytor7	PAGNVESTGSAGEPLYENSPEFTPYLETNLGQPTIQSFEQ SPSSKS-----PWVESEYLDYLFVEVEPAPP-VLVLTQ FSGNTT-----LFSCSHNFWLAIDMSFEPP-EFEIVG FADEHS-----DWVNIT-FCPVDDTIIGPP-GMQVEV SAGSYS-----EWSMTPRFTPWETKIDPP-VMNITQ WGTKCS-----KWAESGRFYPFLETQIGPP-EVALTT
组织因子 1274993R hIFNabR CRF2-4 cytor x cytor7	VGTKVNVTVEDERTLVR-RNNTFLSLRDVFGKDLIYTLYY T-EEILSANATYQLPP-----CMPPLD---LKYEVAF FTNHINVVKFPSIVE---EELQFDLSLVIE-EQSEGIVK LADSLHMRFLAPKIEN---EYETWTMKNVYN-SWTYNVQY VNGSLLVILHAPNLPYRYQKEKNVSIEDYY--ELLYRVFI DEKSISVVLTAPEKWKRNPEDLPVSMQQIYS-NLKYNVSV

图 1A

组织因子	WKSSSSG-KKTAKTNTNEFLIDV--DKGENYCFSVQAVIP
1274993R	WKEGAGN-----KVGSSFPAPR--LGPLLHPFLLRFFSP
hIFNabR	KHKPEIK---GNMSGNFTYIIDK-LIPNTNYCVSVYLEHS
CRF2-4	WKNGTDE--KFQITPQYDFEVLRLNLEPWTTYCVQVRGFLP
cytor x	INNSLEKEQKVYEGAHRAVEIEA-LTPHSSYCVVAEIIYQP
cytor7	LNTKSNR-TWSQCVTNHTLVLTW-LEPNTLYCVHVESFVP
组织因子	SRTVNRKSTDS-PVECMGQEKGE-----FREIFYII
1274993R	-----SQPAPAPLLQEVFPVHS-----
hIFNabR	D---EQAVIKS-PLKCTLLPPGOESESASAKIGGIITVF
CRF2-4	DR--NKAGEWS-EPVCEQTTHDET-----VPSWMVAVIL
cytor x	ML--DRRSQRS-EERCVEIP-----
cytor7	GP--PRRAQPS-EKQCARTLKDQSSEFKAKIIFWYVLPIS
组织因子	GAVAFVVIILVIILAISLHKCRKAG-----
1274993R	-----
hIFNabR	LIALVLTSTIVTLKWIGYICLRNSLPKVLNFHN---FLAW
CRF2-4	MASVFMVCLALLGCFSLWCYKKT-----KY
cytor x	-----
cytor7	IT-VFLFSVMGYSIYRYIHVGKEKHPANLILYGNEDKR
组织因子	-----
1274993R	-----
hIFNabR	PFPNLPPLEAMDMVEVIYINRKKKVWDYNYDDES-DSDTE
CRF2-4	AFS-----
cytor x	-----
cytor7	FFVPAEKIVINFITLNISSDSKISHQDMSLLGKSSDVSSL
组织因子	-----VGQSWK-----EN---
1274993R	-----
hIFNabR	AAPRTSGGGYTMHGLTVRPLGQASATSTESQLIDPESEEE
CRF2-4	--PR---NSLPQHLKEFLGHPHHNTLLFFSFPLSDEN---
cytor x	-----
cytor7	NDPQPSGNLRPPQEEEEVKHLGYASHLMEIFCDSEENTEG

图 1B

组织因子	-----SP
1274993R	-----
hIFNabR	PEEDYSSTEGSGGRITFNVDLNSVFLRVLDDEDSDDLEAP
CRF2-4	-----VFDK
cytor x	-----
cytor7	SLQEEVSTQGTLLESQAALAVLGPQTLQYSYTPQLQDLDP
组织因子	-----
1274993R	-----
hIFNabR	PDLPEVDVELPTMPKDSP-QQLELLSGPCERRKSPLQDPF
CRF2-4	-----D-----
cytor x	-----
cytor7	TSLTQQESLSRTIPDPKTVIEYEYDVRTTDICAGPEEQEL
组织因子	LNVS-----
1274993R	-----
hIFNabR	LMSSHLEEMVDPEDPDNVQSNHLLASGEG-----TQ
CRF2-4	LSVIAEDSESG-KQNP-----G-----DS
cytor x	-----
cytor7	LAQEHTDSEEGPEEEPSTTLVDWDPQTGRLCIPSLSSFDQ
组织因子	-----
1274993R	-----
hIFNabR	PTFPSPSSEG-----LWSEDAPSDQSDTSES
CRF2-4	CSLGTPPGQG-----PQS-----
cytor x	-----
cytor7	DSEGCEPSEGDGLGEEGLLSRLXEEPAPDRPPGENETYLM
组织因子	-----
1274993R	-----
hIFNabR	DVDLGDGYIMR---
CRF2-4 aa	-----
cytor x	-----
cytor7	QFMEEWGLYQMEN

图 1C

pTNE-x	1		AGREGEE-	7
rTNE-x	1	MWAWGWA	AAALLWLQTAGAGARQELKKSRLFARVDS	50
pTNE-y	1		PNITTSNREGFPG	0
pTNE-x	8	----	PSQASGPEFSDAHTWLN	51
rTNE-x	51	SVKPP	EASGP	100
pTNE-y	1		ELSDAHTWLN	0
pTNE-x	52	PPGPPG-----	AEVTAETLLHEFQELLKEATER	92
rTNE-x	101	PPGPPGPPGPPG	PGVGTPEALLQEFQELLKEATEL	150
pTNE-y	1		RFSGLPD	0
pTNE-x	93	RGLRLVGEAF	HCRLQGP	142
rTNE-x	151	PSQRLVVEAF	YCR	200
pTNE-y	1		LGKGPVLVDKKT	25
pTNE-x	143	GRFTAPVSGI	FQFSASLHVDHSELQ	192
rTNE-x	201	GRFTAPVSAI	FQFSASLHVDHSELQ	250
pTNE-y	26	GQYRAPVAGFY	ALAAATLHVALGEP	75
pTNE-x	193	CLEAVSGLES	NSRVFTLQVQGLLQ	242
rTNE-x	251	SLEAVSGLES	NSRVFTVQVQGLLH	300
pTNE-y	76	SLEAIMGLES	SELFTISVNGVLYLQ	124
pTNE-x	243	FSGLLLG	T	250
rTNE-x	301	FSGMLLG	T	308
pTNE-y	125	TDLDNV	WTVSE	135

图 2

三

3D


```

TLRL1_HU -----ATPAYTISATELLEK-----QATP-----REPELLYQONIA
TLRL2_HU --PPQLQLQPGEEERRE3HHLRSPAYSVSTIEPRED-----LLSPV--QDADRFYRGIL
TLRL4_HU -----VDRKRLSTIDELDE-----LFPS----RDSNVFIQNFEL
TLRL3_HU TIVTVNHHHPHAPVGGVSVGGTGGDLAGERHHEKNGGVVLEFPGGCGSGSMLLDRE
TLRL5_HU -----LTGSNMKYKTTNQSTE-----FLS--FQDASSLYRNIL

```

3E
图

TLRL1_HU	ERVKELPS--AG--LVHYN--FCTLPKRQFAPSYESRRQNQ-----DRINKTVLYGT
TLRL2_HU	EPDKHCSTTPAGNSLPEYKFPKPCSPAAYTFSPNYDLRRPHQYLHPGAGDSRLREPVLYSP
TLRL4_HU	ESKKEYNS-----IGVSGFEIRYPEKQPDK-----KSKKSLIGGN
TLRL3_HU	RPQPAPCTVGFVDCLYGTVPKLKELVHPPGMQYPDLQQDA-----RLKETLLFSA
TLRL5_HU	EKERELQQLG----ITEYLRKNIAQLOPDMEAHYPGAHEEL-----KLMETLMYSR
	. * : . : : .
TLRL1_HU	PRKCFVGQS-KPNHPLLQAKPQSEPDYLEVLEKQTAISQL
TLRL2_HU	PSAVFVEPN-RNEYLELKAKLVNVEPDYLEVLEKQTTFSQF
TLRL4_HU	HSKIVVEQR-KSEYFELKAKLQSSPDYLVLEEQOTALNKI
TLRL3_HU	EKGFTDHQTOQKSDYLELRAKLQTKPDYLEVLEKTTYRF---
TLRL5_HU	PRKVLVEQT-KNEYFELKANLHAEPPDYLEVLEQQT-----
	: : * : * : . * : : * : * : *

图 3F

D2	1	MASLGLQLVGYILGLLGLTLVAMLLPSWKTSYVVGASIVTAVGFSKGL	50
D8	1	MATHALEIAGLEFLGGVGMVGTVAVTMPQWRVSAFIENNIIVFENFW EGL	50
D17	1	MAFYPLQIAGLVGLGMVGTLATTLQPWRVSFAVGSNIIVFERLW EGL	50
D7.2	1	MAVTACQGLGFVVSLIGIAGIIAATCMAQWSTQDLY-NNPVTAVFNYQGL	49
	**	. * . * . * . *	**
D2	51	WMECATHSTGITQCIDIYSTLLGLPADIQGAQAMMVTSSAISSLACIISVV	100
D8	51	WMNCVRQANIRMOCKIYDSLALSPDLQAARGLMCAASVMSFLAFMMAIL	100
D17	51	WMNCIRQARVRLQCKFYSSLLALPPALETARALMCVAVALSJIALLGIC	100
D7.2	50	WRSCVRESSGTECRGYFTLLGLPGKQ-----VSGWLEGEI	86
	*	* . * * * . *	.
D2	101	GMRCTVFCQES-RAKDRVAVAGGVFFILGGLLGEIPVAWNHLHGILRDFYS	149
D8	101	GMKCTRCTGDNEKVKAHILLTAGINLIITGMVGANPVNLVSNAIIRDFFT	150
D17	101	GMKQVQCTGSNERAKAYLLGTSGVLFILTGIFVLI PVSWTANIIIRDFYN	150
D7.2	87	GG-----GEE-----TAGSVWAPRQGLLGRE-----ELRFVFD RGN	117
	*	. . . *	*

图 5A

D2	150	PLVPDSMKFEIGEALYLGIISSLSLIAGIILCFSCSSQRNRSNYDAYQ	199
D8	151	PIVNVAQKRELGEALYLGWTTALVLIVGALFCCVFCCKNEKSSSYRYSIP	200
D17	151	PAIHIGQKRELGAALFLGWASAAVLFIGGGLLCGFCCCNRRKKQGYRYPVP	200
D7.2	118	SHLHQQG-----IGG-----RE-----P	130
		.	*
D2	200	AQPLATRSPRAGQPPKVKSEFNSYSLTGYV	230
D8	201	SHRTTQKSYHTGK-----KSPSVYSRSQYV	225
D17	201	GYRVPHTDKRRN-----TTMLSKTSTSYV	224
D7.2	131		130

图 5B

B	1	MESLKTDEMPYPEVIVDVGRVIFGEENRKKMTNSCLKRSENSRIIRA	48
C	1	MEANHCSLGVPSYPDLVIDVGEVTLGEENRKKLQKTQRDQ-ERARVIRA	49
D	1	MNISVDLETNYAEIIVLDVGRVTLGENSRKKMKDCKLRKKQNERVSR	47
E	1	MSLRIDVDTNFEPECVVDAGKVTTLGTQQROEMDPRLREK-QNEIILRA	46
F	1	MEANQCPLVVEPSYPDLVINVGEVTLGEENRKKLQKIQRDQ-EKERVMRA	49
		 * * * * * **	
B	49	ICALLNSGGGVIKAEIDDKTYSYQCHGLGQDLETSFQKLLPS-GSQKYLD	97
C	50	ACALLNSGGGVIQMEMANR--DERPTMGLDLEESLRKLIQYPYLOAFFE	97
D	48	MCALLNSGGGVIKAEIENEDYSYTKDGIGLDLENSFSNILLF-VP-EYLD	95
E	47	VCALLNSGGGIIKAEIE-----NKGYNRYERHGVGLDVPPIFRSHLD	87
F	50	ACALLNSGGGVIRMAKK-----VEHPVEMGLDLEQSLRELIQSSDLQAFFE	95
		*****.*. * * . . *	
B	98	YMQQGHNLLIFVKSWSPD-----VFSLPLRICSLRSNLYRRDVTSAINLSA	143
C	98	TKQHGRCFYIFVKSWSGDPFLKDGSENSRICSLSSSLYCRSGTSVLHMNS	147
D	96	FMQNGNYFLIFVKWS-----LNTSGLRITTLSSNLYKRDITSAKVMNA	139
E	88	KMQKENHFLLIFVKSWNTEAGVP-----LATLCSNLYHRRERTSTDVMS	130
F	96	TKQQGRCFYIFVKSWSSGPFEDRSVKPRLCSSLSSLYRRSETSVRSMDS	145
		* ***** ...* * * * * ** . .	

图 6A

B	144	SSALELIREKGFRAQRGRPRVKKLHPQQVLNRCIQEEEDMR-----ILA	187
C	148	RQAFDFLTKER-QSKYNLINEGSPPSKIMKAVYQNISESN-----PA	189
D	140	TAALEFLKD--MKKTRGRLYLRPELLAKRPCVDIQEENMK-----ALA	181
E	131	QEALAFCLKRT--QTPTNINVSNSLGPQAAQGSVQYEGNIN-----VSA	172
F	146	REAFCLTKTKR-----KPKILEEG-PFHKIHKGVYQELPNSDPADPNSDPA	190
		* * . *	
B	188	SEFFKDKLMYKEKLNFTESTHVEFKRFTTKKVIPIRIKEMPLPHYVSAFAN	237
C	190	YEVFQTDTIYGEILSFPEPSIEFKQFSTKHQQYVENIIPYISAFAN	239
D	182	GVFFDRTELDRKEKLTFTESTHVEIKNFSTEKLLQRIKEILPQYVSAFAN	231
E	173	AALFDRKRLQYLEKLNLPESTHVEFVMFST-DVSHCVKDRLPKCVSAFAN	221
F	191	DLIFQKDYLEYGEILPFPESQLVEFKQFSTKHQFYVKRTIPEYVPAFAN	240
		* . * * ** * . * * . * . * . *	
B	238	TQGGYVLIGVDDKSKSEVVGCKWEKVNPDLLKKEIENCIEKLPTFHFCCEK	287
C	240	TEGGYLFIGVDDKSRKVLGCAGEQVDPDLSLKNVIARAI SKLPVHFCSK	289
D	232	TDGGYLFIGLNE-KEIIGFKAEMSDLDLDEREIEKSIRKMPVHHFCMEK	280
E	222	TEGGYVFFGVHDETCQVIGCEKEKIDLTSLRASIDGCIKKLPVHHFCTQR	271
F	241	TGGYLFXGVDDKSRVVLGCACENXDPSLRXKIEXAIYKLPXHHFCQPQ	290
		* *** . * * * * * * . * * * . *	

图 6B

```

B 288 PKVNETTKILNVYQKDVLGDYVCVIOVEPFCCVFAEAPDSWIMKDNSVT 337
C 290 PRVEYSTKIVEFCGKELYGILCVIKVKAFCVVFSEAPKSWMVREKYIR 339
D 281 KKINYSCKFLGYDKGSLCGYVCALRVERFCCAVFAKEPDSWHVKDNRVM 330
E 272 PEIKYVLNFEVHDKGALRGYVCAIKVEKFCCAVFAKVPSSQVKDNRVR 321
F 291 RPITFTLKIVDLKRGELGYACMIRVNPFCFCAVFSEAPNSWIVEDKYVC 340
      . . . * * * * . . * * * * * . . . .
B 338 RLTAEQVVMMLDTQ----- 352
C 340 PLTTEEWVEKMMADPEFPDFAEAFESQLSLSDSPSLCRPVYSKKGLEH 389
D 331 QLTRKEWIQFMVEAEPKFS-SSYEEVISQINTSLPAPHSWPLL-----EW 374
E 322 QLPTREWTAWMEADPDLS--RCPEMVLQLSLSSATPRSKPVCIHKNSEC 369
F 341 SLTTEKWVGMMTDTDPDLL-QLSEDEFECQLSLSSGPPLSRPVYSKKGLEH 389
      * * * * *
B 353 -----SGKGK 357
C 390 KADLQQHLFPVPPGHLECTPESLWKELSLQHEGLKELIHKQMRPFSQGIV 439
D 375 QR---QRHHCPLSGRITYTPENLCRKLFLQHEGLKQLICEEMDSVRKGS 422
E 370 LKEQQKRYFPVFSDRVVYTPESLYKELFSQHKGLRDLINTEMRPFSQGIL 419
F 390 KKELOQLLFSVPPGYLRYTPESLWRDLISEHRGLEELINKQMOPFFRGIV 439
```

图 6C

[illegible]

६४

B	358		357
C	590	RKNRELFVHGLPGSGKTIAMKIMEKIRNVFHCFAHRILYVCENQPLRNF	639
D	518	YPESYYFTRRKYLLKALFKALKRILKSLRDQSFSAENLYQIIG-----	559
E	569	RKTRSELFVHGLPGSGKTIILALRIMEKIRNVFHCCEPANILYICENQPLKKL	618
F	590	RKNRELFVHGLPGSGKTIAMKIMEKIRNVFHCFAHRILYVCENQPLRNF	639
B	358		357
C	640	ISD---RNICRAETRETFLEKFEHIOHIVIDEAQNFRTEDGDWYRKAKTI	687
D	560	-----IDCFQKNDKKMEKSCRRL	577
E	619	VSESKKNICQPVTRKTFMKNNFHIOHIIIDDAQNFRTEGDWYGKAKFI	668
F	640	ISD---RNICRAETRKTFLENFEHIOHIVIDEAQNFRTEDGDWYGKAKSI	687
B	358		357
C	688	TQREKDCPGVLWIFLDYFQTSHLGSHGLPPLSAQYPREELTRVVRNADEI	737
D	578	T	578
E	669	TRQORDGPGVLWIFLDYFQTYHLSCSGLPPSPDQYPREEINRVVRNAGPI	718
F	688	TRRAKGGPGILWIFLDYFQTSHLDCSGLPPLSDQYPREELTRIVRNADPI	737

图 6E

[illegible]

六 圖