



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년11월05일

(11) 등록번호 10-2173890

(24) 등록일자 2020년10월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 38/17 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01) A61P 31/06 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 38/1709 (2020.05)

A61K 31/496 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-0060189

(22) 출원일자 2019년05월22일

심사청구일자 2019년05월22일

(56) 선행기술조사문헌

KR1020180031277 A

(뒷면에 계속)

(73) 특허권자

충남대학교 산학협력단

대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)

(72) 발명자

송창화

대전광역시 중구 충무로107번길 100, 107동 1401호(대흥동, 센트럴자이)

이정환

대전광역시 중구 산성로 108-24, 207동 1101호(문화동, 주공2차아파트)

박춘구

전라남도 여수시 군자1길 3(충무동)

(74) 대리인

최규환

전체 청구항 수 : 총 6 항

심사관 : 강태현

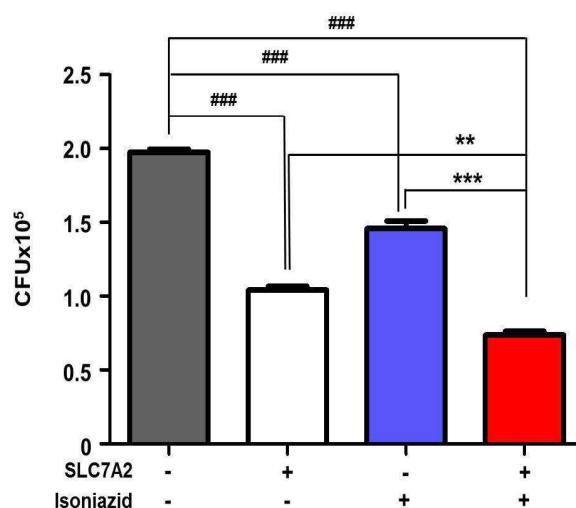
(54) 발명의 명칭 SLC7A2를 유효성분으로 함유하는 결핵의 예방 또는 치료용 약학 조성물

(57) 요약

본 발명은 SLC7A2를 유효성분으로 포함하는 결핵의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것으로, 본 발명의 유효성분인 SLC7A2 단백질이 골수 대식세포에서 과발현되는 경우, 결핵균이 감염되어도 결핵균의 생존이 억제되는 것이다.

또한 본 발명의 SLC7A2 단백질의 과발현과 동시에 항결핵 약제를 병용처리하는 경우, 감염된 결핵균 감소에 대한 시너지 효과가 있는 것이다.

대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)
A61P 31/06 (2018.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

QUALLS ET AL, CELL HOST MICROBE.
 2012;12(3):313_323
 TAKAHASHI ET AL, TUBERCULOSIS (EDINB). 2008,
 88(1):52_57
 CHEN ET AL, ZHONGHUA JIE HE HE HU XI ZA ZHI.
 2009; 32(5):360_364
 NCBI REFERENCE SEQUENCE: NP_003037.4

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711085262
 과제번호 NRF-2016R1A2B2008178
 부처명 미래창조과학부
 과제관리(전문)기관명 한국연구재단
 연구사업명 중견연구사업
 연구과제명 결핵균 감염특이적 큰포식세포의 샤페론 기능과 네트워크 규명을 통한 결핵균 사멸

기전 연구

기 여 율 1/2
 과제수행기관명 충남대학교
 연구기간 2016.06.01 ~ 2019.05.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711111273
 과제번호 NRF-2020R1A2C2005605
 부처명 미래창조과학부
 과제관리(전문)기관명 한국연구재단
 연구사업명 중견연구사업
 연구과제명 큰포식세포 대사전사체에 기반한 결핵균 감염제어기전 연구
 기 여 율 1/2
 과제수행기관명 충남대학교
 연구기간 2020.03.01 ~ 2021.02.28

공지예외적용 : 있음

명세서

청구범위

청구항 1

SLC7A2(solute carrier family 7 member 2) 단백질을 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터를 유효성분으로 함유하는 결핵의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 SLC7A2 단백질은 서열번호 1의 아미노산 서열로 이루어진 것을 특징으로 하는 결핵의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 SLC7A2 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터는 재조합 바이러스 벡터, 플라스미드 벡터, 코스미드 벡터 또는 박테리오파지 벡터인 것을 특징으로 하는 결핵의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 재조합 바이러스는 아데노 바이러스, 아데노 부속 바이러스(adeno-associated virus), 레트로 바이러스, 헤르페스 심플렉스 바이러스 및 렌티바이러스로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 결핵의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 유효성분 이외에 리팜피신(rifampicin), 아이소니아지드(isoniazid), 피라진아미드(pyrazinamide) 및 에탐부톨(ethambutol) 중에서 선택된 하나 이상의 항결핵제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 결핵의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 6

SLC7A2 단백질을 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터를 인간을 제외한 동물에게 투여하여 결핵을 억제시키는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 SLC7A2를 유효성분으로 함유하는 결핵의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 결핵(tuberculosis)은 미코박테리움, 특히 결핵균의 감염에 의해 발생하는 전염성 질환으로, 전 세계 인구의 1/3이 결핵균에 감염되어 있는 것으로 추정되며 매년 약 800만 명의 새로운 환자가 발생한다. 대부분의 감염자는 증상이 없으나, 그 중 1/10 정도가 발병하며, 발병 시 적절한 치료를 하지 않으면 그 중 절반 이상이 사망에 이르게 된다.

[0003] 선진국의 결핵감염률은 0.1% 이하이고, 질병발생률이 25% 이하이다. 우리나라는 활동성 폐결핵 유병률(엑스선 촬영에 의한 유병률)이 1965년 5.1%에서 1995년 1.0%로 감소하였으며, 군 양성 유병률은 0.94%에서 0.22%로, 연간 결핵 감염 위험률은 5.3%에서 0.5%로 감소하였다. 인구 10만 명당 사망률은 1991년 10.4%에서 2001년 6.3%로 감소하였으나, 아직도 결핵은 10대 사망원인 중의 하나이다.

[0004] 6개월 단기 치료요법은 일차 항결핵제인 리팜피신(rifampicin), 아이소니아지드(isoniazid), 피라진아미드(pyrazinamide) 및 에탐부톨(ethambutol)을 2개월 동안 병용처방하고, 2개월 후 리팜핀(rifampin), 아이소니아

지드(isoniazid) 및 에탐부톨(ethambutol)의 3제를 4개월 동안 처방하는 것이다. 초기 집중치료 2개월 동안 에탐부톨(ethambutol) 대신에 스트렙토마이신(streptomycin)을 사용할 수도 있다. 이 경우 유지치료는 리팜핀(rifampin) 및 아이소니아지드(isoniazid)를 투여한다.

[0005] 한편, SLC7A2(solute carrier family 7 member 2) 단백질은 cationic amino acid transporter family member 2로 CAT-2 또는 HCAT2로 알려져 있으며, 양이온성 아미노산인 아르기닌, 리신 및 오르니틴의 운반에 관여하는 효소 중 하나로, 특히 아르기닌을 수송하는데 친화력이 있다.

[0006] 결핵 치료용 약학 조성물 관련 기술로, 한국등록특허 제4934461호에 백미 추출물의 디옥시페콜라리닌을 유효성분으로 하는 결핵치료용 약학 조성물이 개시되어 있고, 한국공개특허 제2018-0096076호에 유전자 cg6568에 의해 코딩되는 항결핵 단백질 및 이를 유효성분으로 하는 결핵 예방 및 치료용 조성물이 개시되어 있으나, 본 발명의 SLC7A2를 유효성분으로 함유하는 결핵의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 대하여 개시된 바 없다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명은 상기와 같은 요구에 의해 도출된 것으로서, 본 발명은 SLC7A2를 유효성분으로 포함하는 결핵의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하고, 상기 SLC7A2 단백질을 골수 유래 대식세포에서 과발현시키고, 결핵균을 감염시킨 후, 결핵균을 감소시키는 것을 확인하였으며, 한편, 본 발명의 SLC7A2 단백질의 과발현과 동시에 항결핵 약제를 병용처리하는 경우 결핵균의 감소에 대한 시너지 효과가 있다는 것을 확인함으로써, 본 발명을 완성하였다.

과제의 해결 수단

[0008] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 SLC7A2(solute carrier family 7 member 2) 단백질을 또는 상기 SLC7A2 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터를 유효성분으로 함유하는 결핵의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0009] 또한, 본 발명은 SLC7A2 단백질 또는 상기 SLC7A2 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터를 인간을 제외한 동물에게 투여하여 결핵을 억제시키는 방법을 제공한다.

발명의 효과

[0010] 본 발명은 SLC7A2를 유효성분으로 포함하는 결핵의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것으로, 골수 대식세포에서 SLC7A2 단백질을 과발현시킨 후, 결핵균을 감염시키고, 감염된 결핵균의 생존이 감소되는 것을 확인하였으며, 또한 본 발명의 SLC7A2 단백질의 과발현과 동시에 항결핵 약제를 병용처리하는 경우 결핵균 감소에 대한 시너지 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

[0011] 도 1은 병원성 결핵균 H37Rv 및 비병원성 결핵균 H37Ra를 마우스 골수 유래 대식세포에 감염 후 발현량의 차이를 스크리닝한 결과이다.

도 2는 마우스 골수 유래 대식세포에 형질전환된 SLC7A2 단백질의 발현량 변화를 확인한 결과이다.

도 3은 SLC7A2 발현 마우스 골수 유래 대식세포에서 세포내 결핵균의 생존능을 확인한 결과이다. ###은 SLC7A2 단백질의 과발현 되지 않은 세포(-) 대비 SLC7A2 단백질이 과발현된 세포에 감염된 결핵균의 수가 통계적으로 유의미하게 감소하였다는 것으로, $p < 0.001$ 이고, **, ***은 SLC7A2 단백질의 과발현된 군 또는 아이소니아지드만 투여한 군보다 SLC7A2 단백질의 과발현과 아이소니아지드를 병용투여한 경우, 통계적으로 유의미하게 감염된 결핵균 수가 감소하였다는 것을 의미한다. **는 < 0.01 이고, ***는 $p < 0.001$ 이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0012] 본 발명은 SLC7A2(solute carrier family 7 member 2) 단백질을 또는 상기 SLC7A2 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터를 유효성분으로 함유하는 결핵의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

[0013] 상기 SLC7A2 단백질은 서열번호 1의 아미노산 서열로 이루어진 것이지만, 이에 한정하지 않는다. 본 발명에 따

은 SLC7A2 단백질의 범위는 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는 단백질 및 상기 단백질의 기능적 동등물을 포함한다. "기능적 동등물"이란 아미노산의 부가, 치환 또는 결실의 결과, 상기 서열번호 1의 아미노산 서열과 적어도 70% 이상, 바람직하게는 80% 이상, 더욱 바람직하게는 90% 이상, 더 더욱 바람직하게는 95% 이상의 서열 상동성을 갖는 것으로, 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는 단백질과 실질적으로 동질의 생리활성을 나타내는 단백질을 말한다. "실질적으로 동질의 생리활성"이란 결핵의 예방, 개선 또는 치료 활성을 의미한다.

[0014] 상기 SLC7A2 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터는 재조합 바이러스 벡터, 플라스미드 벡터, 코스미드 벡터 또는 박테리오파아지 벡터일 수 있으며, 바람직하게는 재조합 바이러스 벡터인 것이지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0015] 상기 재조합 바이러스는 아데노 바이러스, 아데노 부속 바이러스(adeno-associated virus), 레트로 바이러스, 헤르페스 심플렉스 바이러스 및 렌티바이러스로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있으며, 바람직하게는 아데노 바이러스인 것이지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0016] 상기 SLC7A2 단백질 또는 상기 SLC7A2 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 결핵을 억제하는 효과가 있다.

[0017] 상기 유효성분 이외에 항결핵제를 더 포함할 수 있으며, 상기 항결핵제는 리팜피신(rifampicin), 아이소니아지드(isoniazid), 피라진아미드(pyrazinamide) 및 에탐부톨(ethambutol) 중에서 선택된 하나 이상인 것이 바람직하고, 더 바람직하게는 아이소니아지드(isoniazid)지만, 이에 한정하는 것은 아니다.

[0018] 상기 결핵은 안결핵, 피부결핵, 부신결핵, 신장결핵, 부고환 결핵, 림프선결핵, 후두결핵, 중이 결핵, 장결핵, 다약제내성 결핵, 폐결핵, 담결핵, 골결핵, 인후결핵, 임파선 결핵, 폐허증, 유방 결핵 및 척추 결핵으로 이루어진 군으로부터 어느 하나인 것이 바람직하지만 이에 한정하는 것은 아니다.

[0019] 본 발명에서 SLC7A2 단백질 과발현은 리포펙타민(lipofectamine)에 의한 것일 수 있지만 이에 한정하는 것은 아니다.

[0020] 본 발명의 약학 조성물은 상기 SLC7A2 단백질 또는 상기 SLC7A2 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드 이외에 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 더 포함할 수 있다. 또한, 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화 하여 사용될 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 추출물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(Calcium carbonate), 수크로스(Sucrose) 또는 락토오스(Lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데, 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(Propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(Witepsol), 마크로콜, 트윈(Tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

[0021] 본 발명에 따른 약학 조성물의 적합한 투여량은 제제화 방법, 투여 방식, 환자의 연령, 체중, 성, 병적 상태, 음식, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도 및 반응 감응성과 같은 요인들에 의해 다양하게 처방될 수 있다.

[0022] 본 발명의 조성물에 포함되는 유효성분의 농도는 치료 목적, 환자의 상태, 필요기간 등을 고려하여 결정할 수 있으며, 특정 범위의 농도로 한정되지 않는다.

[0023] 또한, 본 발명은 SLC7A2 단백질 또는 상기 SLC7A2 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터를 인간을 제외한 동물에게 투여하여 결핵을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

[0024] 이하, 실시예를 이용하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들에 의해 제한되지 않는다는 것은 당해 기술분야에서 통상

의 지식을 가진 자에게 있어 자명한 것이다.

[0025] 실시예 1. RNA-시퀀싱을 이용한 스크리닝

[0026] 병원성 결핵균 H37Rv(Rv) 및 비병원성 결핵균 H37Ra(Ra)를 마우스 골수 유래 대식세포에 감염 후 발현되는 유전자 750종에 대하여 RNA-시퀀싱을 통한 스크리닝을 실시하였다.

[0027] 그 결과, 병원성 결핵균 H37Rv(Rv) 대비 비병원성 결핵균 H37Ra(Ra)의 발현량의 차이가 큰 *slc7a2* 유전자를 선택하였다(도 1).

[0028] 실시예 2. 대식세포의 SLC7A2 단백질 과발현

[0029] 마우스 골수 유래 대식세포(bone marrow-derived macrophage)에서 SLC7A2 단백질 과발현을 위하여, 1.5 μ l의 리포펙타민을 이용하여 각 10 μ g의 SLC7A2 서열을 포함하는 pcDNA3.1 벡터와 공벡터(empty vector)를 세포 내 형질주입하였다. 48시간 이후, 세포 내 SLC7A2 단백질 발현정도를 웨스턴 블랏으로 확인하였다.

[0030] 그 결과 도 2에 개시한 바와 같이, 대식세포 내 SLC7A2 단백질의 발현량이 증가하였다는 것을 확인하였다.

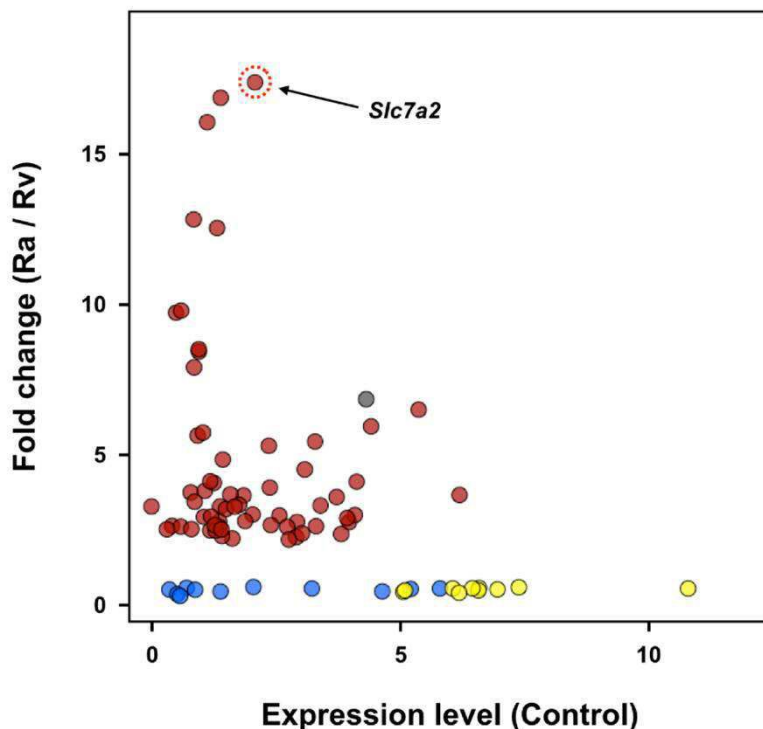
[0031] 실시예 3. SLC7A2 단백질 과발현이 결핵균 억제에 미치는 효과 확인

[0032] SLC7A2 단백질을 과발현시킨 마우스 골수 유래 대식세포에 결핵균 H37Rv를 MOI=1로 감염시킨 후, 세포내 결핵균 생존 비율을 확인하였다. 결핵균 감염 48시간 이후, 3차 증류수를 사용하여 세포에서 결핵균을 용출시키고, 7H10 배지에서 14일 동안 배양하여 세포내 결핵균 생존율을 확인하였다.

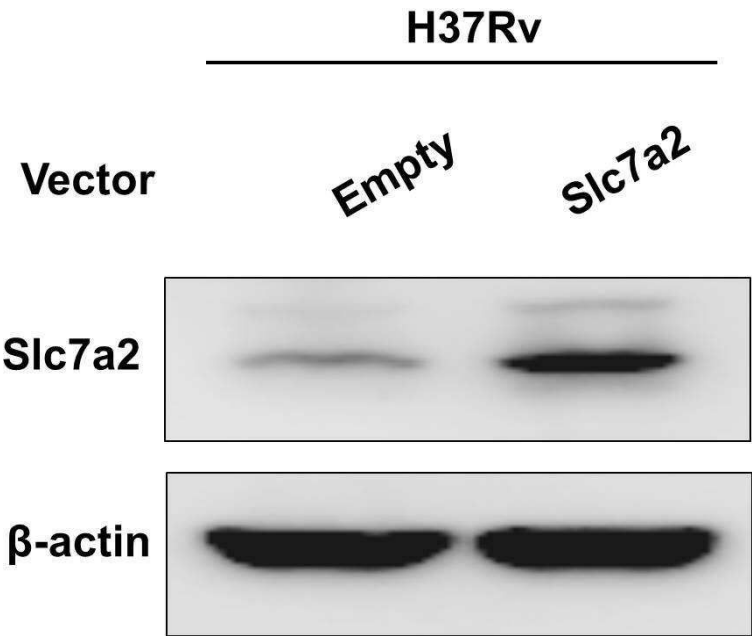
[0033] 그 결과, 도 3에 개시한 바와 같이, 결핵균 감염시, SLC7A2 단백질이 과발현된 마우스 골수 유래 대식세포에서의 결핵균 생존이 억제되었을 뿐만 아니라, 항결핵제인 아이소니아지드를 병용한 경우, SLC7A2 단백질의 과발현군 보다 통계적으로 유의미하게 결핵균이 더 감소한 것을 확인할 수 있었다.

도면

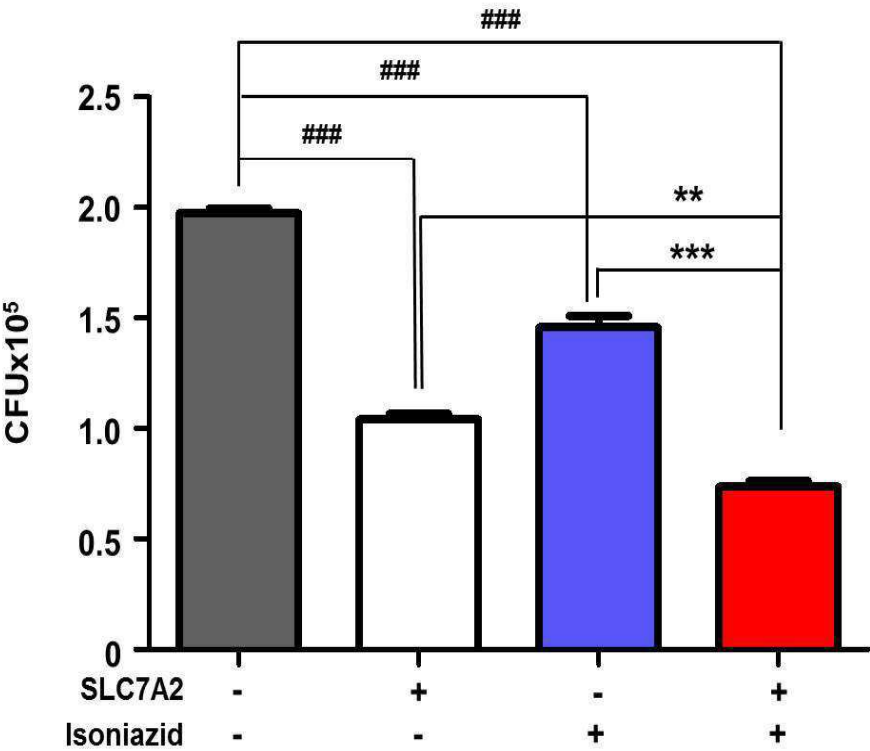
도면1



도면2



도면3



서열목록

- <110> The Industry & Academic Cooperation in Chungnam National University
- <120> Pharmaceutical composition for preventing or treating

tuberculosis disease comprising solute carrier family 7 member 2
as effective component

<130> PN19129

<160> 1

<170> KopatentIn 2.0

<210> 1

<211> 697

<212> PRT

<213> Human SLC7A2

<400> 1

Met Lys Ile Glu Thr Ser Gly Tyr Asn Ser Asp Lys Leu Ile Cys Arg

1 5 10 15

Gly Phe Ile Gly Thr Pro Ala Pro Pro Val Cys Asp Ser Lys Phe Leu

20 25 30

Leu Ser Pro Ser Ser Asp Val Arg Met Ile Pro Cys Arg Ala Ala Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Glu Asp Thr Lys Leu Cys Arg Cys Leu Ser Thr Met Asp Leu Ile

65 70 75 80

Ala Leu Gly Val Gly Ser Thr Leu Gly Ala Gly Val Tyr Val Leu Ala

85 90 95

Gly Glu Val Ala Lys Ala Asp Ser Gly Pro Ser Ile Val Val Ser Phe

100 105 110

Leu Ile Ala Ala Leu Ala Ser Val Met Ala Gly Leu Cys Tyr Ala Glu

115 120 125

Phe Gly Ala Arg Val Pro Lys Thr Gly Ser Ala Tyr Leu Tyr Thr Tyr

130 135 140

Val Thr Val Gly Glu Leu Trp Ala Phe Ile Thr Gly Trp Asn Leu Ile

145 150 155 160

Leu Ser Tyr Val Ile Gly Thr Ser Ser Val Ala Arg Ala Trp Ser Gly

165 170 175

Thr Phe Asp Glu Leu Leu Ser Lys Gln Ile Gly Gln Phe Leu Arg Thr
180 185 190

Tyr Phe Arg Met Asn Tyr Thr Gly Leu Ala Glu Tyr Pro Asp Phe Phe
195 200 205

Ala Val Cys Leu Ile Leu Leu Leu Ala Gly Leu Leu Ser Phe Gly Val
210 215 220

Lys Glu Ser Ala Trp Val Asn Lys Val Phe Thr Ala Val Asn Ile Leu
225 230 235 240

Val Leu Leu Phe Val Met Val Ala Gly Phe Val Lys Gly Asn Val Ala
245 250 255

Asn Trp Lys Ile Ser Glu Glu Phe Leu Lys Asn Ile Ser Ala Ser Ala
260 265 270

Arg Glu Pro Pro Ser Glu Asn Gly Thr Ser Ile Tyr Gly Ala Gly Gly
275 280 285

Phe Met Pro Tyr Gly Phe Thr Gly Thr Leu Ala Gly Ala Ala Thr Cys
290 295 300

Phe Tyr Ala Phe Val Gly Phe Asp Cys Ile Ala Thr Thr Gly Glu Glu
305 310 315 320

Val Arg Asn Pro Gln Lys Ala Ile Pro Ile Gly Ile Val Thr Ser Leu
325 330 335

Leu Val Cys Phe Met Ala Tyr Phe Gly Val Ser Ala Ala Leu Thr Leu
340 345 350

Met Met Pro Tyr Tyr Leu Leu Asp Glu Lys Ser Pro Leu Pro Val Ala
355 360 365

Phe Glu Tyr Val Gly Trp Gly Pro Ala Lys Tyr Val Val Ala Ala Gly
370 375 380

Ser Leu Cys Ala Leu Ser Thr Ser Leu Leu Gly Ser Met Phe Pro Leu
385 390 395 400

Pro Arg Ile Leu Phe Ala Met Ala Arg Asp Gly Leu Leu Phe Arg Phe
405 410 415

Leu Ala Arg Val Ser Lys Arg Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr Leu Thr
420 425 430

Ala Gly Val Ile Ser Ala Leu Met Ala Phe Leu Phe Asp Leu Lys Ala
435 440 445

Leu Val Asp Met Met Ser Ile Gly Thr Leu Met Ala Tyr Ser Leu Val
450 455 460

Ala Ala Cys Val Leu Ile Leu Arg Tyr Gln Pro Gly Leu Ser Tyr Asp
465 470 475 480

Gln Pro Lys Cys Ser Pro Glu Lys Asp Gly Leu Gly Ser Ser Pro Arg
485 490 495

Val Thr Ser Lys Ser Glu Ser Gln Val Thr Met Leu Gln Arg Gln Gly
500 505 510

Phe Ser Met Arg Thr Leu Phe Cys Pro Ser Leu Leu Pro Thr Gln Gln
515 520 525

Ser Ala Ser Leu Val Ser Phe Leu Val Gly Phe Leu Ala Phe Leu Val
530 535 540

Leu Gly Leu Ser Val Leu Thr Thr Tyr Gly Val His Ala Ile Thr Arg
545 550 555 560

Leu Glu Ala Trp Ser Leu Ala Leu Leu Ala Leu Phe Leu Val Leu Phe
565 570 575

Val Ala Ile Val Leu Thr Ile Trp Arg Gln Pro Gln Asn Gln Gln Lys
580 585 590

Val Ala Phe Met Val Pro Phe Leu Pro Phe Leu Pro Ala Phe Ser Ile
595 600 605

Leu Val Asn Ile Tyr Leu Met Val Gln Leu Ser Ala Asp Thr Trp Val
610 615 620

Arg Phe Ser Ile Trp Met Ala Ile Gly Phe Leu Ile Tyr Phe Ser Tyr
625 630 635 640

Gly Ile Arg His Ser Leu Glu Gly His Leu Arg Asp Glu Asn Asn Glu
645 650 655

Glu Asp Ala Tyr Pro Asp Asn Val His Ala Ala Ala Glu Glu Lys Ser
660 665 670

Ala Ile Gln Ala Asn Asp His His Pro Arg Asn Leu Ser Ser Pro Phe

675	680	685
Ile Phe His Glu Lys Thr Ser Glu Phe		
690	695	