



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년12월07일

(11) 등록번호 10-1574630

(24) 등록일자 2015년11월30일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 19/00 (2006.01) *A61K 38/00* (2006.01)
C07K 14/005 (2006.01) *C07K 14/435* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2009-7001545
- (22) 출원일자(국제) 2007년07월19일
 심사청구일자 2012년07월19일
- (85) 번역문제출일자 2009년01월23일
- (65) 공개번호 10-2009-0033878
- (43) 공개일자 2009년04월06일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2007/003404
- (87) 국제공개번호 WO 2008/015580
 국제공개일자 2008년02월07일
- (30) 우선권주장
 60/832,584 2006년07월24일 미국(US)

- (73) 특허권자
 (주)엠브로시아
 경기도 성남시 분당구 성남대로171번길 17, 씨티
 밸리 1동 801호 (금곡동)
- (72) 발명자
 이상규
 서울 서초구 잠원로 213-10, 2동 503호 (잠원동,
 한강아파트)
 황기철
 서울 노원구 중계로 184, 107동 1403호 (중계동,
 라이프청구신동아아파트)
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 권혁수, 오세준, 송윤호

- (56) 선행기술조사문헌
 KR1020050052127 A
 J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 91(3):
 131-138(2004. 7.)
 Br. J. Cancer 90(1): 230-235(2004. 1. 12.)*
 Arch. Biochem. Biophys. 411(2): 174-182(2003.
 3. 15.)*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 11 항

심사관 : 조경주

(54) 발명의 명칭 허혈성 질환의 완화 및 치료를 위한 약학 조성물 및 그를 전달하기 위한 방법

(57) 요약

본 발명은 허혈에 의해 야기되는 질환 및 질병을 치료하기 위한 약학 조성물에 관한 것이다. 상기 약학 조성물은 포스포리파제(PL) 폴리펩티드 및 단백질 형질도입 영역(PTD)의 결합체를 함유한다. PLC-δ는 세포질내 칼슘 수준의 조절에 주요한 역할을 한다. 심근 허혈시에, 세포질내 칼슘 축적은 병원성 변화를 매개한다. 본 발명에 따르면, 심장 및 뇌와 같은 조직에서 저산소증을 야기하는 허혈성 질환 또는 질병이 PTD-PL 결합체의 투여에 의해 예방되거나 완화될 수 있다.

(72) 발명자

이승규

경기도 용인시 기흥구 보정로 30, 동아솔레시아
파트 113동 1102호 (보정동)

장양수

서울특별시 서초구 방배중앙로 207-10, 방배 대림
아크로리버 752동 36호 (방배동)

명세서

청구범위

청구항 1

서열번호: 1의 아미노산 서열들로 이루어진 단백질 형질도입 영역(protein transduction domain; PTD) 및 서열번호: 11의 아미노산 서열들로 이루어진 포스포리파제 C 폴리펩티드(phospholipase C polypeptide)를 포함하는 융합 폴리펩티드.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 PTD 및 포스포리파제 C 폴리펩티드가 직접 공유 결합, 펩티드 결합 또는 링커에 의해 서로 결합된 융합 폴리펩티드.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

상기 링커가 1 내지 5개의 아미노산으로 이루어진 비-절단 링커인 융합 폴리펩티드.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

상기 링커가 Gly-Gly-Gly를 포함하는 융합 폴리펩티드.

청구항 9

제 6 항에 있어서,

상기 링커가 절단 링커인 융합 폴리펩티드.

청구항 10

제 1 항의 융합 폴리펩티드를 유효성분으로 포함하는, 허혈성 질환 치료용 또는 예방용 약학 조성물.

청구항 11

제 10 항에 있어서,

상기 약학 조성물이 하나 이상의 항혈소판 약물, 항응고 약물 또는 항혈전 약물을 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 12

삭제

청구항 13

서열번호: 1의 아미노산 서열들로 이루어진 단백질 형질도입 영역(PTD) 및 서열번호: 11의 아미노산 서열들로 이루어진 포스포리파제 C 폴리펩티드를 포함하는 융합 폴리펩티드를 유효성분으로 포함하는, 저산소증, 허혈성 질환, 및 심근 경색 중 적어도 하나를 치료하거나 허혈을 예방하기 위한 약학 조성물.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

서열번호: 1의 아미노산 서열들로 이루어진 단백질 형질도입 영역(PTD), 및 서열번호: 11의 아미노산 서열들로 이루어진 포스포리파제 C 폴리펩티드의 칼슘-결합 영역(C2)을 포함하는 융합 폴리펩티드.

청구항 60

제 59 항에 있어서,

상기 칼슘-결합 영역이 서열번호: 25 내지 36의 아미노산 서열 중 어느 하나를 포함하는 융합 폴리펩티드.

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

제 9 항에 있어서,

상기 링커가 서열번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 융합 폴리펩티드.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 포스포리파제 폴리펩티드와 같은 중요한 분자 및 단백질 형질도입 영역(protein transduction domain, PTD)의 결합체를 함유하는, 허혈의 치료를 위한 신규 약학 조성물, 및 그를 전달하기 위한 방법에 관한

[0001]

것이다.

배경 기술

- [0002] 신체는 혈액을 펌핑하는 심장에 결정적으로 의존한다. 건강한 심장은 산소 및 영양분의 전달 및 유해한 대사 산물의 제거를 위해 신체 전체에 혈액을 펌핑한다. 허혈은 심근 대사 및 심장 및 세포 손상에서 급속한 변화를 야기한다. 손상의 정도는 허혈의 중증도 및 적절한 치료의 적시성에 따라 달라진다. 지속되는 허혈은 수시간 내에 전체 조직 괴사를 야기할 수 있다.
- [0003] 재관류는, 일반적으로 유리한 것으로 간주되지만, 여러 메카니즘에 의해 조직 손상을 야기한다. 임상적으로, 개심술, 심장 이식, 및 심장 질환의 역전에서, 허혈-재관류에 의한 손상에 대한 심근의 보호가 최대의 임상적 관심을 끄는 문제이다. 재관류에 의한 산소화(재산소화)의 회복후에 저산소성 손상의 악화는 다른 유형의 장기 이식에서 및 간, 장, 뇌, 신장 및 기타 허혈성 증후군에서 세포 손상의 중요한 메카니즘이다.
- [0004] 허혈 및 자극성 허혈성 질환은 활성 산소종의 증가 및 칼슘 이온(Ca^{2+})의 과부하를 야기한다[Bolli, R., *et al.*, *Physiol. Rev.*, **79**:609-634, 1999]. 세포질내 칼슘 축적은 심근 허혈시에 일어나는 병리학적 변화의 매개인자로서 제안되었다[Moraru, I.I., *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta*, **1268**:1-8, 1995]. 세포내 칼슘의 증가는 미토콘드리아 투과 전이 기공(mPTP)의 개방을 야기한다. 세포내 칼슘의 증가는 또한 또 다른 mPTP의 개방을 증대시키며, 또한 많은 세포질내 단백질, 예를 들면, 포스포리파제, 단백질 키나제, 프로테아제 및 엔도뉴클레아제를 활성화시킨다[Bolli, R., *et al.*, *Physiol. Rev.*, **79**:609-634, 1999]. mPTP 억제제인 사이클로스포린 A 및 상글리페린 A를 사용한 치료를 허혈후 재관류에서 수행하는 경우, 세포질 기능의 회복 및 세포의 생존율이 각각 약 20% 및 62% 증가하는 것으로 보고되었다[Javadov, S.A. *et al.*, *J. Physiol.*, **549**:513-524, 2003].
- [0005] 포스포리파제 C(PLC)와 같은 포스포리파제는 칼슘 항상성의 조절에 중요한 역할을 한다. 지금까지, 11개의 포유동물 PLC 동위효소가 확인되었다. 이들은 다음 4가지 유형으로 분류될 수 있다: PLC- β , PLC- γ , PLC- δ 및 PLC- ϵ . PLC δ 1 및 γ 1이 정상적인 심장 세포에서 우세한 형태들이다[Hansen, C.A., *et al.*, *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **27**:471-484, 1995; and Schnabel, P., *et al.*, *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **28**:2419-2427, 1996].
- [0006] 모든 PLC 동위효소들은 Ca^{2+} 활성화에 민감한 C2 영역을 함유한다[Hwang, K.C., *et al.*, *J. Steroid Biochem.*, **91**:131-138, 2004]. PLC 아이소폼(isoform)중에서, PLC- δ 1이 세포내 Ca^{2+} 에 의한 활성화에 가장 민감하다[Hwang, K.C., *et al.*, *J. Steroid Biochem.*, **91**:131-138, 2004].
- [0007] PLC는 막 인지질인 포스파티딜이노시톨 4,5-비스포스페이트(PIP2)를 가수분해시켜 다이아실글리세롤(DAG) 및 이노시톨 1,4,5-트라이포스페이트(IP3)를 생성한다[Hwang, K.C., *et al.*, *J. Steroid Biochem.*, **91**:131-138, 2004]. DAG 및 IP3은 단백질 키나제 C(PKC)의 활성화 및 세포내 저장소로부터 세포질로의 칼슘 이온의 방출을 자극한다[Hwang, K.C., *et al.*, *J. Steroid Biochem.*, **91**:131-138, 2004]. PLC의 활성화 메카니즘은, G-단백질-커플링된 수용체, 수용체 티로신 키나제 및 ras 경로에 의해 각각 활성화되는 PLC- β 를 통해 잘 공지되어 있다[Rhee, S.G., *et al.*, *Annu. Rev. Biochem.*, **70**:281-312, 2001].
- [0008] 최근의 연구를 근거로, 과량의 칼슘이 세포질에 존재하는 경우, 간 세포의 미토콘드리아 막에 존재하는 PLC- δ 1은 칼슘의 유입을 억제하는 작용을 하는 것으로 보고되었다[Hwang, K.C., *et al.*, *J. Steroid Biochem.*, **91**:131-138, 2004]. 또한, PLC- δ 1은 다른 동위효소들보다 7배 이상 많은 양으로 정상 심근 세포에 존재하며, 허혈 상태에서 PLC- δ 1의 양은 시험관내 및 생체내 모두에서 감소되는 것으로 밝혀졌다[Hwang, K.C., *et al.*, *J. Steroid Biochem.*, **91**:131-138, 2004]. 칼페인 억제제 칼파스타틴 및 카스파제 억제제 zVAD-fmk로 치료할 때, PLC- δ 1의 분해가 억제되었다[Hwang, K.C., *et al.*, *J. Steroid Biochem.*, **91**:131-138, 2004]. 또한, PLC- δ 1이 심근세포에서 과발현되는 경우, 허혈성 질환에 의해 유도된 세포내 Ca^{2+} 과부하가 현저하게 감소되었다[Hwang, K.C., *et al.*, *J. Steroid Biochem.*, **91**:131-138, 2004].
- [0009] 이러한 결과는 PLC- δ 1이 정상 심장에서의 세포질내 칼슘 항상성 및 심근경색후 칼슘 균형에 대한 그의 영향에서 중요한 역할을 함을 입증한다. 명백하게, PLC- δ 1을 살아있는 세포의 세포질 및 핵내로 형질도입하여, 유해한 부작용 없이 허혈 또는 허혈성 질환을 치료 또는 예방하는 효과적인 방법이 필요하다.

- [0010] 단백질 형질도입 영역(PTD)은 생물학적으로 활성인 분자의 전달을 위해 사용되어 왔다[Viehl C.T., *et al.*, *Ann. Surg. Oncol.*, **12**:517-525, 2005; Noguchi H., *et al.*, *Nat. Med.*, **10**:305-309, 2004; and Fu A.L., *et al.*, *Neurosci. Lett.*, **368**:258-262, 2004]. PTD는 생리학적으로 활성인 분자를 세포내로 침투시키는데 사용되어 온 저분자량 펩티드이다. 그러나, 지금까지 생체내에서 포스포리파제 C를 전달시키는 방법으로 PTD를 사용하기 위한 시도가 시행된 적은 없었다.
- [0011] **발명의 요약**
- [0012] 본 발명의 한 목적은 단백질 형질도입 영역(PTD)을 사용하여 생체내에서 폴리펩티드를 전달함으로써 허혈성 질환 및 질병을 효과적으로 치료하는 것이다.
- [0013] 상기 목적을 달성하기 위해, 본 발명은 PTD 및 포스포리파제(PL) 폴리펩티드(PTD-PL)의 결합체를 제공한다. 상기 결합체는 PTD-암호화 유전자를 포스포리파제 유전자와 융합시키고, 당해 분야에 숙련된 자에게 공지된 표준 클로닝 기술 및 통상적인 방법을 이용하여 시험관내 또는 생체내에서 융합 단백질을 발현시키고 분리함으로써 제조할 수 있다. 본 발명에 따른 PTD-PL 결합체는 세포로 전달되기 위해, PTD의 세포내 투과 및 전달 효과로 인해 막을 용이하게 통과한다.
- [0014] 본 발명의 한 태양은 허혈 또는 재관류에 의해 야기되는 세포내 칼슘 과부하를 치료, 감소 또는 예방하기 위한 PTD-PL 결합체의 용도이다.
- [0015] 또 다른 태양은 세포에서 유리 칼슘 이온의 농도를 감소시키기 위한 PTD-PL 결합체의 용도이다.
- [0016] 본 발명은 또한 저산소증 또는 허혈에 의해 야기되는 심장 손상(예를 들면, 심부전 및 심근경색)을 경감, 치료, 예방 또는 제거하기 위해 PTD-PL 결합체를 이용하는 방법을 포함한다.
- [0017] 본 발명은 또한 심혈관 질환, 심근 저산소증 또는 허혈성 손상을 예방하고/하거나 치료하기 위해 PTD-PL 결합체를 이용하는 방법을 포함한다.
- [0018] 본 발명은 또한 심부전시 뇌졸중을 예방하기 위해 PTD-PL 결합체를 이용하는 방법을 포함한다.
- [0019] 또 다른 태양은 저체온증을 앓고 있는 대상에서 허혈-재관류 손상을 예방하거나 경감시키기 위한 PTD-PL 결합체의 용도이다.
- [0020] 또 다른 태양은 장기 또는 조직 이식시에 장기 또는 조직 손상을 예방하기 위한 PTD-PL 결합체의 용도이다. 바람직한 태양은 심장 이식을 위한 PTD-PL- δ 의 용도이다.
- [0021] 본 발명의 또 다른 태양은 하나 이상의 치료 화합물 또는 구조물과 함께 PTD-PL 결합체의 용도이다.
- [0022] 상기 태양들 모두에 있어서, PTD와, PL의 하나 이상의 단편, 유도체 또는 유사체와의 융합도 또한 고려된다.
- [0023] 본 발명은 국소 투여 경로에 의한 PTD-PL 결합체의 투여를 가능케 하여 전신 부작용을 최소화하거나 배제할 수 있다.

발명의 상세한 설명

- [0029] 칼슘 및 유리 라디칼은 급성 외상, 예를 들면, 허혈 및 척수 손상에서 심장 및 신경 손상을 유도하기 위해 함께 작용한다. 본 발명은 세포, 예를 들면, 심근 세포에서 허혈 또는 재관류-유도된 허혈을 PTD-PL 결합체를 사용하여 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다.
- [0030] 본 발명의 한 태양은 칼슘 과부하를 치료, 감소 또는 예방하여 심장, 심혈관 또는 신경 세포 사멸(예를 들면, 근세포, 뉴런)을 감소시키거나 억제하기 위한 PTD-PL 결합체의 용도이다. 칼슘 과부하는, 예를 들면, 저산소증, 허혈, 재관류, 심혈관(심장) 질환 또는 손상, 예를 들면, 심근경색, 또는 신경학적(뇌) 질환 또는 손상, 예를 들면, 허혈성 또는 출혈성 뇌졸중에 의해 야기될 수 있다. 칼슘 과부하는 뇌, 척수, 심장, 이식된 장기 또는 이식된 사지를 포함하여(이로 한정되지는 않는다) 다양한 신체 부위 또는 장기에서 일어날 수 있으며, 이들 신체 부위중 하나로 국한될 수 있다. 바람직한 태양은 칼슘 과부하를 치료하거나 감소시키거나 예방하기 위한 PTD-PL- δ 결합체의 용도이다.

- [0031] 또 다른 태양은 세포에 효과량의 PTD-PL을 투여함으로써 세포에서 유리 칼슘 이온의 농도를 감소시키기 위한 PTD-PL 결합체의 용도이다.
- [0032] 본 발명은 또한 대상에서, 저산소증 또는 허혈에 의해 야기된 바와 같이, 심근 산화적 스트레스를 치료, 예방 또는 최소화하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 산화적 스트레스의 표적인 심근 세포가 세포 사멸로부터 보호되도록 심근 산화적 스트레스를 조절하는 PTD-PL 치료 효과량을 그를 필요로 하는 대상에게 투여함으로써 수행된다. 세포 사멸은, 예를 들면, 괴사 또는 아포토시스(apoptosis)에 기인할 수 있다.
- [0033] 본 발명의 또 다른 태양은 심혈관 또는 신경 세포 사멸을 감소 또는 억제하기 위한 PTD-PL- δ 결합체의 용도이다. 심혈관 세포는, 예를 들면, 심장 근육세포, 심실 근육세포, 심방 근육세포, 심장 줄기 세포, 내피 세포, 혈관 평활근 세포, 심장박동기 세포, 근섬유아세포 또는 섬유아세포일 수 있다. 신경 세포는, 예를 들면, 뉴런일 수 있다.
- [0034] 본 발명은 또한 저산소증 또는 허혈-관련 손상이 치료, 예방, 감소 또는 제거되도록 PTD-PL을 그를 필요로 하는 대상에게 투여하는, 대상에서 저산소증 또는 허혈에 의해 야기되는 심장 또는 신경 손상을 치료, 예방, 감소 또는 제거하는 방법을 포함한다.
- [0035] 본 발명의 방법 및 조성물에 의해 치료, 예방, 감소 또는 제거될 수 있는 심장 손상으로는 저산소증 및/또는 허혈에 의해 야기되거나 유발된 모든 심장 손상이 포함된다. 상기 손상으로는 심장 허혈후 재관류, 울혈성 심부전, 심근경색, 약물(예를 들면, 독소루비신)과 같은 화합물에 의해 야기되는 심장독성, 감염(예를 들면, 매독, 만성 *트리파노소마 크루지(Trypanosoma cruzi)* 감염)으로 인한 심장 손상, 돌발성 심장 아밀로이드증, 심장 수술, 심장 이식, 및 외상성 심장 손상(예를 들면, 관통성 또는 둔기 손상, 또는 대동맥 판막 파열)이 포함되나, 이로 한정되지는 않는다. 연결된 혈관 및/또는 조직, 예를 들면, 심낭을 포함하여, 심장 전체 또는 일부가 손상될 수 있다. 본 발명 화합물의 투여는 임상적으로 필요하거나 바람직한 경우, 예를 들면, 허혈후 재관류 이전에, 허혈후 재관류 개시때에, 또는 허혈후 재관류시에 수행될 수 있다.
- [0036] 본 발명의 방법 및 조성물에 의해 치료, 예방, 감소 또는 제거될 수 있는 신경 손상으로는 저산소증 및/또는 허혈에 의해 야기되거나 유발된 모든 신경 손상이 포함된다. 상기 손상으로는 허혈-재관류 손상, 약물과 같은 화합물에 의해 야기되는 신경독성, 및 기생충 감염으로 인한 신경 손상이 포함되나, 이로 한정되지는 않는다.
- [0037] 본 발명은 또한 심혈관 질환, 심근 저산소증 또는 허혈성 손상을 예방하고/하거나 치료하기 위해 PTD-PL 결합체를 사용하는 방법을 포함한다.
- [0038] 본 발명은 또한 장기 또는 조직 제거전에 또는 그와 동시에 기증자에게 PTD-PL을 투여하여, 상기 장기 또는 조직의 재관류에 의해 야기되는 손상을 감소시키거나 예방함으로써, 장기 또는 조직 이식시 상기 장기 또는 조직 손상을 예방하는 방법을 포함한다. 특히, 본 발명은 저체온증을 앓고 있는 대상을 단백질 형질도입 영역(PTD) 및 포스포리파제 폴리펩티드를 함유하는 융합 폴리펩티드 치료 효과량으로 미리 치료하는, 저체온증을 앓고 있는 대상에서 허혈성-재관류 손상을 예방하는 방법을 포함한다.
- [0039] 바람직한 태양에서, 이식될 장기 또는 조직은 심장 또는 심장 조직이다. PTD-PL은 또한 기증자로부터 장기 또는 조직의 수술적 제거 후에 장기 또는 조직과 접촉될 수 있다. 일부 태양에서, PTD-PL은 공지되어 있는 장기 또는 조직 보존액, 예를 들면, 위스콘신 대학 용액 또는 셀시오(Celsior) 용액(예를 들면, 문헌 [Thabut *et al.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **164**:1204-1208, 2001; 및 Faenza *et al.*, *Transplantation*, **72**:1274-1277, 2001] 참조) 이외에 첨가된다.
- [0040] 본 발명은 또한 심부전을 앓고 있는 대상(예를 들면, 인간)을 PTD-PL 및 약학적으로 허용되는 담체로 치료함으로써, 상기 대상에서 뇌졸중 또는 뇌졸중의 개시를 예방하는 방법을 포함한다. PTD-PL은 환자에서 뇌졸중의 가능성을 증가시킬 수 있는 수술 절차에 앞서 또는 그와 동시에 투여될 수 있다. 한 태양에서, 상기 절차는 풍선 혈관성형술이다. 다른 절차로는 관상 동맥 우회술 및 판막 교체술이 포함된다. PTD-PL은 혈전형성 방지제(예를 들면, 쿠마딘)에 앞서, 또는 그와 동시에 또는 그 후에 투여될 수 있다.
- [0041] 본 발명은 PTD-PL을 단독으로 또는 하나 이상의 부가적인 치료 화합물과 함께 투여함으로써 대상에서 심부전을 치료하는 방법을 포함한다. 일부 태양에서, 상기 부가적인 치료 화합물로는 항혈소판 약물, 항응고 약물 및 항혈전 약물, 또는 이의 혼합물이 포함되나, 이로 한정되지는 않는다.
- [0042] 본 발명은 또한 저체온증을 앓고 있는 대상을 PTD-PL 및 약학적으로 허용되는 담체로 치료함으로써, 저체온증을 앓고 있는 대상(예를 들면, 인간)에서 재관류 손상을 예방하는 방법을 포함한다. 상기 대상은 당해 분야에 일

반적으로 알려져 있는 바와 같이 저체온증을 앓고 있는 대상을 치료하기 위한 표준 재가온 절차에 앞서 또는 그와 동시에 PTD-PL로 치료될 수 있다.

[0043] 단백질 형질도입 영역(PTD)

[0044] PTD는 전신 또는 국소 투여에 의해 생체내 및 시험관내에서 세포내로의 문제의 단백질, 펩티드 및 중요한 화학적 화합물의 전달 또는 흡수를 효과적으로 가능케 한다. 투여 경로로는 특히 근육내, 복강내, 정맥내, 경구, 코, 피하, 피내, 점막 및 흡입 경로가 포함된다. 따라서, PTD가 단백질, 펩티드 및/또는 화합물과의 결합체로 제공되는 경우, PTD는 단백질, 펩티드 및/또는 화합물을 국소 부위, 예를 들면, 피부, 안구 또는 기도로 전달할 수 있다.

[0045] 본 발명에서 PTD로 사용하기 위해, 본 발명자들은 고체 합성 방법을 이용하여 여러 펩티드를 구성하였지만, 목적하는 전달 부위 및 사용되는 링커의 종류에 따라 다른 종류의 PTD를 사용할 수 있음을 주지해야 한다. PTD는 3 내지 30개의 아미노산, 바람직하게는 5 내지 15개의 아미노산으로 이루어지며, 그 중 10 내지 30% 이상은 바람직하게는 아르기닌 잔기이다. 그러나, 어떤 아르기닌 잔기도 갖지 않은 PTD도 또한 포함된다.

[0046] 한 태양은 인간(및 마우스) 전사 인자 HPH-1로부터의 PTD인 Hph-1-PTD(YARVRRRGPRR)(서열번호: 1)의 사용을 포함한다. 또 다른 태양은 Sim-2의 PTD(AKAARQAAR)(서열번호: 2)의 사용을 포함한다.

[0047] 다른 태양에는 HIV-1 바이러스 단백질 Tat의 PTD(YGRKKRRQRRR)(서열번호: 3), *드로소필라(Drosophila)*의 안테나페디아(Antennapedia) 단백질(Antp)(RQIKIWFQNRRMKWKK)(서열번호: 4), HSV-1 구조 단백질 Vp22(DAATATRGRSAASRPTEPRAPARSASRRRRPVE)(서열번호: 5), R7을 신호전달하는 G 단백질의 조절인자(RRRRRRRR)(서열번호: 6), MTS(막 투과 서열)(AAVALLPAVLLALLAPAAADQNQLMP)(서열번호: 7), 및 짧은 양친매성 펩티드 운반체 Pep-1(KETWWETWWTEWSQPKKKRKV)(서열번호: 8) 및 Pep-2(KETWFETWFTEWSQPKKKRKV)(서열번호: 9)가 포함되나, 이로 한정되지는 않는다.

[0048] 포스포리파제(PL)

[0049] 상기 목적을 달성하기 위해, 본 발명은 PTD 및 폴리펩티드, 예를 들면, 효소 포스포리파제, 보다 특히는 포스포리파제 C(PLC)의 결합체를 제공한다. PLC 효소의 4가지 주요 유형이 존재한다: PLC-β(베타), PLC-γ(감마), PLC-δ(델타), PLC-ε(에타) 및 PLC-ζ(제타). 각각의 PLC 유형은 또한 여러 아형, 예를 들면, β1, β3, β4, δ1, δ3로 이루어진다.

[0050] 한 태양은 PTD와 포스포리파제 C-델타1(PLC-δ1)의 결합체이다. PLC-δ1은 저산소성 심근세포에서 과발현될 때, 허혈성 상태에 의해 유도된 세포내 Ca²⁺ 과부하를 배제시킨다.

[0051] PLC- δ 1의 뉴클레오티드 서열(서열번호: 10)은 다음과 같다:

```

                                atggactcgg gccgggactt
cctgacctg cacggcctac aggatgatga ggaictacag gcgctgctga agggcagcca gctcctgaag
ftgaagtcca gctcatggag gagagagcgc ttctacaagt tgcaggagga ctgcaagacc atctggcagg
agtcccgcaa ggtcatcggg accccggagt cccagctgt ctccatcgag gacattcagg aggtgcgaat
ggggcaccgc acggagggtc tggagaagtt cggccgtgat gtgcccagg accgctctt ctccattgtc tcaaggacc
agcgaatac actagacctc atgcccctat cgccagctga tgcaggcac tgggtgctgg ggtgcacaa
gatcatccc cactcagget ccatggacca gcgtcagaag ctacagcact ggattcactc ctgcttgcga aaagctgaca
aaaacaagga caacaagatg agcttcaagg agctgcagaa ctctctgaag gagtcaaca tccaggtgga
cgacagctat gcccggaaaga tctcaggga gtgtgaccac tcccagacag actccctgga ggacgaggag
attgaggcct tctacaagat gctgaccag cgggtggaga tgcaccgcac ctctgcccag gccggggct
caggggagac tctgtgggtg gatcagttag tgacgttct gcagcaccag cagcgggagg aggcggcagg
gcctgcgctg gccctctccc taattgagcg ctacgagccc agcgagactg ccaagcgcga gcggcagatg
accaaggagc gcttctcat gtactactg tggctgacg gcagcgcctt cagcctggca caccgccgtg tctaccagga
catgggccac ccaattagcc actacctggt gtctctca cacaacacct acctgtctga ggaccagcta gccggccca
gcagcactga agcctatcac cgggactgt gcaaaggctg ccgatgctg gagcttgact gctgggacgg
gcccacagg gaaccaata tctaccagc ctacttct acttcaaga tctcttctg cgatgtgctc agggccatcc
ggactatgc cttcaaggc tcccctacc ctgtatct atccctggag aacctgca cactggagca gcagcgcgtg
atggcggggc acctgatgc catctgggc ccatgtgtg tgaaccgacc actggatggg gtcaccaaca
gcctgcccct cctgagcaa ctgaaggga agatctgtg gaaggggag aagctcgggg gctctctcc
ccctggaggg gaggtggccc ctgaggccac tgtgtgtca gacgaagac agctgctga gatggaggat
gagcagatga ggagccgtg gcagcacaag ccaaggagg acaagctcag gctagcacag gagctctctg
acatggtcat ttactgcaag agtgtccact ttggggctt ctccagctt gcaccacctg gacaggcctt ctacgagatg
gcctctct ctgagaaccg tgccttca ctgtccaag aatcagaaa cggcttctc cggcacaacg tggggcaact
gagcagaatc taccggctg gatggagaac agactctcc aactacgccc ccgtggagat gtggaatggg
ggctgccaga tctgtggcct gaattccag acacctgggc cagagatgga cgtgtaccag ggcgcttcc
aggacaagg gccctgtggg tacgtgctga agcccgcct cctgcgagac cccaacggca ctttaacc
ccgcgcccct gctcaggggc cctgtggggc acggaagcgg ctcaacatca gggctattc ggggcagcag
ctgccaaaag tcaacaagaa taagaattca attgtggacc ccaagtgac agtggagatc catggcgtga
ggcgggactg ggccagccc cagactgctg tcatcccaa caatggttc aacctggtt gggacagga gtttgcgtt
gaggtatgtg tgcctgacct tgcctcacc cgtcttgg tggaaatta tgatgctcc tcaagaatg actcattgg
ccagagtacc atcccctga acagcctca gcaaggatac cgcctgtcc acctcatgtc taagaacggg gaccagcatc
catcagccac cctcttggg aagatctccc tccaggacta g.

```

[0052]

[0053]

PLC- δ 1의 아미노산 서열(서열번호: 11)은 다음과 같다:

```

MDSGRDFLTLHGLQDDEDLQALLKGSQLLKVKSSWRERFYKLQEDCKTIWQE
SRKVMRTPESQLFSIEDIQEVRMGHRTEGLEKFARDVPEDRCFSIVFKDQRNTLDL
IAPSPADAQHWVLGLHKIIHHS GSMDQRQKLQHWIHSCLRKADKNKDNKMSFK
ELQNFLKELNIQVDDSYARKIFRECDHSQTD SLEDEEIEAFYKMLTQRVEIDRTFA
EAAGSGETLSVDQLVTFLQHQQREEAAGPALALSLIERYEPSETAKAQRQMTKD
GFLMYLLSADGSAFSLAHRVYQDMGQPLSHYL VSSSHNTYLLLEDQLAGPSSTE
AYRALCKGCRCLDLCWDGPNQEP IYHGYFTSKILFCDVLR AIRDYAFKASPY
PVILSLENHCTLEQQRVMARHLHAILGPM LNRPLDGV TNSLPSPEQLKGKILLK
GKLLGGLLPPGGEGPEATVVSDEDEAAEME DEAVRSRVQH KPKEDKLR LAQE
LSDMVIYCKSVHFGFSSPGTPGQAFYEMASFS ENRALRL LQESGNGFVRHNVG
HLSRIYPAGWRITDSSNYS PVEMWNGGCQIV ALNFQTPGEMDVYQGRFQDNGA
CGYVLPKPAFLRDPNGTFNPRALAQGPWWARKRLNIRVISGQQLPKVNKNKNSIV
DPKVTVIEHGVSRDVASRQTA VITNNGFNPWWDTEFAFEVVV PDLALIRFLVEDY
DASSKNDFIGQSTIPLNSLKQGYRHVHLSKNGDQHPSATL FVKISLQD.

```

[0054]

[0055]

또 다른 태양은 PTD와 포스포리파제 C 델타3(PLC- δ 3)과의 결합체이다. 인간 PLC- δ 3은 789개 아미노산의 길이를 갖는다.

[0056] PLC-δ3의 뉴클레오티드 서열(서열번호: 12)은 다음과 같다:

```

atgctgtgcg gccgctggag
gcgtttccgc cccccccgc aggagccccc ggtggccgccc caggctgcag cccaagtgc ggcgccggtc
gctctccctg ccccgccgac tcctccgat ggcggcacca agaggcccg gctcgggccc ctgaagaaga
tgggctgac ggggagcag gacgtgcgcg ccatgctgcg gggctcccg ctccgcaaga tccgctcgcg
cacgtggcac aaggagcggc tgtaccggct gcaggaggac ggcctgagcg tgtgttcca gcggcgcac
ccgctgogc catcgcagca catcttctc gtgcagcaca togaggoggt ccgagagggc caccagtcg
aggcctcgc ggccttggg ggtgccttcg cggcagcgc ctgcctcacc atgccttca agggccgocg
caagaacctg gacctggcgg cggccacggc tgggaagcg cagcctggg tgcgcggtct gaccaagctc
cgcgcgccc tggagccat gagccagcgc gagcggctag accactggat ccactcctat ctgaccggg
ctgactcaa ccaggacagc aagatgagct tcaaggagat caagagcctg ctgagaatgg tcaacttga
catgaacgac atgtacgct acctctctt caaggagtgt gacctcca acaacgaccg tctaggggg gctgagatcg
aggagtctt gcggcgctg ctgaagcggc cggagctgga ggagatctt catcagtact cggcgagga
ccgctgtg agtgccctg agctgtgga gttcctggag gaccaggcggc agggggcgc cacactggc
cgcgccagc agctatca gacctatgag ctcaacgaga cagccaagca gcatgagctg atgacctgg atgcttcat
gatgactcg ttgtgcccg agggggctgc cttggacaac acccacactg gtgtgttcca gacatgaac cagccctg

```

[0057]

```

cccactact catctcttc tccacaaca cctatctgac tgaactccag atcggggggc ccagcagcac cgaggcctat
gttagggcct ttgccaggg atgccgctgc gtaggctgg actgctgga gggccaggga ggggagcccg
tcatctatca tggcatacc ctcaactca agattctt cgggacgtg gtcaagccg tgcgagacca tgccttaccg
ctgtccctt acctgtcat cctatccctg gagaaccact cgggctgga gcagcaggct gccatggccc gccacctg
caccatctg ggggacatgc tggtagaca ggcgctggac tccccaaat ccaggagct gccatccca
gagcagctga agggccgggt cctgtggaag ggaagaage tggcgctgc tggagcagc gatggccggg
ctctgtcga tgggaggag gaggaggagg atgacgagga ggaagaagag gagtgaggc ctgcagcga
gagcggctg gccaaagcaga tctcccggga gctgtcggcc ctggctgtg actgccagc caccgctg
cggaccctg acctgccc caaccacca caaccctgc aggtcagctc cctcagcagc cgaagacca
agaaactcat tgggaggca ggaacagct ttgtcaggca caatgcccgc cagctgacc gcgtgacct
gctggggctg cggatgaact cagccaacta cagtcaccag gagatgga actcgggctg tcaactggtg gccatgaact
tccagagcc aggtctacg atggacctca atgcccggcg ctctagtc aatggcagt gtagctact cctaaaact
gctgctgc ggcaactga ctgacctt gacccgagc acccaggacc tccagaacc actctcagca tccagtgct
gactgcacag cagtgccca agctaatgc cgagaagca cactcattg tggaccctt ggtgcgact gagatcct
gggtgcccgc agactgtgc cggcaggaga ctgactact gctcaaat ggcttcaacc cccgtgggg
gcagaccctg cagttccagc tgcgggctcc ggagctgga ctgctccgt ttgtgtgga agattatgac gccacctcc
ccaatgact ttgtggccag ttactctgc ctcttagcag cctaaagcaa gggtagcc acatacact gcttccaag
gacggggcct cactgtacc agccacgct tcatccaaa tccgatcca gcgctcctga.

```

[0058]

[0059] PLC-δ3의 아미노산 서열(서열번호: 13)은 다음과 같다:

```

MLCGRWRCRRPPEPPVAAQVAAQVAAPVALPSPPTPSDGGTKRPLRALKK
MGLTEDEDVRAMLGRSLRKIRSRTWHKERLYRLQEDGLSVWFQRRIPRAPSQH
IFFVQHIEAVREGHQSBGLRRFGGAFAPARCLTIAFKGRRKNLDLAAPTAEBAQR
WVRGLTKLRARLDAMSQRERLDHWIHSYLHRADSNQDSKMSFKEIKSLRMVN
VDMNDMYAYLLFKECDHNSNDRLEGAIEIEFLRLLKRPELEEIFHQYSGEDRVL
SAPELLEFLEDQGEEGATLARAQQLIQTYELNETAKQHELMTLDFMMYLLSPE
GAALDNHTTICVFDNMNQLAHYFISSHNNTYLTDSQIGFPSSTEAYVRAFAQGC
CVELDCWEGPGGPEVPIYHGHTLTSKILFRDVVQAVRDHAFILSPYPVILSLEHNC
GLEQQAAMARHLCTILGDMMLVTQALDSPNPELPSPEQLKGRVLVKGKLPAA
RSEDGRALSDREBEBEDDEEBEVEAAAQRRLAKQISPELSALAVYCHATRLRTL
HPAPNAPQPCQVSSLERKAKKLIREAGNSFVRHNARQLTRVYPLGLRMNSANY
SPQEMWNSGCQLVALNFQTPGYEMDLNAGRFLVNGCQGYVLKPACLRQPDSTF
DPEYPGPRRTTSLIQVLTAAQLPKLNAEKPHSIVDPLVRIEIHGVPADCARQETDY

```

[0060]

```

VLNNGFNPRWGQTLQFLRAPELALVRFVVEDYDATSPNDFVQGQFTLPLSSLKQ
GYRHIHLLSKDGASLSPATLFIQIRQRS.

```

[0061]

[0062] 또 다른 태양은 PTD와 포스포리파제 C-델타4(PLC-δ4)와의 결합체이다. PLC-δ4는 또한 PLC-δ2로도 지칭된다. 인간 PLC-δ4는 762개 아미노산의 길이를 갖는다.

[0063] PLC- δ 4의 뉴클레오티드 서열(서열번호: 14)은 다음과 같다:

```

                                atggcgtccc tgctgcaaga
ccagotgacc actgatcagg acttgctgct gatgcaggaa ggcgatgccga tgcgcaaggt gagggtccaaa
agctggaaga agctaaagata cttcagactt cagaatgacg gcatgacagt ctggcatgca cggcaggcca
ggggcagtgct caagcccagc ttctcaactc ctgatgtgga gacaatcagt aatggccatg attccgagtt gctgctgtagc
ctggcagagg agctccccct ggagcagggc ttcaccattg tttccatgg ccgcgctcc aacctggacc tgatggccaa
cagtggtgag gaggcccaga tatggatgcg agggctccag ctgttggtgg atctgtcac cagcatggac catcaggagc
gcctggacca atggctgagc gattggttc aacgtggaga caaaaatcag gatgtaaga tgagtgtcca agaagttcag
cggttattgc actaatgaa tgggaaatg gaccaagaat atgccttcag tcttttcag gcagcagaca cgtcccagtc
tggaaacctg gaaggagaag aatcgtaca gtctataag gcattgacta aacgtgctga ggtgcaggaa ctgttgaaa
gttttcagc tgatggcagc aagctgactc tgcctgaat tttgattc ctccaagagg agcagaagga gagagactgc
acctctgagc ttgctctgga actcattgac cgctatgac cttcagacag tggcaactg cggcatgtgc tgagtatgga
tggcttctc agctacctc tctctaagga tggagacatc tcaaccagc cctgcctccc catctatcag gatagctac
aacctctgaa ccactactc atctctctt ctcataaac ctacctagt ggggaccagc ttgctggcca ggcagcgtc
gaggatata tacgggocct gaagcggggg tgcgctgctg tggaggtgga tctatggat ggacctagcg
ggaaacctgt cgttaccac ggacacaccc tgacctccg catctgttc aaagatgtcg tggccacagt agcacagat
gcctccaga catcagacta cccagtcac ttgtccctgg agaccactg cagctggggag cagcagcaga
ccatggcccg tcatctgact gagatcctgg gggagcagct gctgagcacc acctggatg ggggtgctcc cactcagctg
ccctgcctg aggaagctcg gaggaagatc ctggtgaagg ggaagaagt aacctgtgag gaagacctgg
aatatgagga agaggaagca gaacctgagt tggaaagatc agaattggcg ctggagctcc agtttgagag
tgagcctgag ccccaggagc agaacctca gaataaggc aaaaagaaga aatccaagcc catctgtgt ccagccctc
cttccctggt tatctactg aagtctgtc cattccgag cttcacacat tcaaggagc actaccact ctacgagata
tcatcttt ctgaaaccaa ggccaagcg ctcacaaagg agcgtggcaa tgatttgg cagcacaata ctggcagtt
aagccgtgtg tatccagcg gcctgaggac agactcttc aactacaacc cccaggaact ctggaatgca
ggctgccaga tggtgccat gaatatgag actgcaggc tgaatgga catctgtgat gggcattcc gccagaatgg
cgggtgtgag tatgtgtga agccagact cctgctgat atccagagt cttccacc tgagaagccc atcagccct
tcaaagcca gactctcta atccagtgta tcagcgtca gcaactccc aaagtggaca agaccaaaga ggggtccatt
gtggatccac tgggaaagt gcagatctt ggcgttctc tagacacag acggcaggag accaactatg tggagaacaa

```

[0064]

```

tggtttaat ccactctgg ggcagacact atgttccgg gtgctggtgc ctgaactgc catgctgct tttgtgtaa
tggattatga ctgaaatcc cgaatgact ttattgtca gtacacctg cctggacct gcatgcaaca aggttaccg
cacattacc tgcgtgcaa agatggcac agcctccgc cagctccat cttgtgtat atctgcatc aggaaggcct
ggaggggat gactctga.

```

[0065]

[0066] PLC- δ 4의 아미노산 서열(서열번호: 15)은 다음과 같다:

```

MASLLQDLTTDQDLLMQEGMPMRKVRKSWKCLRFRQLQNDGMTVWHAR
QARSAKPSFSISDVETIRNGHDSSELLRSLAEELPLEQGFTIVFHGRRSNLDLMAN
SVEEAQIWMRGLQLLDLVTSMHQERLDQWLSDFQRGDKNQDGKMSFQEV
QRLHLHLMNVEMDQEYAFSLFQAADTSQSGTLEGEFVQFYKALTKRAEVQELFE
SFSADGQKLTLLLEFLDFLQEBQKERDCTSELALELIDRYEPSDSGKLRHVLSMDGF
LSYLCSDKDGDIFNPAACLPYQDMTQPLNHYFICSSHNTYLVGDQLCGQSSVEGYR
ALKRGCRCVEVDVWDGPGSEPVVYHGHTLTSRILFKDVVATVAQYAFQTSYDYP
VILSLETHCSWEQQQTMARHLTEILGEQLLSTTLDGVLPTQLPSPEELRRKILVKG
KKLTLLEEDLEYEBEEAEPLEBESELALESQFETEPEPQEQNLQNKDKKKKSKPILC
PALSSLVYILKSVSFRSFTHSKEHYHFYBISSEFSEKAKRLIKEAGNEFVQHNTWQ
LSRVYPSGLRTDSSNYPQELWNAGCQMAMNMQTAGLEMDICDGHFRQNGG
CGYVLKPDFLRDIQSSFHPEKPIPFKAQTLTIQVISGQQLPKVDKTKEGSIVDPLV
KVQIFGVRDLDTARQETNYVENNGFNPNYWGQTLCFRVLVPELAMLRVVMVDYD
WKSRRNDFIGQYTLPWTCMQQGYRHHLLSKDGLSLRPASIFVYICIQEGLEGDES.

```

[0067]

[0068] PLC- δ 5를 포함하나 이로 한정되지 않는 또 다른 PLC- δ 도 또한 본 발명의 일부로 포함된다. PLC- δ 5의 뉴클레오티드 및 아미노산 서열은 본원에 참고로 인용된 미국 특허 제 6,958,152 호에 기재되어 있다.

[0069] 또한, PLC- β 1(베타1), PLC- β 2(베타2), PLC- β 3(베타3), PLC- β 4(베타4), PLC- γ 1(감마1), PLC- γ 2(감마2), PLC- ϵ 1a(에타1a), PLC- ϵ 1b(에타1b) 및 PLC- ζ (제타)를 포함하나 이로 한정되지 않는 또 다른 PLC 효소도 또한 본 발명의 일부로 포함된다.

[0070] PLC-β1의 아미노산 서열(서열번호: 16)은 다음과 같다:

MAGAQPVGHALQLKPVCSVDSLKKGTKFVKWDDSTIVTPILRTDPQGFFFYW
TDQNKETELLDLSLVKDARCGRHAKAPKDPKLRRELDVGNIGRLEQRMITVYVG
PDLVNIHSLNLVAFQEEVAKIEWTNEVFLATNLLAQNMSTRDAFLEKAYTKLKLQ
VTPTEGRIPKNIYRLFSADRKRVTALEACSLPSSRNDSIPQEDFTPEVYRVFLNLL
CPRPEIDNIFSEFGAKSKPYLTVDQMMDFINLKRDPRLNEILYPPLKQEQQVLI

[0071] EKYEPNNSLARKGQISVDGFMRYLSGEENGVSPEKLDLNEEDMSQPLSHYFINSS
HNTYLTAGQLAGNSSVEMYRQVLLSGRCVELDCWKGRTAEDEEPVITHGFTMTT
EISFKEVIEAIAECAFKTSPFPILLSFENHVDSPKQQAQMAEYCRIFGDALLMEPL
EKYPLESGVPLPSPMDLKYKLVKNKKKSHKSSESGKKLSEQASNTYSDSSSM
FEPSSPGAGEADTESDDDDDDCKKSSMDEGTAGSEAMATEEMSNLVNYIQPV
KFESFEISKRNKSFEMSSFVETKLEQLTKSPVEFVEYNKMQLSRIYPKGTRVDS
SNYMPQLFWNAGCQMVAlNFQTMDLAMQINMGMYEYNGKSGYRLKPEFMRR
PDKHFDPTFEGIVDGVANILSVKIISGQFLSDKKVGTVEVDMFGLPVDTRRKA
KTKTSQGNVAVPVWEEPIVFKKVVLPVLAACLRIVYEEGGKFIGHRILPVQAIRP
GYHYICLRNERNQPLTPAVFVYIEVKDYVPDITYADVIEALSNIPIRYVNLMEQRA
KQLAALTLEDEEBEVEKADPGETPSEAPSEARTTPAENGVNHTTTLTPKPPSQAL
HSQPAPGSVKAPAKTEDLIQSVLVEVAEQTIEBLKQKSFVKLQKXHYKEMKDL
VKRHHKKTTLIKEHTTKYNEIQNDYLRRRAALEKSAKKDSKKKSEPPSPDHGSS
TIEQDLAALDAEMTQKLIDLKDKQQQLNLRQEQQYSEKYQKREHIKLLIQLT
DVAEECQNNQKLLKEICEKEKKBLKKMDKKRQEKITEAKSKDKSQMBEKT
EMRSYIQEVVQYIKRLEBAQSKRQEKLVKHKBEIRQQILDEKPKLQVBLEQEYQ
DKFKRLPLEILEFVQEAAMKGISEDSNHGSAPLSLSSDPGKVNHKTPSSEELGGDI
PGKEFDTP.

[0072] PLC-β2의 아미노산 서열(서열번호: 17)은 다음과 같다:

MSLLNPVLLPPKVKAYLSQGERFIKWDETTVAVPILRVDPKGYLYWYQSK
EMFLDITSRDTRFGKFAKMPKSQLRDLVFNMDFPDNSFLKTLTVVSGPDMVD
LTFHNFVSYKENVGKAWAEDVLAALVKHPLTANASRSTFLDKILVKLKMQLNSEG
KIPVKNFFQMPADRKRVEAALSACHLPKGNDAINPEDFPEPVYKSFMLSLCPR
PEIDEIFTSYHAKAKPYMTKEHLTKFINQKQRDSRLNSLLFPPARPDQVQGLIDKY
EPSPGINAQRGQLSPEGMVWFLCGPENSVAQDKLLLHHDMTQPLNHYFINSSH
TYLTAGQFSGLSAEMYRQVLLSGRCVELDCWKGKPPDEEPIITHGFTMTTDIFF
KEAIEAIAESAFKTSPPYIILSFENHVDSPRQQAQMAEYCRIFGDMLLTEPLEKFP
LKPGVPLPSPEDLRGKILIKNKNQFSGPTSSSKDTGGAEAGSSPPSAPAVWAGEE
GTELEBEEVEEBEESGNLDEEBEIKMQSDEGTAGLEVTA YEEMSSLVNYIQPT
KFVSFEFSAQKNRSYVISSFTELKAYDLLSKASVQFVDYNKRQMSRIYPKGTRMD
SSNYMPQMFVNAGCQMVAlNFQTMDLPMQNMVAVFENGQSGYLLKHEFMR
RPDKQFNPFVDRIDVVVATTLSTVISGQFLSERSVRTYVEVELFGLPGDPKRRY

[0074] RTKLSPTNSINPVWKBEPFVFEKILMPELASLRVAVMEEGNKFLGHRIPINALNS
GYHHLCLHSESNMPLTMPALFIFLEMKDYIPGAWADLTVALANPIKFFSAHDTKS
VKLKEAMGGLPEKFFPLASPVASQVNGALAPTSNGSPAARAGAREEAMKEAAEP
RTASLEELRELKGVVVKLQRRHEKELRELERRGARRWEELLQRGAAQLAELGPPG
VGGVGAACKLPGKGSRRKRSLPREESAGAAPGEGPEGVDGRVRELKDRLELELL
RQGBEQYECVLKRKEQHVAEQISKMMELAREKQAELKALKETSENDTKEMKK
KLETKRLERIQGMKVTTDKMAQERLREINNSHIQEVVQVIKQMTENLERHQE
KLEBKQAACLEQIREMEKQFQKEALAEYARMKGLEAEVKESVRACLRTCFPSE
AKDKPERACECPPELCEQDPLIAKADAQESRL.

[0075]

[0076] PLC-β3의 아미노산 서열(서열번호: 18)은 다음과 같다:

MAGAQPGVHALQLEPPTVVETLRRGSKFIKWDEETSSRNLVTLRVDPNGFFLYW
TGFNMEVDTLDISSIRDTRTGRYARLPKDPKIREVLGFGGPDARLEEKLMTVVSG
PDPVNTVFLNFMVQDDTAKVWSEELFKLAMNLAQNASRNTFLRKA YTKLKL
QVNQDGRIPVKNILKMFSAADKKRVETALESGLKFNRSERIRPDEFSLEIFERFLNK
LCLRPDIDKILLEIGAKGKPYLTLEQLMDFINQKQRDPRLNEVLYPPLRPSQARLLI
EKYEPNQQLERDQMSMEGFSRYLGGEENGILPLEALDLSTDMTQPLSAYFINSS
HNTYLTAGQLAGTSSVEMYRQALLWGCRCVELDVWGRPEEPFITHGFTMTT
EVPLRDVLEAIAETAFTKTSYPVILSFENHVDSAKQAKMAEYCRSIFGDALLIEP
LDKYPLAPGVPLPSPQDLMGRILVKNKKRHRPSAGGPDASGRKRPLEQNSALSSE
SSAAETPSSPQLGSPSSDSCPLSNGEVEVLEKPSLEPQKSLGDEGLNRGPVVLGP
ADREDEEEDEEEEEEQTDPKKPTTDEGTASSEVNATBEMSTLVNYIEPVKFSFEA
ARKRKNKCFEMSSVETKAMEQLTKSPMEFVEYNKQQLSRIYPKGTRVDSNNYMP
QLFWNVGCVLVALNFQTLDVAMQLNAGVFEYNRSGYLLKPEFMRRPDKSFD
FTEVIVDGIVANALRVKVISGQFLSDRVGIYVEVDMFGLPVDTRRKYRTRTSQG
NSFNPVWDEEPPDFPKVVLPTLASLRIAAFEEGGKFGVGHRLPVSAIRSGYHYVCL
RNEANQPLCLPALLIYTEASDIYIPDDHQDYAEALINPIKHVSLMDQRRARQLAALIG
ESEAQAGQETCQDTQSQQLGSPSSNTPSPLDASPRRPPGPTTSPASTSLSSPGQR
DDLIASILSEVAPTLDLDELRGHKALVKLSRQERDLRELKXKHKRKA VTLTRLL
DGLAQQAEGRCRLRPGALGGAADVEDTKEGEDEAKRYQEFQNRQVQSLELR
EAQVDAEAQRRLHLRQALQRLREVLDANTTQFKRLKEMNEREKKELQKILD
RKRHNSISEAKMRDKHKKEAELTEINRRHITESVNSIRRLLEEAKQRHDRLVAGQ

[0077] QQVLQQLAEEEPKLLAQLAQECQEQRARLPQEIRRSLLGEMPEGLDGLVACA
SNGHAPGSSGHLSGADSESQEENTQL.

[0078]

[0079] PLC-β4의 아미노산 서열(서열번호: 19)은 다음과 같다:

MAKPYEFNWQKEVPSFLQEGTVFDRYEEESFVFEPNCLFKVDEFGFFLTWRSEGK
EGQVLECSLINSIRSGAIPKDPKILAALEAVGKSENDLEGRIVCVCSGTDLVNISFT
YMVAENPEVTKQWVEGLRSIIHNFRRANNVSPMTCLKKHWMKLAFMNTNTNGKIP
VRSITRITFASGTEKVFQALKELGLPSGKNDEIEPTAFSYEKFYELTQKICPRDIE
DLFKKINGDKTDYLTVDQLVSLNEHQDRPRLNEILFFFYDAKRAMQIEMIEYEP
EDLKKKGLISSDGFRCRYLMSDENAPVFLDRLELYQEMDHPLAHYFISSSHNTYLT
GRQFGGKSSVEMYRQVLLAGRCVELDCWDGKGEDQEPITHGKAMCTDILFKD
VIQAIKETAFVTESEYPVILSFENHCSKYQYKMSKYCEDLFGDLLKQALSHPLE
PGRALPSPNDLKRKILKNRKLKPEVEKKQLEALRSMMEAGESASPANILEDDNE
EEIESADQEEEAHPFEKFGNELSADDLGHKEAVANSVKKGLVTVDEQAWMAS
YKYVGATTNIHPYLSMTMINYAQPVKFQGFHVABERNIHYNMSSFNESVGLGYLK
THAIEFVNYNKRQMSRIYPKGGRVDSNNYMPQIFWNAGCQMVSLNYQTPDLAM
QLNQKGFYNGSCGYLLKPDFMRRPDRTFDFPSETPVDGVIAATCSVQVISGQFL
SDKKIGTYVEVDMYGLPTDIRKEFRTRVMNGLNPVYNEESVFRKVL PDL
AVLRIAVYDDNNKLGQRILPLDGLQAGYRHSRLRNEGKPLSLPTIFCNVLT
VPDGFQDIVDALSDPKKFLSITEKRADQMRAMGIETSDIADVPSDTSKNDKKGKA
NTAKANVTPQSSELRPPTTAALASGVEAKKGIELIPQVRIEDLKQMKAYLKHLK
KQKQKELNSLKKKHAKEHSTMQLHCTQVDKIVAQYDKEKSTHEKILEKAMKKK
GGSNACLEMKKETEIKIQLTSDHKSKEIVAQHTKEWSEMINTHSABEQEIRDL
HLSQQCELLKLLINAHEQQTQLKLSHDRESKEMRAHQAKISMENSKAISQDKS
IKNKAERERRVRELNSSNTKKFLBERKRLAMKQSKEMDQLKKVQLEHLEFLEKQ
NEQLLKSCHAVSQTQEGGAADGEIGSRDGPQTSNSSMKLQAN

[0080]

[0081] PLC-γ1의 아미노산 서열(서열번호: 20)은 다음과 같다:

MAGAASPCANGCGPGAPSDAEVLHLCRSLEVGTVMTLFYSKKSQRPERKTFQVK
LETRQITWSRGADKIEGAIDIREIKEIRPGKTSRDFDRYQEDPAFRPDQSHCFVILY
GMEFRLKTLTSLQATSEDEVNMWIKGLTWLMEDTLQAPTPLQIERWLRKQFYSVD
RNREDRISAKDLKNMLSQVNYRVNMRFLRERLTDLEQRSGDITYGQFAQLYRS
LMYSAQKTMDLFFLEASTLRAGERPELRCRVSLEPFQQLLDYQGELWAVDRLQV
QEFMLSFLRDPLREIEEPYFFLDEFVTLFVSKENSVWNSQLDAVCPDTMNNPLSHY

[0082]

WISSSHNTYLTGDQFSSESSLEA YARCLRMGCRCIELDCWDGPDGMPVIYHGHTL
TTKIKFSDVLHTIKEHAFVASEYPVILSIEDHCSIAQQRNMAQYFKKVLGDTLLTK
PVEISADGLPSPNQLKRKILIKHKKLAEGSAYEEVPTSMMYSENDISNSIKNGILYL
EDPVNHEWYPHYFVLTSKIIYYSEETSSDQNEDEEPEKVSSTELHSNEKWFH
GKLGAGRDGRHIAERLLTEYCIETGAPDGSFLVRESETFVGDYTLFSFWRNGKVQH
CRIHSRQDAGTPKFFLTDNLVFDLSYDLITHYQQVPLRCNEFEMRLSEPVPQTNA
HESKEWYHASLTRAQAEHMLMRVPRDGAFVLRKRNEPNSY AISFRAEGKIKHCR
VQQEGQTVMLGNSEFDSLVDLISYYEKHPLYRKMRLYPINEEALEKIGTAEPTY
GALYBGRNPGFYVEANPMPTEKCAVKALFDYKAQREDELTFIKSAIQNVEKQEG
GWWWRGDYGGKKNLWFPSNYVEEMVNPVALEPEREHLDENSPLGDLRGLVDV
PACQIAIRPEGKNNRFLVFSISMASVAHWSLDDVAADSQEELQDWVKKIREVAQT
ADARLTEGKIMERRKIKALELSELVVYCRPVFDEEKIGTERACYRDMSSFPETK
AEKYVNAKAKGKFLQYNRLQLSRIYFKGQRLDSSNYDPLPMWICGSQVALNFQ
TPDKPMQMNQALFMTGRHCGYVLQFSTMRDEAFDPFDKSSLRGLEPC AISIEVLG
ARHLPKNGRGIVCFVEIEVAGA EYDSTKQKTEFVVDNGLNPVWPAKPFHFQISN
PEFAFLRFVVEEDMFSDQNFLAQA TFPVKGLKTGYRAVPLKNNYSEDLELASLL
IKIDIFPAKENGDLSPFSGTSLRREGSDASGQLFHGRAREGSFESRYQQPFEDFRIS
QEBLADHFDSRERRAPR RTRVNGDNRL

[0083]

PLC- 8의 아미노산 서열(서열번호: 21)은 다음과 같다:

MSTTVNVDSLAEYEKSSQIKRALELGTVMTVFSFRKSTPERRTVQVIMETRQVAW
SKTADKIBGFLDIMEKEIRPGKNSKDFERAKA VRQKEDCCFTILYGTQFVLSLTL
AADSKEDAVNWLSGLKILHQEAMNASTPTIIESWLKQIYSVDQTRRNSISLRELK
TILPLINFKVSSAKFLKDFVEIGAHKDELSEFQFHLFYKMLMFEQKKSILDEFK
DSSVFILGNTDRPDASAVYLRDFQRFLIHEQEHWAQDLNKRERMTKFIDDTM
RETAEPFLVDFEFLTYLFSRENSIWDEKYDAVDMQDMNPLSHYWISSSHNTYLT
GDQLRSESSPEAYIRCLRMGCRCIELDCWDGPDGKPVYHGWTRTTKIKFDDVVQ
AIKDHAFTSSFPVILSIEEHCSVEQQRHMAKAFKEVFGDLLTKPTEASADQLPS
PSQLREKIIKHKKLGPRGDVDVNMEDKKDEHKQGELYMWDSIDQKWTRHYC
AIADAKLSFSDDIEQTMEEVVPQDIPTELHFGEKWFHKKVEKRTSAEKLLQEYC
METGGKDGTFVRESETFPNDYTLFSWRSGRVQHCRIRSTMEGGTLKYLLTDNL
TFSSYALIQHYRETHLRCAEFELRLTDPVNPNPHEKSPWYYDSLRSRGEAEDML
MRIPRDGAFLIRKREGSDSYAITFRARGVKHCRINRDGRHFVLTGTSAYFESLVEL

[0085]

VSYYEKHSLYRKMRLRYPTPELLERYNMERDINSLYDVSRMYVDPSEINPSMP
QRTVKALYDYKAKRSDLSFCRGALIHNSKEPGGWKGDYGTRIQQYFSPNY
VEDISTADFELEKQIEDNPLGSLCRGILDNTYNNVVKAPQGKNQKSFVFILEPKQ
QGYPPVEFATDRVEELFEWFQSIREITWKIDTKENNMKYWEKNQSI AIELSDLVV
YCKPTSKTKDNLENPDFREIRSFVETKADSIIRQKPVDLLKYNQKGLTRVYPKGG
RVDSNYPFRWLWCGSQMV ALNFQTADKYMQMNHALFSLNGRTGYVLQPES
MRTEKYDMPPESSQRKILMTLVKVLGARHLPKLGSIACPFVEVEICGAEYDNN
KFKTTVVNDNGLSPIWAPTQEKVTFEYDPNLAFLRFVVEEDMFSDPNFLAHAT
YPIKAVKSGFRSVPLKNGYSEDIELASLLVFCEMRPVLESEEBLYSSCRQLRRRQE
ELNNQLFLYDTHQNLRNANRDALVKEFSVNENQLQLYQEKCNKRLREKRVSNS
KFYS

[0086]

[0087] PLC-ε 1a의 아미노산 서열(서열번호: 22)은 다음과 같다:

MADLEVYKNLSPEKVERCMSVMQSGTQMIKLRGKGLVRLFYLDEHRTRLRW
 RPSRKSEKAKILIDSIVKTEGRQSEIFHRQAEGNFDPSCCFTIYHGNHMESLDLIT
 SNPEEARTWITGLKYL MAGISDEEDSLAKRQRTHDQWVKQTFEEADKNGDGLLNI
 EEIHQLMHKLNVLNLRPRKVRQMFQEADTDENQGTLTFFEEFCVFYKMMSLRDL
 YLLLLSYSDKKDHLTVEELAQFLKVEQKMNNVTTDYCLDIKKFEVSEENKVKN
 VLGIEGFTNFMRSACDIFNPLHHEVYQDMDQPLCNYYIASSHNTYLTGDQLLSQ
 SKVDMYARVLQEGRCRVEVDCWDGPDGEPVVHHGYTLTSKILFRDVVETINKH
 AFVKNEFPVILSIENHCSIQQQRKIAQYLKGFQDKLDLSSVDTGECKQLPSPQSLK
 GKILVKGKPLPYHLGDDAEEGEVSEDESDAEIEDECKFKLHYSNGTTEHQVESFI
 RKKLESLLKESQIRKEDPDSFTVRALLKATHEGLNAHLKQSPDVKESGKSHGR
 SLMTNFGKHKTKTSRSKSYSTDDEEDTQSTGKEGGQLYRLGRRRKTMKLCRE
 LSDLVVYTNVAAQDIVDDGTTGNVLSFSETRAHQVQVQKSEQFMIYNQQLTR
 IYPSAYRIDSSNFNPLPYWNAQCQLVALNYQSEGRMMQLNRAKFKANGNCGYV
 LKPQOMCKGTFNPFSGDPLPANPKQLILKVISGQQLPKPPDSMFGDRGEIIDPFV
 EVEIIGLPVDCCKDQTRVDDNGFNPVWEETLFTVHMPEIALVRFLVWDHDPG
 RDFVQGRTVTFSSLPVGYRHVYLEGLTEASIFVHITINEIYGKWSPLLNPSYILHF
 LGATKNRQLQGLKGLFNKNPRHSSSENNSHYVRKRSIGDRILRRTASAPAKGRKK
 SKMGFQEMVEIKDSVSEATRDQDGVLRRTTRSLQARPVSMVPDRNLLGALSPLV
 SETAKDIEGKENSIVLQI

[0088]
 [0089] PLC-ε 1b의 아미노산 서열(서열번호: 23)은 다음과 같다:

MADLEVYKNLSPEKVERCMSVMQSGTQMIKLRGKGLVRLFYLDEHRTRLRW
 RPSRKSEKAKILIDSIVKTEGRQSEIFHRQAEGNFDPSCCFTIYHGNHMESLDLIT
 SNPEEARTWITGLKYL MAGISDEEDSLAKRQRTHDQWVKQTFEEADKNGDGLLNI
 EEIHQLMHKLNVLNLRPRKVRQMFQEADTDENQGTLTFFEEFCVFYKMMSLRDL
 YLLLLSYSDKKDHLTVEELAQFLKVEQKMNNVTTDYCLDIKKFEVSEENKVKN
 VLGIEGFTNFMRSACDIFNPLHHEVYQDMDQPLCNYYIASSHNTYLTGDQLLSQ
 SKVDMYARVLQEGRCRVEVDCWDGPDGEPVVHHGYTLTSKILFRDVVETINKH
 AFVKNEFPVILSIENHCSIQQQRKIAQYLKGFQDKLDLSSVDTGECKQLPSPQSLK
 GKILVKGKPLPYHLGDDAEEGEVSEDESDAEIEDECKFKLHYSNGTTEHQVESFI
 RKKLESLLKESQIRKEDPDSFTVRALLKATHEGLNAHLKQSPDVKESGKSHGR
 SLMTNFGKHKTKTSRSKSYSTDDEEDTQSTGKEGGQLYRLGRRRKTMKLCRE
 LSDLVVYTNVAAQDIVDDGTTGNVLSFSETRAHQVQVQKSEQFMIYNQQLTR
 IYPSAYRIDSSNFNPLPYWNAQCQLVALNYQSEGRMMQLNRAKFKANGNCGYV
 LKPQOMCKGTFNPFSGDPLPANPKQLILKVISGQQLPKPPDSMFGDRGEIIDPFV
 EVEIIGLPVDCCKDQTRVDDNGFNPVWEETLFTVHMPEIALVRFLVWDHDPG
 RDFVQGRTVTFSSLPVGYRHVYLEGLTEASIFVHITINEIYGKWSPLLNPSYILHF
 LGATKNRQLQGLKGLFNKNPRHSSSENNSHYVRKRSIGDRILRRTASAPAKGRKK
 SKMGFQEMVEIKDSVSEATRDQDGVLRRTTRSLQARPVSMVPDRNLLGALSPLV
 SETAKDIEGKENSIAEDKDGRKKGKASIKDPHFLNFKLSSSSSALLHKDTSQG
 DTIVSTAHSVTGEQLGMSSPRGGRRTTSNATSNQCENPCPSKSLSPKQLAPDPV
 VNPTQDLHGKIKKGNPEDFVEGKSILSGSVLSHSNLEIKNLEGNRKGKRAATS
 FSLSDVSMCLSDIPDLHSTAILQESVISHLIDNVTLTNEPEGSSISALIGQFDETNN
 QALTVVSHLHNTSVMSGHCPLPSLGLKMPIKHGFCGKSKSSFLCSSPELIALSSS
 ETTKHATNTVYETCTPIKTKPDDDLSSAKATAALESNLPSPNTSRGWLPKSPT
 KGEDWETLKS CSPASSPDLTLEDVIADPTLCFNSGESSLVEIDGESENLSLTTCEYR
 REGTSQLASPLKLYNQGVVEHFQRGLRNGYCKETLRPSVPEIFNNIQDVKTQGIS
 YLAYQGAGFVHNHFSDSDAKMFQTCVPQQSSAQDMHVPVPKQLAHLPLPALKL
 PSPCKSKSLGDLTSEDIACNFESKYQCISKSFVTTGIRDKKGVTVTKSLEPIDALT
 EQLRKLVSFDQEDNCQVLYSKQDANQLPRALVRKLSRSQSRVRNIASRAKEKQ
 EANKQKVPNPSNGAGVVLRNKPSAPTPAVNRHSTGSYIAGYLNKTKGGGLEGRG
 IPEGACTALHYGHVDQFCSDNSVLQTEPSSDDKPEIYFLLRL

[0090]

[0091] PLC- ζ 의 아미노산 서열(서열번호: 24)은 다음과 같다:

```
MEMRWFLSKIQDDFRGGKINLEKTQRLLLEKLDIRCSYIHVKQIFKDNDRLKQGRI
TIEEFRAIYRIITHREBIEIEIFNTYSENKILLASNLAQFLTQEQYAAEMSKAIAFEIIO
KYEPIEBVRKAHQMSLEGFTRYMDSRECLLFKNECRKVYQDMTHPLNDYFISSSH
NTYLVSDQLLGPSDLWGYVVSALVKGCRCLLEIDCWDGAQNEPVVYHGYTLTSKL
LFKTVIQAIHKYAFMTSDYPVVLSENHCSTAQQEVMADNLQATFGESLLSDML
DDFPDTLPSPEALKFKILVKNKKIGTLKETHERKGS DKRGNQDKETGVKKLPGV
MLFKKKKTRKLIKIALALSDLVIYTKAEKFKSFQHSRLYQQFNENNSIGETQARKL
SKLRVHEFIFHTRKFITRIYPKATRADSSNFNPQEFWNIGCQMVALNFPQTPGLPMD
LQNGKFLDNGSGYILKPHFLRESKSYFNPSNIKEGMPITLIRLISGIQLPLTHSSS
NKGDSLVIIEVFGVPNDQMKQQRVIKKNAPSPRWNETFTFIIHVPELALIRFVVE
GQGLIAGNEFLGQYTLPLLCMNKGYRRIPLFSRMGESLEPASLFVYVYVYVR
```

[0092]

[0093]

본 발명은 또한 PTD, 및 PL의 단편, 유도체 또는 유사체의 결합체를 제공한다. 구체적으로, PTD와 PL의 칼슘 결합 영역의 결합체가 포함된다. PL의 칼슘 결합 영역, C2는 Ca^{2+} 활성화에 민감하다. PLC 효소의 C2 영역은 다음 아미노산 영역들에서 또는 상기 영역들 부근에서 찾을 수 있다: 서열번호: 11(PLC- δ 1)의 630 내지 755번째 아미노산(서열번호: 25), 서열번호: 13(PLC- δ 3)의 661 내지 787번째 아미노산(서열번호: 26), 서열번호: 15(PLC- δ 4)의 628 내지 754번째 아미노산(서열번호: 27), 서열번호: 16(PLC- β 1)의 677 내지 794번째 아미노산(서열번호: 28), 서열번호: 17(PLC- β 2)의 679 내지 797번째 아미노산(서열번호: 29), 서열번호: 18(PLC- β 3)의 728 내지 843번째 아미노산(서열번호: 30), 서열번호: 19(PLC- β 4)의 702 내지 818번째 아미노산(서열번호: 31), 서열번호: 20(PLC- γ 1)의 1092 내지 1212번째 아미노산(서열번호: 32), 서열번호: 21(PLC- γ 2)의 1062 내지 1187번째 아미노산(서열번호: 33), 서열번호: 22(PLC- ϵ 1a)의 734 내지 855번째 아미노산(서열번호: 34), 서열번호: 23(PLC- ϵ 1b)의 734 내지 855번째 아미노산(서열번호: 35), 및 서열번호: 24(PLC- ζ)의 483 내지 606번째 아미노산(서열번호: 36). C2 이외에, PL의 또 다른 칼슘 결합 영역도 또한 고려된다.

[0094]

본 발명의 펩티드 결합체는, PTD 암호화 유전자를 PL 유전자와 융합시키고, 당해 분야에 통상의 기술을 가진 자에게 공지된 표준 클로닝 기술 및 통상적인 방법을 이용하여 시험관내 및 생체내에서 상기 융합 단백질을 발현 시킴으로써 제조할 수 있다.

[0095]

PTD-PL 결합체는 직접 공유 결합, 펩티드 결합, 또는 링커에 의해 서로 연결될 수 있다. 특히, PTD-PL 결합체는 특정 효소에 의해 특이적으로 절단되는 영역을 함유하는 링커에 의해 서로에 연결될 수 있다. 한 태양에서, 링커 DNA는 프로테아제 인지 서열을 암호화하여, PTD와 PL의 결합부에서의 절단을 가능케한다. 예를 들면, 링커 DNA는 카스파제-3 인지 서열(예를 들면, DEVD를 포함하는 아미노산 서열(서열번호: 37))을 암호화할 수 있다. 절단 부위를 갖지 않는 링커(비-절단 링커)도 또한 사용할 수 있다. 링커의 길이는 전형적으로 1 내지 10개의 아미노산, 바람직하게는 1 내지 5개의 아미노산이다. 링커는 아미노산 Gly, Gly-Gly, 또는 Gly-Gly-Gly를 포함할 수 있다.

[0096]

본 발명에 따른 PTD-PL 결합체는 PTD의 세포내 투과 및 전달 효과로 인해 용이하게 세포막을 통과하여 세포내로 이동한다.

[0097]

상기 개시된 것들 모두에 있어 PTD-PL mRNA의 사용도 또한 고려된다.

[0098]

또 다른 태양은 생체내로 투여되는 경우 PTD-PL의 분해를 방지하는 억제제의 사용을 포함한다. 허혈성 심장 및 저산소성 신생아 심근세포에서, PLC- δ 1이 선택적으로 분해된다. PLC- δ 1의 분해는 칼페인 억제제, 칼파스타틴 및 카스파제 억제제 zVAD-fmk에 의해 완전히 억제된다. 따라서, 본 발명의 또 다른 태양은 PL의 분해를 방지하여, 허혈성 상태에 의해 유도된 세포내 Ca^{2+} 과부하를 배제하기 위한 PTD-칼페인- 또는 PTD-카스파제-억제제의 용도이다. 상기 PTD-억제제는 단독으로, 또는 본 발명의 PTD-PL 융합 단백질 및/또는 다른 화합물과 함께 투여될 수 있다.

[0099]

정의

[0100]

편의상, 명세서, 실시예 및 첨부된 청구의 범위에 사용된 특정 용어들을 여기에 망라한다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어들은 본 발명이 관련되는 분야에서 통상의 기술을 가진 자에 의해

통상적으로 주지되는 바와 동일한 의미를 갖는다.

- [0101] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "저산소증"은 혈액 또는 조직에서 불충분한 산소 수준(예를 들면, 심근경색)을 의미한다. 저산소증은, 예를 들면, 혈관 폐색에 의해 야기되는 혈액 공급의 부족의 결과일 수 있다.
- [0102] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "허혈"은 혈액을 공급하는 혈관의 수축, 폐색 또는 차단에 의해 야기되는, 신체 부위로 혈액의 부적절한 유입 또는 부족을 의미한다. 허혈은 조직 저산소증을 야기한다. 저산소증 또는 허혈-관련 손상은 심장 손상을 포함한다.
- [0103] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "재관류"는 심장 발작 또는 뇌졸중 이후와 같이, 혈액 공급이 차단된, 이미 허혈성인 조직 또는 장기로의 혈액 흐름의 복원을 의미한다.
- [0104] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "괴사"는, 특히 심장근육과 같은 신체의 국소 부위에서 손상 또는 질환을 통해 세포 또는 조직의 사멸을 의미한다.
- [0105] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "아포토시스(apoptosis)"는 계획된(programmed) 세포 사멸을 의미한다.
- [0106] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "심장 손상"은 허혈-재관류 손상, 울혈성 심부전, 심장 마비, 심근경색, 약물(예를 들면, 독소루비신, 헤르셉틴, 티오리다진 및 시사프리트)과 같은 화합물에 의해 야기되는 심장독성, 기생충 감염, 세균, 진균, 리케차 또는 바이러스(예를 들면, 매독, 만성 *트리파노소마 크루지* 감염)로 인한 심장 손상, 돌발성 심장 아밀로이드증, 심장 수술, 심장 이식, 및 외상성 심장 손상(예를 들면, 관통성 또는 둔기 심장 손상, 또는 대동맥 판막 파열)을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는, 심장 및/또는 연결 조직(예를 들면, 심낭, 대동맥 및 다른 연결 혈관)을 수반하는 임의의 만성 또는 급성 병리학적 상태를 포함하는 것이다.
- [0107] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "신경 손상"은 허혈-재관류 손상, 약물과 같은 화합물에 의해 야기되는 신경독성 및 기생충 감염으로 인한 신경 손상을 포함하나 이로 한정되지는 않는, 뇌, 척추, 신경 및/또는 연결 조직을 수반하는 임의의 만성 또는 급성 병리적 상태를 포함하는 것이다.
- [0108] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "폴리펩티드"는 단일 "폴리펩티드" 뿐 아니라 다수의 "폴리펩티드들"을 포함하는 것이며, 펩티드 결합에 의해 서로 결합된 하나 이상의 아미노산의 쇠 또는 쇠들을 포함한다. 따라서, 본원에서 사용된 바와 같이, "펩티드", "다이펩티드", "트라이펩티드", "단백질", "아미노산 쇠", "올리고펩티드", "올리고머" 또는 2개 이상의 아미노산의 쇠 또는 쇠들을 언급하기 위해 사용된 임의의 다른 용어들을 포함하나 이로 한정되지는 않는 용어들이 "폴리펩티드"의 정의에 포함되며, 용어 "폴리펩티드"는 임의의 상기 용어들 대신 또는 그와 상호교환적으로 사용될 수 있다. 상기 용어는 또한 해독후 변형, 예를 들면, 글라이코실화, 아세틸화, 포스포틸화, 아마이드화, 공지된 보호/차단기에 의한 유도체화, 단백질분해 절단, 또는 비-천연 아미노산에 의한 변형을 가진 폴리펩티드를 포함한다. 용어 "단백질"은 또한 기준 단백질과 본질적으로 동일한 생물 활성 또는 기능을 보유하는, 단백질의 단편, 유사체 및 유도체를 포함하는 것이다.
- [0109] 단백질의 "단편, 유도체 또는 유사체"는 (i) 하나 이상의 아미노산 잔기가 보존성 또는 비-보존성 아미노산 잔기(바람직하게는, 보존성 아미노산 잔기)로 치환되고 상기 치환된 아미노산 잔기가 유전 코드에 의해 암호화된 것이거나 아닐 수 있는 것; 또는 (ii) 하나 이상의 아미노산 잔기가 치환기를 포함하는 것; 또는 (iii) 성숙 폴리펩티드가 또 다른 화합물, 예를 들면, 폴리펩티드의 반감기를 증가시키기 위한 화합물(예를 들면, 폴리에틸렌 글라이콜)과 융합된 것; 또는 (iv) 또 다른 아미노산이 성숙 폴리펩티드, 예를 들면, 폴리펩티드의 정제에 사용되는 리더(leader) 또는 분비 서열과 융합된 것일 수 있다. 상기 단편, 유도체 및 유사체는 본원의 교지내용으로부터 당업자의 범위에 속하는 것으로 간주된다.
- [0110] 여러개, 예를 들면, 5 내지 10개, 1 내지 5개, 1 내지 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 잔기가 임의의 조합으로 치환, 결실 또는 부가된 단백질의 아미노산 서열을 갖는 변이체, 유사체, 유도체 및 단편이 특히 바람직하다. 이들 중에서 본 발명의 단백질의 성질 및 활성을 변화시키지 않는 침묵 치환, 부가 및 결실이 특히 바람직하다. 이와 관련하여 보존성 치환이 또한 특히 바람직하다.
- [0111] 본 발명의 변이체의 한 예는 하나 이상의 아미노산이 하나 이상의 다른 아미노산으로 치환된 것 이외에, 상기 정의한 바와 같은 융합 단백질이다. 당업자라면 다양한 아미노산이 유사한 성질을 가짐을 인지할 것이다. 물질의 하나 이상의 상기 아미노산은 종종 상기 물질의 바람직한 활성을 배제하지 않고 하나 이상의 다른 상기 아미노산으로 치환될 수 있다.
- [0112] 따라서, 아미노산 글리신, 알라닌, 발린, 류신 및 아이소류신은 종종 서로 치환될 수 있다(지방족 쇠를 갖는 아미노산). 이들 가능한 치환중에서, 글리신 및 알라닌이 서로 치환하기 위해 사용되고(이들은 비교적 짧은 측쇄

를 가지므로), 발린, 류신 및 아이소류신이 서로 치환하기 위해 사용되는 것(이들은 소수성인 보다 긴 지방족 측쇄를 가지므로)이 바람직하다. 종종 서로 치환될 수 있는 다른 아미노산으로는 다음이 포함된다: 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판(방향족 측쇄를 갖는 아미노산); 라이신, 아르기닌 및 히스티딘(염기성 측쇄를 갖는 아미노산); 아스파테이트 및 글루타메이트(산성 측쇄를 갖는 아미노산); 아스파라긴 및 글루타민(아마이드 측쇄를 갖는 아미노산); 및 시스테인 및 메티오닌(황 함유 측쇄를 갖는 아미노산). 상기 특성의 치환은 흔히 "보존성" 또는 "반-보존성" 아미노산 치환으로 지칭된다.

[0113] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "융합 단백질", "융합 폴리펩티드", "키메라 단백질" 및 "키메라 폴리펩티드"는 상호교환적이며, 문제의 폴리펩티드 또는 단백질 및 단백질 형질도입 영역(PTD)을 포함하는 폴리펩티드 및 단백질을 말한다.

[0114] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 PTD-PL "결합체"는 PTD 단백질과 PL 단백질의 융합, 및 PTD-암호화 유전자와 PL 유전자 구조물의 융합 둘 다를 말한다.

[0115] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "문제의 단백질", "목적 폴리펩티드", "목적 단백질" 또는 "표적 단백질"은 상호교환적이며, 전체 단백질 분자 또는 그의 일부를 말한다. 폴리펩티드 또는 단백질의 다른 부분은 세포 반응을 유도할 수 있다.

[0116] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료제"는 대상에게 전달될 때 상기 대상에서 해당 질환 또는 질병(예를 들면, 허혈 또는 저산소증)의 증상을 치료, 즉, 치유, 개선 또는 경감시키거나, 또는 말기 질환 또는 질병의 진행을 지연시킴으로써 대상의 수명을 연장시키는 단백질, 지질, 탄수화물, 핵산 또는 화합물과 같은 분자를 말한다.

[0117] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료 융합 폴리펩티드"는 대상에게 전달될 때 상기 대상에서 해당 질환 또는 질병(예를 들면, 허혈 또는 저산소증)의 증상을 치료, 즉, 치유, 개선 또는 경감시키거나, 또는 말기 질환 또는 질병의 진행을 지연시킴으로써 대상의 수명을 연장시키는 폴리펩티드를 말한다.

[0118] 폴리펩티드

[0119] 본 발명의 치료 폴리펩티드는 포스포리파제 C(PLC) 폴리펩티드를 포함하나, 이로 한정되지는 않는 포스포리파제 단백질(PL)이다. PLC는 광범위하게 4 종류: β , γ , δ 및 ϵ 로 분류되며, 총 11개의 동위효소로 존재한다. PLC- δ 1은 미토콘드리아 투과 전이 기공(mPTP)의 개방, 칼슘 이온에 의해 활성화된 프로테아제의 표적화, 및 세포내 칼슘 항상성을 조절함으로써 허혈 및 아포토시스에서 주요한 역할을 한다.

[0120] 본 발명의 폴리펩티드로서, 허혈 또는 저산소성 상태 및/또는 신경 손상을 치료, 즉, 치유하거나, 개선하거나, 그의 중증도를 경감하거나, 또는 예방하거나 또는 감소시키기 위해 사용되는, 상기 폴리펩티드의 단편, 유도체, 유사체 또는 변이체 및 그의 임의의 조합이 또한 포함된다.

[0121] 본 발명의 또 다른 태양은 전술한 폴리펩티드의 임의의 아미노산 서열과 95% 이상 동일하고, 보다 바람직하게는 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.

[0122] 실제적인 문제로서, 임의의 특정 폴리펩티드가, 예를 들면, 서열번호: 10에 나타낸 아미노산 서열과 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한지 여부는, 통상적으로 베스트핏(Bestfit) 프로그램(위스콘신 서열 분석 패키지, 유닉스용 버전 8(Wisconsin Sequence Analysis Package, Version 8 for Unix), 제네틱스 컴퓨터 그룹(Genetics Computer Group), 위스콘신주 53711, 매디슨, 유니버시티 리서치 파크 575 사이언스 드라이브)과 같은 공지된 컴퓨터 프로그램을 이용하여 결정할 수 있다. 베스트핏은 두 서열간의 상동성의 가장 우수한 절편을 찾기 위해, 스미스와 워터만의 국소 상동성 알고리즘[Smith and Waterman, *Advances in Applied Mathematics*, 2:482-489, 1981]을 이용한다. 특정 서열이 본 발명에 따른 기준 서열과, 예를 들어, 95% 동일하지 여부를 결정하기 위해 베스트핏 또는 임의의 다른 서열 정렬 프로그램을 이용하는 경우, 동일성 퍼센트가 기준 아미노산 서열의 전장(full length)에 대해 계산되고 기준 서열의 아미노산의 총 수의 5% 이하의 상동성 차이가 허용되도록 파라미터가 설정됨은 물론이다.

[0123] 폴리뉴클레오티드

[0124] 또한, 본 발명은 융합 단백질 또는 키메라 단백질, 재조합 발현 벡터, 플라스미드 및 이를 함유하는 다른 폴리

뉴클레오티드 구조물(총칭적으로 "발현 벡터"로 지칭)을 암호화하는 폴리뉴클레오티드, 이들 발현 벡터로 형질 전환된 미생물, 및 이들 폴리뉴클레오티드를 수득하는 방법, 및 상기 벡터를 사용하여 형질전환된 세포에 관한 것이다. 적합한 숙주 세포를 발현 벡터로 형질전환시킬 수 있다.

[0125] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "발현 벡터"는 유전 물질(즉, 핵산)로 이루어진 구조물을 말한다. 전형적으로, 발현 벡터는 세균 숙주 세포, 예를 들면, 대장균(*Escherichia coli*)에서 작용성인 복제 개시점, 및 발현 벡터를 포함하는 세균 숙주 세포를 검출하기 위한 선택성 마커를 함유한다. 본 발명의 발현 벡터는 프로모터 서열을 함유하고, 삽입된 암호화 서열이 진핵 세포에서 전사 및 번역될 수 있도록 배열된, 본원에 기술된 바와 같은 유전 요소를 포함한다. 본원에 기술된 특정 태양에서, 발현 벡터는 폐쇄된 원형 DNA 분자이다.

[0126] 용어 "발현"은 암호화 서열에 의해 암호화된 산물의 생물학적 생성을 말한다. 대부분의 경우에서, 암호화 서열을 포함하는 DNA 서열은 전사되어 메신저-RNA(mRNA)를 생성한다. 이어서, 메신저-RNA는 번역되어 적절한 생물 활성을 갖는 폴리펩티드 생성물을 생성한다. 또한, 발현 과정은 전사의 RNA 산물로의 추가의 처리 단계, 예를 들면, 인트론을 제거하기 위한 접합, 및/또는 폴리펩티드 생성물의 번역후 과정을 포함할 수 있다.

[0127] 본 발명의 융합 단백질 또는 키메라 단백질은 재조합 DNA 방법에 의해 제조할 수 있다. 본 발명에 따르면, 목적 단백질을 암호화하는 유전자 서열을 분리하고 합성하거나 달리 수득하고, PTD 펩티드를 암호화하는 DNA 서열에 작용가능하게 연결시킨다. PTD 펩티드를 암호화하는 DNA 서열에 작용가능하게 연결된 목적 단백질에 대한 유전자를 함유하는 하이브리드 유전자는 키메라 유전자로 지칭된다. 선택적으로, 목적 단백질을 암호화하는 유전자 서열은 링커 서열을 통해 PTD 펩티드를 암호화하는 DNA 서열에 작용가능하게 연결될 수 있다.

[0128] 용어 "링커 펩티드"는 바람직하게는 발현된 단백질에 함유되는 경우 친수성 영역을 제공하는 아미노산 잔기의 임의의 서열을 정의하는 것이다. 상기 친수성 영역은 단백질분해 절단 부위에서 효소에 의한 절단을 촉진할 수 있다.

[0129] 키메라 유전자는 발현 벡터내로 삽입되어 적당한 형질전환된 숙주에서 목적하는 키메라 단백질의 발현을 가능케 한다. 발현 벡터는 삽입된 키메라 유전자에 적당한 형질전환된 숙주에서 발현을 조절하기 위한 필수 조절 서열을 제공한다.

[0130] 핵산 구조물은 벡터, 예를 들면, 발현 벡터의 형태일 수 있으며, 특히 염색체, 에피솜 및 바이러스-유래 벡터, 예를 들면, 세균 플라스미드로부터, 박테리오파아지로부터, 트랜스포손으로부터, 효모 에피솜으로부터, 삽입 요소로부터, 효모 염색체 요소로부터, 바콜로-바이러스, 파포바-바이러스, 예를 들어, SV40, 백시니아 바이러스, 아테노바이러스, 계두 바이러스, 가성광견병 바이러스 및 레트로바이러스와 같은 바이러스로부터 유래된 벡터, 및 그의 조합으로부터 유래된 벡터, 예를 들어, 플라스미드 및 박테리오파아지 유전 요소, 예를 들면, 코스미드 및 파지미드로부터 유래된 벡터를 포함할 수 있다. 일반적으로, 이와 관련하여, 숙주에서 폴리펩티드를 발현하는 핵산을 유지, 증식 또는 발현하기에 적합한 임의의 벡터를 발현에 사용할 수 있다.

[0131] 본 발명의 융합 단백질의 발현을 조절하는 조절 요소는 프로모터 영역, 5' 미번역 영역, 신호 서열, 키메라 암호화 서열, 3' 미번역 영역, 및 전사 종결 부위를 포함한다. 숙주로부터 배지내로 분비될 융합 단백질은 또한 신호 서열을 함유한다.

[0132] 유사하게, 다양한 번역 조절 요소가 당해 분야에 통상의 기술을 가진 자들에게 공지되어 있다. 이들로는 리보솜 결합 부위, 및 번역 개시 및 종료 코돈이 포함되나, 이로 한정되지는 않는다.

[0133] 재조합 벡터를 제조하고 이를 이용하여 숙주 세포를 형질전환시키고, 숙주 세포에서 벡터를 복제하고 생물학적으로 활성인 외래 폴리펩티드 및 단백질을 발현시키기 위한 방법 및 물질은 본원에 참고로 인용된 문헌 [Principles of Gene Manipulation, by Old and Primrose, 2nd edition, 1981; and Sambrook *et al.*, Molecular Cloning, 3rd edition, Cold Spring Harbor Laboratory, 2001]에 기술되어 있다.

[0134] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "DNA 폴리뉴클레오티드"는 원형 또는 선형화 플라스미드이거나, 또는 비-감염성 및 비-통합성(즉, 척추동물 세포의 게놈내에 통합되지 않는)일 수 있는 다른 선형 DNA일 수 있다. 선형화 플라스미드는 이전에 원형이었지만, 예를 들면, 제한 엔도뉴클레아제로 절단되어 선형화된 플라스미드이다. 선형 DNA는, 예를 들면, 둘 다 본원에 참고로 인용된 문헌 [Cherng, J.Y., *et al.*, *J. Control. Release*, **60**:343-353, 1999; and Chen, Z.Y., *et al.*, *Mol. Ther.*, **3**:403-410, 2001]에서 논의된 바와 같이 특정 상황에서 유리할 수 있다.

[0135] 본 발명의 또 다른 태양은 전술한 키메라 유전자를 포함하는 벡터의 임의의 뉴클레오티드 서열과 95% 이상 동일

하고, 보다 바람직하게는 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함하는 키메라 유전자를 함유하는 벡터를 포함한다.

[0136] 본 발명의 다른 태양은 전술한 키메라 유전자의 임의의 뉴클레오티드 서열과 95% 이상 동일하고, 보다 바람직하게는 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함하는 키메라 유전자를 포함한다.

[0137] 실질적인 문제로서, 임의의 특정 벡터 또는 키메라 유전자가 본 발명에 따른 뉴클레오티드 서열에 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한지 여부는, 통상적으로 베스트핏 프로그램(위스콘신 서열 분석 패키지, 유니스용 버전 8, 제네텍스 컴퓨터 그룹, 위스콘신주 53711, 매디슨, 유니버시티 리서치 파크 575 사이언스 드라이브)과 같은 공지된 컴퓨터 프로그램을 이용하여 결정할 수 있다. 베스트핏은 두 서열간의 상동성의 가장 우수한 절편을 찾기 위해, 스미스와 워터만의 국소 상동성 알고리즘[Smith and Waterman, *Advances in Applied Mathematics*, 2:482-489, 1981]을 이용한다. 특정 서열이 본 발명에 따른 기준 서열과, 예를 들어, 95% 동일한지 여부를 결정하기 위해 베스트핏 또는 임의의 다른 서열 정렬 프로그램을 이용하는 경우, 동일성 퍼센트가 기준 뉴클레오티드 서열의 전장에 대해 계산되고 기준 서열의 뉴클레오티드의 총 수의 5% 이하의 상동성 차이가 허용되도록 파라미터가 설정됨은 물론이다.

[0138] 코돈 최적화

[0139] "코돈 최적화"는 천연 서열의 하나 이상, 또는 하나보다 많거나, 또는 상당수의 코돈을 대상의 유전자에서 보다 빈번히 또는 가장 빈번히 사용되는 코돈으로 대체함으로써, 문제의 대상, 예를 들면, 인간의 세포에서 증대된 발현을 위해 핵산 서열을 조절하는 것으로서 정의된다. 다양한 종이 특정 아미노산의 특정 코돈에 대해 특별한 편향을 나타낸다.

[0140] 한 태양에서, 본 발명은 폴리뉴클레오티드 발현 구조물 또는 벡터, 및 치료 폴리펩티드 및 그의 단편, 변이체 또는 유도체를 암호화하는 코돈-최적화 암호화 영역의 핵산 단편을 포함하는 숙주 세포, 및 대상에서 질환을 치료 또는 예방하기 위해 폴리뉴클레오티드 발현 구조물, 벡터, 숙주 세포를 이용하는 다양한 방법에 관한 것이다.

[0141] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "코돈-최적화 암호화 영역"은 코돈의 하나 이상, 또는 하나를 초과하거나, 또는 상당수의 코돈을 대상의 유전자에서 가장 빈번히 사용되는 하나 이상의 코돈으로 대체함으로써, 해당 대상의 세포에서의 발현에 적합화된 핵산 암호화 영역을 의미한다.

[0142] 임의의 폴리펩티드 쇄의 아미노산을 암호화하는 코돈을 포함하는 뉴클레오티드 서열에서의 편차는 유전자를 암호화하는 서열에서 변이를 허용한다. 각각의 코돈은 3개의 뉴클레오티드로 이루어지고 DNA를 포함하는 뉴클레오티드는 4개의 특정 염기로 한정되므로, 64개의 가능한 뉴클레오티드의 조합이 존재하며, 이들중 61개는 아미노산을 암호화한다(나머지 3개 코돈은 번역을 종료하는 신호를 암호화한다). 많은 아미노산이 하나하나를 초과하는 코돈에 의해 표시된다. 예를 들면, 아미노산 알라닌 및 프롤린은 4개의 코돈에 의해 암호화되고, 세린 및 아르기닌은 6개 코돈에 의해 암호화되는 반면, 트립토판 및 메티오닌은 단지 1개의 코돈에 의해 암호화된다. 이러한 퇴화는 DNA 염기 조성이 DNA에 의해 암호화되는 단백질의 아미노산 서열은 변화시키지 않고 광범위하게 변화되도록 한다.

[0143] 공통 서열(Consensus Sequence)

[0144] 본 발명은 또한 특정 공통 서열을 갖는 치료 용합 단백질, 및 그의 단편, 유도체 및 변이체를 발현하는 키메라 유전자를 함유하는 발현 플라스미드에 관한 것이다. "공통 서열"은, 예를 들면, 서로 비교된 2개 이상의 서열의 각각의 위치에서 가장 흔히 존재하는 아미노산을 나타내는 이상화된 서열이다. 공통 서열은 각각의 아미노산이 천연적으로 존재하는 상이한 서열의 그 부위에서 가장 빈번히 존재하는 아미노산인, 이론상 대표적인 아미노산 서열이다. 상기 용어는 또한 이론상의 공통 서열과 가까운 실제 서열을 말한다. 공통 서열은, 예를 들면, 공유된 기능적 또는 구조적 목적을 갖는 서열로부터 유도될 수 있다. 상기 서열은 상동성을 최대화하기 위해 특정한 구조적 또는 기능적 영역의 가능한 한 많은 공지된 예를 정렬시킴으로써 정의될 수 있다. 서열은 일반적으로 각각의 특정 아미노산이 그 위치에서 합리적으로 우세할 때 공통서열로 인정되며, 비교 기준을 구성하는 서열의 대부분은 오히려 약간의 치환, 예를 들면, 0 내지 약 100개 치환에 의한 공통서열과 관련된다. 일반적으로, 야생형 비교 서열은 공통 서열과 약 50%, 75%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일하

다. 따라서, 본 발명의 폴리펩티드는 공통 서열과 약 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일하다.

[0145] "공통 아미노산"은 공통 단백질에서 해당 위치를 차지하기 위해 선택된 아미노산이다. 공통 아미노산을 선택하기 위해 구성되는 시스템은 컴퓨터 프로그램, 또는 하나 이상의 컴퓨터 프로그램과 "수동" 분석 및 계산의 조합일 수 있다. 공통 아미노산이 정렬된 아미노산 서열의 각 위치에 대해 수득되면, 이들 공통 아미노산은 공통 단백질의 아미노산 서열을 수득하기 위해 "일렬로 정렬된다".

[0146] 치료적 용도

[0147] 허혈성 질환 또는 질병 및/또는 신경 손상의 완화 및 치료를 위한 약제의 제조에 있어 전술한 치료 용합 단백질의 용도가 포함된다. 심장 및 뇌에서 저산소증을 유발하는 허혈성 질환 또는 질병은 PTD-PLC 용합 단백질의 투여에 의해 효과적으로 완화될 수 있다.

[0148] 일반적으로, 허혈성 상태중에 칼슘 이온의 유입은 미토콘드리아 기공의 개방을 야기하여, 칼슘의 세포내 농도를 더 증가시키고 많은 세포질 단백질, 예를 들면, 프로테아제 및 엔도뉴클레아제를 활성화시킨다. 칼슘-활성화된 프로테아제는 통상적으로 세포내 칼슘 수준을 조절하는 단백질을 분해시켜, 단백질과 칼슘과의 반응성을 감소시킨다. 이것은 심근 비대, 심부전, 아포토시스 또는 괴사를 야기한다. PLC-δ 1은 과량의 칼슘이 세포질에 존재하는 경우 칼슘의 유입을 억제하는 작용을 한다.

[0149] 본 발명의 치료 용합 단백질은 하나 이상의 화합물 또는 구조물과 함께 공투여될 수 있다. 다른 화합물로는 항혈소판 약물, 항응고 약물 또는 항혈전 약물이 포함되나, 이로 한정되지는 않는다. 다른 구조물로는 PLC의 분해를 방지하는 PTD-칼페인 또는 PTD-카스파제 억제제가 포함되나, 이로 한정되지는 않는다.

[0150] 본 발명의 치료 용합 단백질은 심근 세포, 예를 들면, 심장 근육세포, 뇌실 근육세포, 심방 근육세포, 심장 줄기 세포, 내피 세포, 혈관 평활근 세포, 심장박동기 세포, 근섬유아세포 또는 섬유아세포, 및 신경 세포, 예를 들면, 뉴런(신경 세포 또는 뉴로사이트(neurocyte)로도 지칭된다)와 같은 세포 또는 세포 유형들에 표적화될 수 있다.

[0151] 방법 및 투여

[0152] 본 발명은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 함께, 치료 용합 폴리펩티드, 또는 그의 단편, 변이체 또는 유도체를 전달하기 위한 방법을 제공한다. 치료 용합 폴리펩티드는, 본원에 기술된 바와 같은 조성물의 투여시 대상에서 치료 반응이 야기되도록, 본원에 기술된 하나 이상의 조성물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 재조합 단백질, 특히 용합 단백질, 또는 정제된 서브유닛으로서 제공된다. 상기 전달은, 예를 들면, 피부, 코, 눈을 통해 근육, 뇌 또는 심장으로, 또는 정맥내 주사에 의해 일어날 수 있다.

[0153] 용어 "대상"은 인간, 원숭이, 암소(cow), 양, 말, 돼지, 소(cattle), 염소, 개, 고양이, 마우스, 래트, 그로부터 배양된 세포 및 그의 유전자도입 종들과 같은 살아있는 유기체를 포함하는 것이다. 바람직한 태양에서, 대상은 인간이다.

[0154] 용어 "척추동물"은 단일 "척추동물" 및 다수의 "척추동물"을 포함하는 것이며, 포유동물 및 조류, 및 어류, 파충류 및 양서류도 포함한다.

[0155] 용어 "포유동물"은 단일 "포유동물" 및 다수의 "포유동물"을 포함하는 것이며, 인간; 영장류, 예를 들면, 유인원, 원숭이(예를 들어, 올빼미, 다람쥐, 꼬리감기원숭이(cebus), 붉은털원숭이(rhesus), 아프리카 초록원숭이(African green), 파타스원숭이(patas), 사이노물구스원숭이(cynomolgus) 및 긴꼬리원숭이(cercopithecus)), 오랑우탄, 비비, 긴팔원숭이 및 침팬지; 개과, 예를 들면, 개 및 늑대; 고양이과, 예를 들면, 고양이, 사자 및 호랑이; 말과, 예를 들면, 말, 당나귀 및 얼룩말; 식용동물, 예를 들면, 소, 돼지 및 양; 육체동물, 예를 들면, 사슴 및 기린; 곰류, 예를 들면, 곰; 및 기타 동물, 예를 들면, 토끼, 마우스, 흰족제비, 물개, 고래가 포함되나, 이로 한정되지는 않는다. 특히, 포유동물은 인간 대상, 식용 동물 또는 반려 동물일 수 있다.

[0156] 용어 "조류"는 단일 "조류" 및 다수의 "조류"를 포함하는 것이며, 오리, 거위, 제비갈매기, 섬새류 및 갈매기와 같은 야생 물새류; 및 칠면조, 닭, 메추라기, 꿩, 거위 및 오리과와 같은 가금류종이 포함되나, 이로 한정되지는 않는다. 용어 "조류"는 또한 찌르레기 및 잉꼬와 같은 참새목 조류도 포함한다.

- [0157] 본 발명은 또한 인간에게 본원에 기술된 하나 이상의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 치료 반응을 유발하거나 증대시키거나 조절하기 위한 방법을 제공한다. 상기 방법에서, 조성물은 하나 이상의 폴리펩티드, 또는 그의 단편, 변이체 또는 유도체를 포함할 수 있으며, 이때 단백질은 재조합 단백질, 특히 융합 단백질 또는 정제된 서브유니트로서 제공된다.
- [0158] 본원에서 사용된 바와 같이, "치료 반응"은 대상에게 전달시, 본원에 개시된 바와 같은 조성물에 대해 양성 반응을 유도하는 대상의 능력을 말한다.
- [0159] 상기에서 언급한 바와 같이, 본 발명의 조성물은 질환 또는 질환 상태를 치료하고 예방하기 위해 사용될 수 있다. 본원에서 정의된 바와 같이, "치료"는 대상에서 질환 또는 질환 증상의 중증도를 예방하거나 치료하거나 저지하거나 감소시키고/시킴거나, 질환의 악화를 야기하지 않기 위한 본 발명의 하나 이상의 조성물의 사용을 말한다.
- [0160] 본 발명의 일부로 간주되는 허혈/저산소증에 의해 야기되거나 또는 이를 유발하는 질환 또는 질환 상태로는 칼슘 과부하, 심장 저산소증, 심장 저산소증-재산소화, 심장 허혈-재관류 손상, 허혈성 심장 질환, 심부전, 심장 비대, 심장 수술, 외상성 심장 손상, 관상동맥 조영술, 혈관 결함 또는 폐쇄(혈류의 폐색), 선천성 심장 질환, 울혈성 심부전, 심장 세포 근육 재생, 화학요법 유도성 심근병증, 심근경색, 심장마비, 심장독성, 기생충 감염으로 인한 심장 손상, 돌발성 심장 아밀로이드증, 심장 이식 또는 외상성 심장 손상이 포함되나, 이로 한정되지는 않는다.
- [0161] 본 발명의 일부로 간주되는, 허혈/저산소증에 의해 야기되거나 이를 유발하는 또 다른 질환 또는 질환 상태로는 외상성 뇌 손상, 신경학적 질환 또는 손상, 신경 질환 또는 손상(예를 들면, 척수), 동상, 허혈성 또는 출혈성 뇌졸중, 두개내 출혈(지주막하 출혈, 혈전용해제-유도성 출혈 등), 혈병, 저산소증-유도성 아포토시스, 및 허혈-재관류후 조직 손상이 포함되나, 이로 한정되지는 않는다.
- [0162] 용어 "예방"은 대상에서 치료 반응을 야기하기 위한 본 발명의 하나 이상의 조성물의 용도를 말한다. 본 발명의 임의의 조성물이 모든 질환의 증상을 완전히 치료하거나 제거할 필요는 없다.
- [0163] 특정 태양에서, 본 발명의 하나 이상의 조성물은 본원에 기술된 방법에 의해 대상에게 전달되어, 효과적인 치료 반응을 달성한다. 보다 특히, 본 발명의 조성물은 피부, 근육, 뇌조직, 폐조직, 간조직, 비장 조직, 골수 조직, 흉선 조직, 심장 조직, 예를 들면, 심근, 심장내막 및 심낭, 림프 조직, 혈액 조직, 뼈 조직, 췌장 조직, 신장 조직, 담낭 조직, 위 조직, 장 조직, 정소 조직, 난소 조직, 자궁 조직, 질 조직, 직장 조직, 신경계 조직, 눈 조직, 선 조직, 혀 조직, 및 결합 조직, 예를 들면, 연골을 포함하나, 이로 한정되지는 않는 대상의 임의 조직에 투여될 수 있다. 바람직한 조직은 심장 및 뇌 조직이다.
- [0164] 또한, 본 발명의 조성물은 폐, 입, 비강, 위, 복강, 장, 임의의 심실, 정맥, 동맥, 모세관, 림프관, 자궁강, 질강, 직장강, 관절강, 뇌실, 척수내 척추관, 안구강, 침샘 또는 간의 도관의 내강을 포함하나 이로 한정되지는 않는, 대상의 임의의 내강에 투여될 수 있다. 본 발명의 조성물을 침샘 또는 간의 도관의 내강에 투여하는 경우, 목적 폴리펩티드는 침샘 및 간에서 발견되어 폴리펩티드는 침샘 또는 간 각각으로부터 대상의 혈류내로 전달된다. 혈류내로 목적 폴리펩티드를 방출하기 위해 침샘, 간 및 췌장을 이용하여 위장계의 분비 기관에 투여하기 위한 특정 방식은 본원에 그대로 참고로 인용된 미국 특허 제 5,837,693 호 및 제 6,004,944 호에 개시되어 있다.
- [0165] 개시된 방법에 따르면, 본 발명의 조성물은 주사, 정맥내(i.v.), 근육내(i.m.), 피하(s.c.) 또는 폐내 경로에 의해 투여될 수 있다. 다른 적당한 투여 경로로는 기관지내 적하, 경피, 안내, 비내, 흡입, 강내, 관내(예를 들면, 췌장내로) 및 뇌실질내(즉, 임의의 조직내로) 투여가 포함되나, 이로 한정되지는 않는다. 정맥내 투여의 경우, 적절한 약학적으로 허용되는 담체, 예를 들면, 포스페이트 완충 식염수, 식염수, 또는 약물의 정맥내 투여에 사용되는 다른 물질을 사용할 수 있다. 경피 전달은 피내(예를 들면, 피부 또는 표피내로), 경피(예를 들면, 경피적) 및 경점막 투여(즉, 피부 또는 점막 조직 내로 또는 그를 통해)가 포함되나, 이로 한정되지는 않는다. 강내 투여로는 경구, 질, 직장, 코, 복막 또는 장내 강, 및 경막내(즉, 척추관내로), 실내(즉, 뇌실 또는 심실내로), 동맥내(즉, 심장 동맥내로) 및 지주막하(즉, 뇌의 지주막하 공간내로) 투여가 포함되나, 이로 한정되지는 않는다.
- [0166] 투여방식이 목적 펩티드 또는 단백질의 전달 또는 발현을 목적하는 조직에서, 치료 반응이 필요한 인간에서 질환 상태에 대한 치료 반응을 야기하기에 충분한 양으로 야기하는 한, 어떤 투여 방식도 사용할 수 있다.

- [0167] 본 발명의 투여 수단은 침 주사(예를 들면, 멸균 수성 분산액으로, 바람직하게는 등장성), 경피, 카테터 주입, 바이오리스팅(biolytic) 주사기, 입자 가속기(예를 들면, "유전자 총" 또는 공압식 "무침" 주사기) [Vahlsing, H., *et al.*, *J. Immunol. Methods*, **171**:11-22, 1994], 피그제트(Pigjet)[Schrijver, R., *et al.*, *Vaccine*, **15**:1908-1916, 1997], 바이오젝터(Biojector)[Davis, H., *et al.*, *Vaccine*, **12**:1503-1509, 1994; Gramzinski, R., *et al.*, *Mol. Med.*, **4**:109-118, 1998], 어드반타제트(AdvantaJet)[Linmayer, I., *et al.*, *Diabetes Care*, **9**:294-297, 1986], 메디-젝터(Medi-jector)[Martins, J., and Roedl, E.J., *Occup. Med.*, **21**:821-824, 1979], 젤폼 스폰지 데포, 기타 상업적으로 시판하는 데포 물질(예를 들면, 하이드로겔), 삼투압 펌프(예를 들면, 알자(Alza) 미니펌프), 경구 또는 좌약 고체 약학 제형, 예를 들면, 정제, 환제, 연질 및 경질 캡슐, 액체, 현탁액, 시럽, 과립 및 엘릭시르제, 국소용 피부 크림 또는 젤, 및 디켄팅, 폴리뉴클레오티드 코팅 봉합사의 사용[Qin, Y., *et al.*, *Life Sciences*, **65**:2193-2203, 1999] 또는 수술시 국소 적용이 포함된다.
- [0168] 특정 투여 방식은 근육내 침-기계 주사 및 카테터 주입을 통한 폐 적용이다. 에너지-보조 플라즈미드 전달 (EAPD) 방법도 또한 본 발명의 조성물을 투여하기 위해 사용될 수 있다. 한가지 상기 방법은 전기천공으로 통상적으로 알려진 절차인 주입된 조직에 단시간의 전기 펄스를 적용하는 것을 포함한다(일반적으로 문헌 [Mir, L.M. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, **96**:4262-4267, 1999; Hartikka, J., *et al.*, *Mol. Ther.*, **4**:407-415, 2001; Mathiesen, I., *Gene Ther.*, **6**:508-514, 1999; Rizzuto G., *et al.*, *Hum. Gen. Ther.*, **11**:1891-1900, 2000] 참조). 본 단락에 인용된 참조문헌은 각각 본원에 그대로 참고로 인용된다.
- [0169] 본 발명의 하나 이상의 조성물의 효과량을 결정하는 것은, 예를 들면, 발현되거나 직접 투여되는 융합 폴리펩티드, 그의 변이체 또는 유도체, 대상의 연령, 체중 및 성별, 치료가 필요한 정확한 상태 및 그의 중증도, 투여 경로, 융합 폴리펩티드의 생체내 반감기, 흡수 효율, 및 치료될 부위를 포함하여 많은 요인들에 따라 달라진다. 치료는 환자 반응에 비추어 임상적 판단을 기준으로 필요한 대로 반복될 수 있다.
- [0170] "약학적 효과량" 또는 "치료 효과량"은 질환 상태에 대한 치료 또는 임상 반응을 야기하기에 충분한 양이다. 용어 "약학적 효과량" 또는 "치료 효과량"은 상호교환적이다. 상기 요인들을 기준으로, 정확한 양, 용량의 수 및 투여 시기를 결정하는 것은 당해 분야에 통상의 기술에 속하며 주치의 또는 수의사에 의해 용이하게 결정될 것이다.
- [0171] 포유동물, 특히 인간에게 투여하는 경우, 활성물질의 일일 투여량은 0.01 mg/kg 체중, 전형적으로는 약 1 mg/kg 일 것으로 예상된다. 상기 투여량은 평균적 경우의 예이다. 피코몰 및 나노몰 농도를 포함하여 더 높거나 낮은 투여량이 유리한 경우가 있을 수 있음은 물론이며, 상기 경우도 본 발명의 범위에 속한다.
- [0172] 본 발명은 또한 본원에 개시된 바와 같은 융합 폴리펩티드(들) 및 또 다른 약학적 활성 물질을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 융합 폴리펩티드(들) 및 관련된 약학적 활성 물질은 약학적으로 허용되는 하나 이상의 담체 또는 부형제와 함께 사용될 수 있다. 상기 담체로는 희석제(예를 들면, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로스 및/또는 글리신), 윤활제(예를 들면, 실리카, 활석, 스테아르산 및 폴리에틸렌 글라이콜), 결합제(예를 들면, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈), 및 봉해제, 예를 들면, 전분, 아가, 알긴산 또는 그의 나트륨 염, 및/또는 흡수제, 착색제, 향료 및 감미제, 식염수, 완충 식염수, 리포솜, 물, 글리세롤, 에탄올 및 그의 혼합물이 포함될 수 있으나, 이로 한정되지는 않는다.
- [0173] 본 발명의 조성물은 임의의 다양한 완충제에 가용화될 수 있다. 적당한 완충제로는, 예를 들면, 포스페이트 완충 식염수(PBS), 일반 식염수, 트리스 완충액 및 인산 나트륨(예를 들면, 150 mM 인산 나트륨)이 포함된다. 불용성 폴리뉴클레오티드는 약산 또는 약염기에 가용화된 후, 완충제로 목적 부피로 희석될 수 있다. 완충제의 pH는 적절한 대로 조정될 수 있다. 또한, 약학적으로 허용되는 첨가제를 사용하여 적절한 삼투질 농도를 제공할 수 있다. 상기 첨가제는 당해 분야에 숙련된 자의 권한에 속한다. 생체내 사용되는 수성 조성물의 경우, 멸균 피로젠-비함유수를 사용할 수 있다. 상기 제형은 인간에게 투여하기에 적절한 약학적으로 허용되는 조성물을 제조하기 위해 적당량의 수용액과 함께 효과량의 폴리뉴클레오티드를 함유한다.
- [0174] 본 발명의 조성물은 공지된 방법에 따라 제형화될 수 있다. 적당한 제조 방법은, 예를 들면, 본원에 그대로 참고로 인용된 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Edition, A. Osol, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1980; and Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition, A.R. Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995]에 기술되어 있다. 조성물은 수용액으로 투여할 수 있지만, 또한 유화액, 겔, 용액, 현탁액, 동결건조 형태, 또는 당해 분야에 공지된 임의의 다른 형태로도 제형화될 수 있다.

[0175] 하기의 실시예는 예시를 위해서만 포함되며, 첨부된 청구의 범위로 정의되는 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아니다. 실시예에 인용된 모든 참조문헌은 본원에 그대로 참고로 인용된다.

실시예

[0176] **실시예 1**

[0177] **PTD-PLC- δ 1을 함유하는 발현 벡터의 제조**

[0178] HSP-70을 암호화하는 염기 서열을 인간 전사 인자 Hph-1(진뱅크(GenBank) 수탁 번호: U63386)의 N-말단으로부터 858번째 아미노산 티로신으로부터 868번째 아미노산까지의 펩티드 영역을 암호화하는 염기 서열과 결합시키기 위해, 하기의 염기 서열을 갖는 프라이머를 합성하였다:

[0179] Hph-1의 N-말단으로부터 858번째 아미노산 티로신으로부터 868번째 아미노산 아르기닌까지의 염기 서열을 갖는 pET28B(+) 벡터내에 클로닝하기 위한 제한 효소 *Bam*HI에 상응하는 염기 서열; 및 상기 염기 서열의 5'-말단 및 PTD-PLC- δ 1의 3'-말단에 상응하는 서열을 사용하여 클로닝하기 위한 제한 효소 *Hind*III에 상응하는 염기 서열. PCR은 상기 프라이머, 주형으로서 PTD-PLC- δ 1 단백질의 전체 유전자를 함유하는 pRS 벡터(인비트로젠(Invitrogen)사), 및 *pfu* 터보 DNA 폴리머라제(스트라타이진(Stratagene), cat.# 600252-51)를 사용하여 수행하였다.

[0180] PCR 반응 생성물은 제한 효소 *Eco*RI 및 *Hind*III로 절단하고 퀴아퀵(Quiaquick) PCR 정제 키트(퀴아젠(QIAGEN), cat.# 28104)로 정제하였다. 정제된 생성물을 겔 추출 방법을 이용하여 정제된 pET28B(+)의 *Bam*HI 및 *Hind*III 부위내로 클로닝하여 재조합 발현 벡터를 제조하였다. 제조된 재조합 벡터는 "pPTD-PLC- δ 1"으로 명명하였다.

[0181] **실시예 2**

[0182] **대장균(*E.coli*) 형질전환체의 제조 및 융합 단백질의 발현 및 정제**

[0183] 대장균 BL21-DE3(ATCC No. 53863)을 열충격 형질전환에 의해 상기 실시예 1에서 제조한 발현 벡터 pPTD-PLC- δ 1로 형질전환시키고, 형질전환된 대장균 균주를 4 ml의 LB 배지에 접종하고 37°C에서 14시간동안 교반하면서 예비-배양하였다. 이어서, 예비-배양 배지를 250 ml의 LB 배지(10 g 카제인胨장 소화물, 5 g 효모 추출물, 10 g 염화 나트륨)에 접종하고 37°C에서 3시간동안 배양하였다. 이어서, 1 mM의 IPTG(아이소프로필 β -D-티오갈락토피라노시드; 킵코(Gibco)BRL cat.# 15529-019)를 배양 배지에 가하고, 상기 혼합물을 22°C에서 8시간동안 배양하여 융합 단백질의 발현을 유도하였다. 배양 배지를 4°C 및 6,000 rpm에서 20분간 원심분리하고, 상등액을 제거하여 펠릿을 수득하였다. 상기에서 수득한 펠릿을 10 ml의 완충액 1(50 mM NaH₂PO₄, 300 mM NaCl, 10 mM 이미다졸, pH 8.0)에 용해시키고 얼음상에서 300 W의 강도로 초음파 처리기(히트 시스템즈, 초음파 처리기 XL)로 6초간 초음파처리한 후 냉각하였다. 전체 초음파처리시간이 8분에 이르도록 초음파처리 및 냉각 단계를 반복하였다. 용해물을 4°C 및 12,000 rpm에서 10분간 원심분리하고, 파쇄된 대장균 세포를 제거하여 순수한 용해물만을 수거하였다. 수거한 용해물에, 0.5 ml의 50% Ni²⁺-NTA 아가로스 슬러리(퀴아젠, cat.# 30230)를 가하고, 상기 현탁액을 4°C 및 200 rpm에서 1시간동안 교반하여, 융합 단백질 및 Ni²⁺-NTA 아가로스를 서로 결합시켰다. 혼합물을 0.8 x 4 cm 크로마토그래피 컬럼(바이오래드(BioRad), cat.# 731-1550)에 통과시켰다. 생성 물질을 4 ml의 완충액 2(20 mL 트리스-HCl, 500 mM NaCl, 20 mM 이미다졸, pH 7.9)로 2회 세척하고, 1 ml의 완충액 3(50 mM NaH₂PO₄, 300 mM NaCl, 250 mM 이미다졸, pH 8.0) 및 1 ml의 완충액 4(50 mM NaH₂PO₄, 300 mM NaCl, 500 mM 이미다졸, pH 8.0)로 처리하여 융합 단백질 분획을 수득하였다. 상기 분획을 PD-10 탈염 컬럼(아머삼-파마시아 바이오테크(Amersham-Pharmacia Biotech) cat.# 17-0851-01)을 사용하여 탈염시켰다. 분리 및 정제된 PTD-PLC- δ 1 융합 단백질을 SDS-PAGE에 적용한 후 쿠마시 블루 염색으로 분석하고, 결과를 도 1에 나타내었다.

[0184]

실시예 3

[0185]

PTD-PLC- δ 1은 심근 세포에서의 허혈을 방지한다

[0186]

1 내지 3일된 흰쥐 각각의 심장을 분리하여 PBS에 넣고, 좌심실만 분리한 후 마이크로 절개 가위를 사용하여 약 1 mm³의 크기로 절단하고, 여기에 5 ml의 콜라게나제 II(0.8 mg/ml, 262 단위/mg, 킵코 BRL)를 첨가하였다. 상기 현탁액을 37°C에서 5% CO₂ 배양기에 5분간 방치하고, 부유하는 콜라게나제 II를 제거하였다. 5 ml의 새로운 콜라게나제 II를 가하고 현탁하고, 상기 현탁액을 5분간 더 방치한 다음, 상등액을 새로운 튜브로 옮겼다. 5 ml의 세포 배양 배지(10% FBS-함유 α -MEM, 킵코 BRL)를 가하고, 세포 용액을 1200 rpm에서 4분간 원심분리하고 세포를 수거하였다. 상기 절차를 거의 조직이 잔류하지 않을 때까지 7 내지 9회 반복하고, 단일 세포로서 분리된 세포 현탁액을 하나의 튜브에 수거하였다. 세포를 100-mm 조직 배양 플레이트 상에서 1 내지 3시간동안 배양하여 섬유아세포만이 플레이트에 부착하도록 하고, 플레이트에 부착되지 않은 세포를 수거하고 5 x 10⁵ 세포/ml의 농도로 접종하고 배양하였다. 4 내지 6시간후에, 새로운 배지로 교체한 다음, 0.1 mM BrdU를 가하여 섬유아세포의 성장을 억제하고, 동시에 다양한 농도(대조군의 경우 0 μ M, 및 시험군의 경우 0.1 μ M, 0.5 μ M 및 1.0 μ M)의 PTD-PLC- δ 1 단백질을 배양된 심근 세포에 가하였다. 이어서, 세포를 저산소 조건에서 12시간동안 배양하였다. 상기 저산소 조건에서의 배양은 밀폐 가슴 챔버(혐기성 환경, 써모포마(ThermoForma), 미국 오하이오주 마리에타)에서 수행하였으며, 37°C에서 유지하고 10% CO₂, 5% H₂ 및 85% N₂의 혼합 가스를 계속 공급하였다. 배양 단계에서 배지로서, 1% 소 태아 혈청만을 함유하는 배지를 사용하였다. 배양된 세포는 항-PTD-PLC- δ 1 항체를 사용하여 웨스턴 블롯(Western blot)으로 분석하였다.

[0187]

그 결과, PTD-PLC- δ 1 단백질의 전달 효과가 농도-의존성 방식으로 증가되었음을 나타내었다. 저산소 조건하에서 12시간동안 배양된 심근 세포에서 PTD-PLC- δ 1 단백질이 0 내지 500 nM의 농도 구배에 유지되었으며, 세포 생존율이 잔류하는 PTD-PLC- δ 1 단백질의 농도 구배에 따라 증가되었음을 볼 수 있다(도 2A 참조). 또한, 세포 생존율은 잔류하는 PTD-PLC- δ 1 단백질의 농도 구배에 따라 증가하였다(도 2B 참조).

[0188]

실시예 4

[0189]

PTD-PLC- δ 1은 허혈성 심근 세포에서 칼슘 과부하를 억제한다

[0190]

세포질내 유리 Ca²⁺의 농도 측정은 공초점 현미경 분석에 의해 수행하였다. 저산소 조건하에서 심근 세포에 정제된 PTD-PLC- δ 1을 1 μ M의 농도로 가한 다음, 세포를 12시간동안 배양하고 칼슘 농도를 측정하였다. 이를 위해, 라미닌(5 g/cm²)으로 코팅된 얇은 유리 구획위에서, 새로 태어난 흰쥐의 심근 세포를 0.1 mM BrdU-함유 세포 배양 배지(10% FBS-함유-MEM, 킵코 BRL)에서 하루동안 배양하였다. 배양 완료후, 세포를 0.265 g/l CaCl₂, 0.214 g/l MgCl₂, 0.2 g/l KCl, 8.0 g/l NaCl, 1 g/l 글루코스, 0.05 g/l NaH₂PO₄ 및 1.0 g/l NaHCO₃로 이루어진 변형된 티로드(Tyrode) 용액으로 세척하였다. 상기 변형 티로드 용액을 암실에서 실온에서 2 μ M 플루오-4 아세톡시메틸 에스터(플루오(Fluo)-4 AM, 모레큘라 프로브(Molecular Probes), 오리건주 유진)와 함께 20분간 부하시켰다. 아르곤 레이저 공초점 현미경(레이카(Leica), 독일 솔름스)을 사용하여 형광 영상을 획득하였다. 488 nm에서 역전되는 아르곤 레이저를 사용하여 형광색소를 여기시키고, 510 내지 560 nm 대역 통과 필터를 통해 형광 방출을 수거하였다. 또한, 세포내 유리 Ca²⁺의 상대적 변화를 형광 강도 측정에 의해 측정하였다.

[0191]

그 결과, 저산소 조건하에서 12시간동안 배양된 심근 세포에서 칼슘의 과부하가 산소 조건하에서 배양된 대조군에서보다 약 3배 더 높음을 나타내었다. 그러나, 저산소 조건하에서 심근 세포를 100 nM의 PTD-PLC- δ 1 단백질로 처리한 경우, 세포내 칼슘 과부하가 대조군과 거의 동일한 수준으로 회복되었다(도 3 참조).

[0192]

실시예 5

[0193] **심근 경색 동물 모델에서 심장 허혈 부위의 치료시 PTD-PLC- δ 1의 효과**

[0194] 좌전 하행 관상동맥 봉합후 재관류에 의해 흰쥐에서 심근경색을 유도하였다. 일반적인 마취하에, 8주된 스프래그-다우리(Sprague-Dawley) 수컷 래트(각각 약 205 g 계량)를 기관내 튜브를 사용하여 삽관한 후 양압(180 ml/분)으로 통기시키고, 하바드(Harvard) 통풍기를 사용하여 산소-함유(2 L/분) 실내 공기로 통기를 유지하였다. 래트의 심장을 좌측 개흉술에 의해 노출시키고, 좌전 하행 관상 동맥을 5-0 실크 봉합사로 봉합한 후 1시간동안 방치하였다. 좌전 하행 관상동맥을 1시간동안 봉합한 후, 100 nM PTD-PLC- δ 1을 래트에게 정맥내 주사하고, 동시에 봉합을 풀었다.

[0195] 하나의 군(n = 3)에서, 심장 허혈 부위에서 PLC- δ 1의 양을 측정하기 위해, 재관류를 3시간동안 수행하고, 조직내 PLC- δ 1 단백질의 잔류량을 분석하였다. 또 다른 군(n = 3)에서는, 허혈성 부위에서 심근 세포의 생존에 대한 PTD-PLC- δ 1의 효과를 측정하기 위해, 봉합 해제후 2주동안 재관류를 계속하였다. 봉합을 풀 때, 동물을 사육실에서 그의 일반적인 환경에서 2주간 양육한 후, 심장을 분리하였다.

[0196] 분리된 심장을 10%(v/v) 중성으로 완충된 폼알데하이드로 관류시키고, 폼알데하이드중에 고정시키고, 동일한 두께를 갖는 4개 부분으로 횡으로 절단한 후, 일반적인 방법에 따라 파라핀에 함침시켰다. 2 μ m 두께 부분들을 젤라틴-코팅된 유리 슬라이드 위에 놓아 염료가 이식된 조직 부위의 연속 부분상에 작용할 수 있게 하였다. 이어, 파라핀 제거 및 재수화 후에, 세포학적 세부사항들, 예를 들면, 핵, 세포질 및 결합 조직을 관찰하기 위해 부분들을 헤마톡실린 및 에오신으로 염색하였다.

[0197] PLC- δ 1의 양의 분석 결과, 신장 및 간에서 PTD-PLC- δ 1이 주입된 시험군은 대조군과 차이가 없는 것으로 나타났다. 그러나, 심장에서는 주입된 PTD-PLC- δ 1 단백질이 상당량 존재하였으며, 단백질 키나제 C의 포스포릴화가 매우 증가함을 알 수 있었다(도 4 참조).

[0198] 심근 세포의 생존에 대한 PTD-PLC- δ 1의 효과를 분석한 결과, PTD-PLC- δ 1을 정맥내 주사한 군에서 심근 세포의 생존율이 대조군보다 훨씬 더 높음을 알 수 있었다(도 5 참조).

[0199] 발명의 요약 및 요약서 부분이 아니라, 상세한 설명 부분은 청구의 범위를 설명하기 위해 제공되는 것임을 인지해야 한다. 발명의 요약 및 요약서 부분은 발명자(들)가 간주하는 바와 같은 본 발명의 하나 이상, 그러나 전부는 아닌 예시적 태양들을 나타낼 수 있으므로, 본 발명 및 첨부된 청구의 범위를 어떤 방식으로든 제한하는 것이 아니다.

도면의 간단한 설명

[0024] 도 1은 니켈 비드를 이용한 PTD-PLC- δ 1의 정제를 나타낸 것이다. 제 1 열은 표준 분자량 단백질을 나타내고, 제 2 열은 융합 단백질 PTD-PLC- δ 1을 나타낸다. 인간 PLC- δ 1은 길이가 756개 아미노산이고 약 85 kDa이다.

[0025] 도 2A 및 2B는 저산소증-유도된 심근 세포내로의 본 발명에 따른 PTD-PLC- δ 1의 침투를 나타낸 것이다. 도 2A는 저-산소 조건하에서 12시간동안 배양된 심근 세포에서 0 내지 500 nM의 농도 구배하에서의 PTD-PLC- δ 1 단백질의 양을 나타낸다. 도 2B는 이러한 조건하에서 세포 생존율을 나타낸다. CTL은 대조군이다.

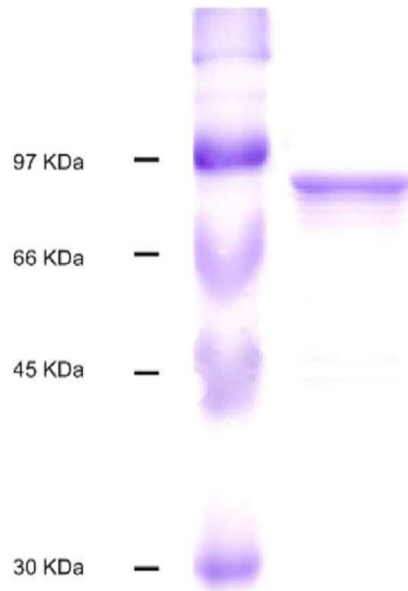
[0026] 도 3은 산소 조건하에서 배양한 대조군(제 1 열)과 비교하여서, 및 100 nM의 PTD-PLC- δ 1 단백질로 처리했을 때(제 3 열), 12시간동안 저-산소 조건(저산소증)하에서(제 2 열) 배양된 심근 세포내 칼슘의 과부화를 나타낸다. 세포내 유리 Ca^{2+} 의 상대적 변화는 형광 강도를 측정함으로써 측정하였다.

[0027] 도 4는 내부 장기(심장, 신장 및 간)로의 PTD-PLC- δ 1의 전달 및 침투를 나타낸다. 심장에서, 단백질 키나제 C(PKC)의 포스포릴화가 나타난다. 제 1 열: 정상; 제 2 열: 저산소(1시간) 및 재관류(3시간); 제 3 열: 저산소(1시간) 및 재관류(3시간) 및 PTD-PLC- δ 1.

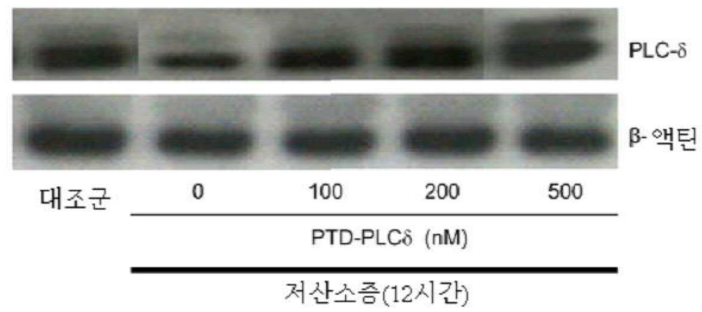
[0028] 도 5는 동물 심근경색 모델에서 심장 허혈 부위의 치료에 대한 PTD-PLC- δ 1의 영향을 나타낸다. 심근 세포의 생존은 PTD-PLC- δ 1의 부재 및 존재하에서 가시화된다. I/R은 허혈후 재관류를 의미한다.

도면

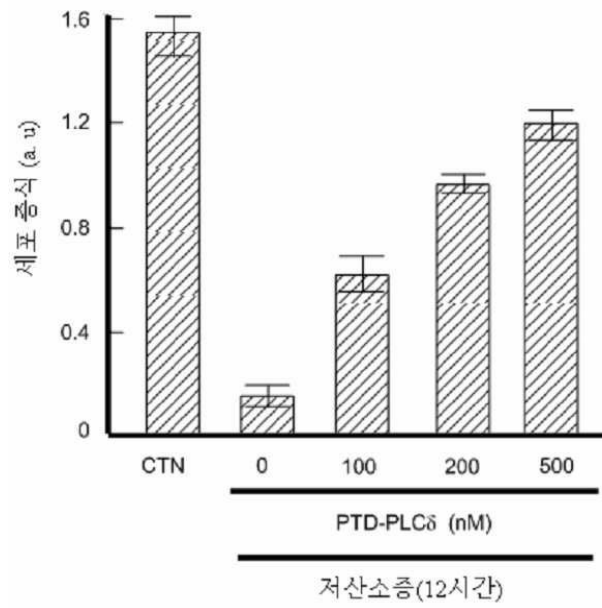
도면1



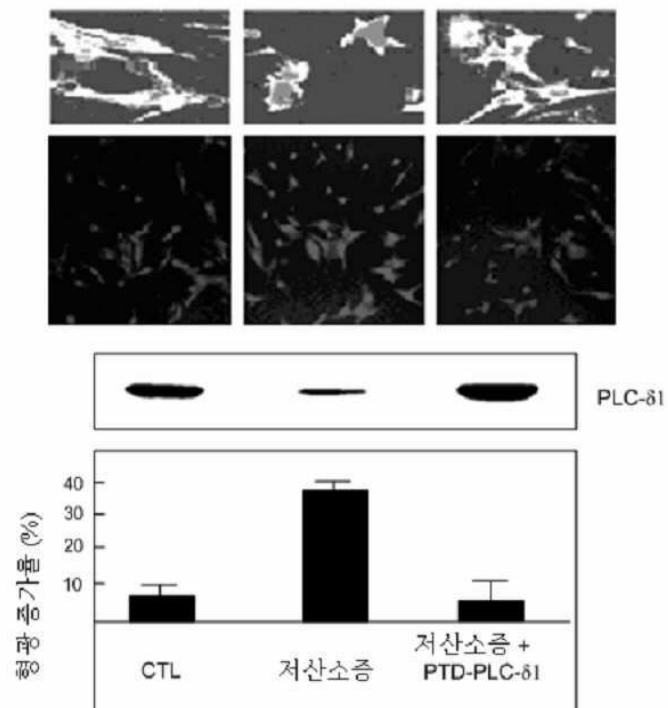
도면2A



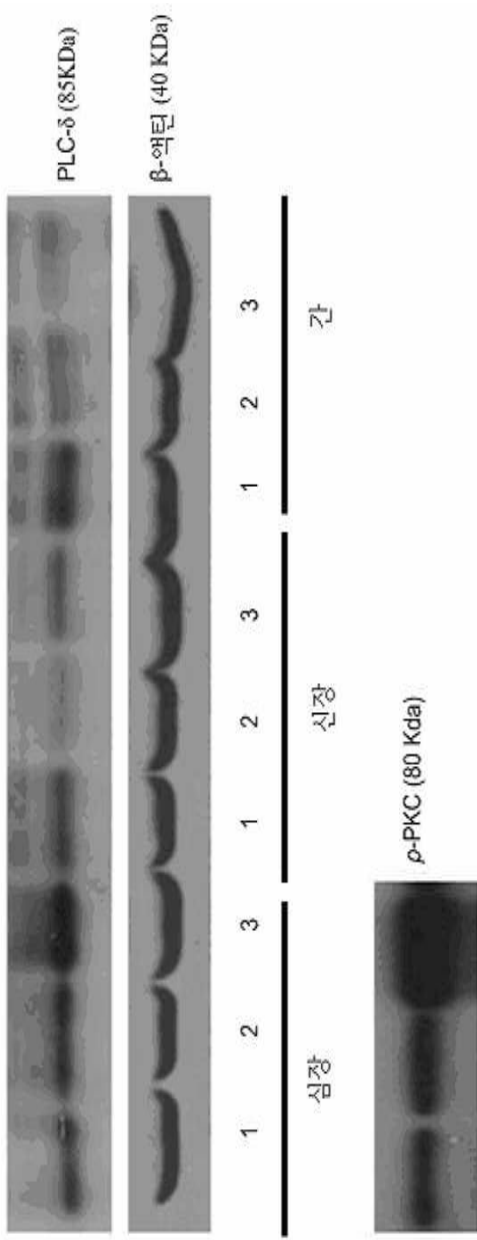
도면2B



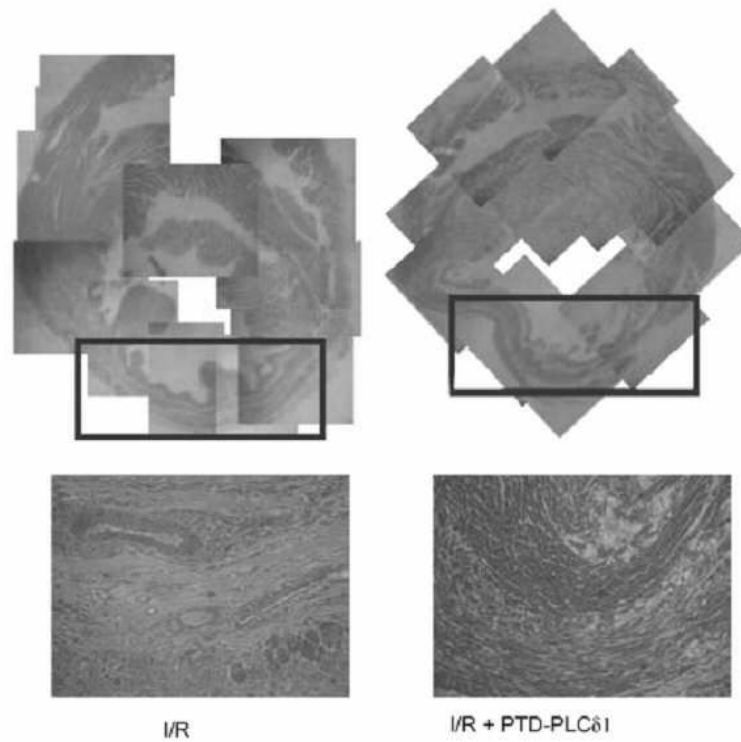
도면3



도면4



도면5



서열목록

SEQUENCE LISTING

- <110> Lee, Sang-Kyou
Lee, Seung-Kyou
Jang, Yang-Soo
Hwang, Ki-Chul
- <120> Pharmaceutical Composition for Alleviation and Treatment of Ischemic Conditions and Method for Delivering the Same
- <130> 2435.003PC01/EKS/GLL
- <140> To Be Assigned
- <141> Herewith
- <170> PatentIn version 3.3
- <210> 1
- <211> 11
- <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Tyr Ala Arg Val Arg Arg Arg Gly Pro Arg Arg
1 5 10

<210> 2

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Ala Lys Ala Ala Arg Gln Ala Ala Arg
1 5

<210> 3

<211> 11

<212> PRT

<213> HIV

<400> 3

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
1 5 10

<210> 4

<211> 16

<212> PRT

<213> Drosophila sp.

<400> 4

Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys
1 5 10 15

<210> 5

<211> 34

<212> PRT

<213> HSV

<400> 5

Asp Ala Ala Thr Ala Thr Arg Gly Arg Ser Ala Ala Ser Arg Pro Thr
1 5 10 15

Glu Arg Pro Arg Ala Pro Ala Arg Ser Ala Ser Arg Pro Arg Arg Pro
 20 25 30

Val Glu

<210> 6
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 6

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5

<210> 7
<211> 26
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 7

Ala Ala Val Ala Leu Leu Pro Ala Val Leu Leu Ala Leu Leu Ala Pro
1 5 10 15

Ala Ala Ala Asp Gln Asn Gln Leu Met Pro
 20 25

<210> 8
<211> 21
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 8

Lys Glu Thr Trp Trp Glu Thr Trp Trp Thr Glu Trp Ser Gln Pro Lys
 1 5 10 15

Lys Lys Arg Lys Val
 20

<210> 9

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Lys Glu Thr Trp Phe Glu Thr Trp Phe Thr Glu Trp Ser Gln Pro Lys
 1 5 10 15

Lys Lys Arg Lys Val
 20

<210> 10

<211> 2271

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 10

atggactcgg gccgggactt cctgaccctg cacggcctac aggatgatga ggatctacag 60

gcgctgctga agggcagcca gctcctgaag gtgaagtcca gctcatggag gagagagcgc 120

ttctacaagt tgcaggagga ctgcaagacc atctggcagg agtcccgcaa ggtcatgcgg 180

accccggagt cccagctggt ctccatcgag gacattcagg aggtgcgaat ggggcaccgc 240

acggagggtc tggagaagtt cgcccgtgat gtgcccgagg accgctgctt ctccattgtc 300

ttcaaggacc agcgaatac actagacctc atgcccctat cgccagctga tgcccagcac 360

tgggtgctgg ggctgcacaa gatcatccac cactcaggct ccatggacca gcgtcagaag 420

ctacagcact ggattcactc ctgcttgcca aaagctgaca aaaacaagga caacaagatg 480

agcttcaagg agctgcagaa cttcctgaag gagctcaaca tccaggtgga cgacagctat 540

gcccgaaga tcttcagga gtgtgaccac tcccagacag actccctgga ggacgaggag 600

attgaggcct tctacaagat gctgaccag cgggtggaga tgcaccgac cttcgccgag 660

gccgaggct cagggagac tctgtcgtg gatcagttag tgacgttct gcagcaccag 720

cagcgggagg aggcggcagg gcctgcctg gccctctccc tcattgagcg ctacgagccc 780

agcgagactg ccaaggcga gcggcagatg accaaggacg gcttctcat gtacttactg 840

tcgctgacg gcagcctt cagcctggca caccgccgtg tctaccagga catggccag 900

ccacttagcc actacctgt gtcctctca cacaacacct acctgctgga ggaccagcta 960

gccgggcca gcagcactga agcctacatc cgggcactgt gcaaaggctg ccgatgcctg 1020

gagcttgact gctgggacgg gccaaccag gaaccaatca tctaccagg ctatacttc 1080

actccaaga tctcttctg cgatgtgctc agggccatcc gggactatgc cttcaaggcg 1140

tccccctacc ctgtcatct atccctggag aaccactgca cactggagca gcagcgcgtg 1200

atggcgggc acctgcatgc catcctgggc cccatgctgt tgaaccgacc actggatggg 1260

gtaccaaca gcctgcctc ccctgagcaa ctgaagggga agatcctgct gaaggggaag 1320

aagctcgggg ggctcctgcc ccctggaggg gaggtggcc ctgaggccac tgtggtgtca 1380

gacgaagacg aggctgctga gatggaggat gaggcagtga ggagccgtgt gcagcacaag 1440

ccaaggagg acaagctcag gctagcacag gagctctctg acatggtcat ttactgcaag 1500

agtgtccact ttgggggctt ctccagtctt ggcacccctg gacaggcctt ctacgagatg 1560
 gcgtccttct ctgagaaccg tgccttcga ctgctccaag aatcaggaaa cggtttgtc 1620
 cgccacaacg tggggcacct ggcagaatc taccggctg gatggagaac agaactcctc 1680
 aactacagcc ccgtggagat gtggaatggg ggctgccaga tcgtggcctt gaatttcag 1740
 acacctgggc cagagatgga cgtgtaccag ggccgcttcc aggacaacgg ggcctgtggg 1800
 tacgtgctga agcccgctt cctgcgagac cccaacggca cctttaacc cgcgcctg 1860
 gctcaggggc cctggtgggc acggaagcgg ctcaacatca gggtcatttc ggggcagcag 1920
 ctgccaaaag tcaacaagaa taagaattca attgtggacc ccaaagtac agtggagatc 1980
 catggcgtga gccgggacgt ggccagccgc cagactgctg tcatcaccaa caatggttcc 2040
 aacctatggt gggacacgga gtttgcgtt gaggtagtgtg tgcctgacct tgcctcatc 2100
 cgcttcttgg tggaagatta tgatgcctcc tccaagaatg acttcattgg ccagagtacc 2160
 atccccttga acagcctcaa gcaaggatac cgccatgtcc acctcatgtc taagaacggg 2220
 gaccagcatc catcagccac cctctttgtg aagatctccc tccaggacta g 2271

<210> 11
 <211> 756
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 11

Met Asp Ser Gly Arg Asp Phe Leu Thr Leu His Gly Leu Gln Asp Asp
 1 5 10 15

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

Ser Ser Ser Trp Arg Arg Glu Arg Phe Tyr Lys Leu Gln Glu Asp Cys
 35 40 45

Lys Thr Ile Trp Gln Glu Ser Arg Lys Val Met Arg Thr Pro Glu Ser
 50 55 60

Gln Leu Phe Ser Ile Glu Asp Ile Gln Glu Val Arg Met Gly His Arg
 65 70 75 80

Thr Glu Gly Leu Glu Lys Phe Ala Arg Asp Val Pro Glu Asp Arg Cys
 85 90 95

Phe Ser Ile Val Phe Lys Asp Gln Arg Asn Thr Leu Asp Leu Ile Ala
 100 105 110

Pro Ser Pro Ala Asp Ala Gln His Trp Val Leu Gly Leu His Lys Ile
 115 120 125

Ile His His Ser Gly Ser Met Asp Gln Arg Gln Lys Leu Gln His Trp
 130 135 140

Ile His Ser Cys Leu Arg Lys Ala Asp Lys Asn Lys Asp Asn Lys Met
 145 150 155 160

Ser Phe Lys Glu Leu Gln Asn Phe Leu Lys Glu Leu Asn Ile Gln Val
 165 170 175

Asp Asp Ser Tyr Ala Arg Lys Ile Phe Arg Glu Cys Asp His Ser Gln
 180 185 190

Thr Asp Ser Leu Glu Asp Glu Glu Ile Glu Ala Phe Tyr Lys Met Leu
 195 200 205

Thr Gln Arg Val Glu Ile Asp Arg Thr Phe Ala Glu Ala Ala Gly Ser
 210 215 220

Gly Glu Thr Leu Ser Val Asp Gln Leu Val Thr Phe Leu Gln His Gln
 225 230 235 240

Gln Arg Glu Glu Ala Ala Gly Pro Ala Leu Ala Leu Ser Leu Ile Glu
 245 250 255

Arg Tyr Glu Pro Ser Glu Thr Ala Lys Ala Gln Arg Gln Met Thr Lys
 260 265 270

Asp Gly Phe Leu Met Tyr Leu Leu Ser Ala Asp Gly Ser Ala Phe Ser
 275 280 285

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

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

Ala Gly Pro Ser Ser Thr Glu Ala Tyr Ile Arg Ala Leu Cys Lys Gly
 325 330 335

Cys Arg Cys Leu Glu Leu Asp Cys Trp Asp Gly Pro Asn Gln Glu Pro
 340 345 350

Ile Ile Tyr His Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Lys Ile Leu Phe Cys Asp
 355 360 365

Val Leu Arg Ala Ile Arg Asp Tyr Ala Phe Lys Ala Ser Pro Tyr Pro
 370 375 380

Val Ile Leu Ser Leu Glu Asn His Cys Thr Leu Glu Gln Gln Arg Val
 385 390 395 400

Met Ala Arg His Leu His Ala Ile Leu Gly Pro Met Leu Leu Asn Arg
 405 410 415

Pro Leu Asp Gly Val Thr Asn Ser Leu Pro Ser Pro Glu Gln Leu Lys

420

425

430

Gly Lys Ile Leu Leu Lys Gly Lys Lys Leu Gly Gly Leu Leu Pro Pro
 435 440 445

Gly Gly Glu Gly Gly Pro Glu Ala Thr Val Val Ser Asp Glu Asp Glu
 450 455 460

Ala Ala Glu Met Glu Asp Glu Ala Val Arg Ser Arg Val Gln His Lys
 465 470 475 480

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

Ile Tyr Cys Lys Ser Val His Phe Gly Gly Phe Ser Ser Pro Gly Thr
 500 505 510

Pro Gly Gln Ala Phe Tyr Glu Met Ala Ser Phe Ser Glu Asn Arg Ala
 515 520 525

Leu Arg Leu Leu Gln Glu Ser Gly Asn Gly Phe Val Arg His Asn Val
 530 535 540

Gly His Leu Ser Arg Ile Tyr Pro Ala Gly Trp Arg Thr Asp Ser Ser
 545 550 555 560

Asn Tyr Ser Pro Val Glu Met Trp Asn Gly Gly Cys Gln Ile Val Ala
 565 570 575

Leu Asn Phe Gln Thr Pro Gly Pro Glu Met Asp Val Tyr Gln Gly Arg
 580 585 590

Phe Gln Asp Asn Gly Ala Cys Gly Tyr Val Leu Lys Pro Ala Phe Leu
 595 600 605

Arg Asp Pro Asn Gly Thr Phe Asn Pro Arg Ala Leu Ala Gln Gly Pro

caggtcgag cccaagtgc ggcgccggtc gctctcccgt ccccgccgac tccctccgat 120
 ggcgccacca agaggcccgg gctgcgggcg ctgaagaaga tggcctgac ggaggacgag 180
 gacgtgcgcg ccatgctgcg gggtccccgg ctccgcaaga tccgctcgcg cacgtggcac 240
 aaggagcggc tgtaccggct gcaggaggac ggcctgagcg tgtggttcca gcggcgcac 300
 ccgctgctgc catcgcagca catcttcttc gtgcagcaca tcgaggcggg ccgaggggc 360
 caccagtccg agggcctgcg gcgcttcggg ggtgccttcg cgccagcgcg ctgcctcacc 420
 atgccttca agggcccgcg caagaacctg gacctggcgg cgcccacggc tgaggaagcg 480
 cagcgtggg tgcgcggtct gaccaagctc cgcgcgccc tggacgcat gagccagcgc 540
 gagcggtag accactggat ccaactctat ctgcaccggg ctgactcaa ccaggacagc 600
 aagatgagct tcaaggagat caagagcctg ctgagaatgg tcaactgga catgaacgac 660
 atgtacgct acctcctctt caaggagtgt gaccactcca acaacgaccg tctagagggg 720
 gctgagatcg aggagtctct gcggcgctg ctgaagcggc cggagctgga ggagatcttc 780
 catcagtact cggcgagga ccgctgctg agtgcccctg agctgctgga gttcttgag 840
 gaccagggcg aggagggcgc cacactggcc cgcgccagc agctattca gacctatgag 900
 ctcaacgaga cagccaagca gcatgagctg atgacactgg atggcttcat gatgtacctg 960
 ttgtcgccgg agggggctgc cttggacaac acccacagt gtgtgttcca ggacatgaac 1020
 cagccccttg cccactactt catctcttcc tcccacaaca cctatctgac tgactcccag 1080
 atcggggggc ccagcagcac cgaggcctat gttagggect ttgccaggg atgccctgc 1140
 gtggagctgg actgctggga ggggccagga ggggagcccg tcactatca tgccataacc 1200
 ctcacctca agattctctt ccgggacgtg gtccaagcgg tgcgcgacca tgccttcag 1260

ctgtccctt accctgtcat cctatccctg gagaaccact gcgggctgga gcagcaggct 1320
 gccatggccc gccacctctg caccatcctg ggggacatgc tggtagacaca ggcgctggac 1380
 tccccaaatc ccgaggagct gccatcccca gagcagctga agggccgggt cctggtgaag 1440
 ggaaagaagc tgcccctgc tcggagcgag gatggccggg ctctgtcga tcgggaggag 1500
 gaggaggagg atgacgagga ggaagaagag gaggtggagg ctgcagcga gagcggctg 1560
 gccaaagcaga tctccccga gctgtcggcc ctggctgtgt actgccacgc cacccgctg 1620
 cggaccctgc accctgcccc caacgcccc caaccctgcc aggtcagctc cctcagcgag 1680
 cgcaaagcca agaaactcat tcgggagcga gggaacagct ttgtcaggca caatgccgc 1740
 cagctgacct gcgtgtacct gctgggctg cgatgaact cagccaacta cagtccccag 1800
 gagatgtgga actcgggctg tcagctggtg gccttgaact tccagacgcc aggctacgag 1860
 atggacctca atgcccggcg ctctctagtc aatgggcagt gtggtactgt cctaaaact 1920
 gcctgcctgc ggcaacctga ctgacctt gaccccgagt acccaggacc tcccagaacc 1980
 actctcagca tccaggtgct gactgcacag cagctgcccc agctgaatgc cgagaagcca 2040
 cactccattg tggaccctt ggtgcgcat gagatccat gggtgcccgc agactgtgcc 2100
 cggcaggaga ctgactactg gctcaacaat ggcttcaacc cccgctgggg gcagaccctg 2160
 cagttccagc tgccggctcc ggagctggca ctggtccggt ttgtggtgga agattatgac 2220
 gccacctccc ccaatgaact tgtgggccag tttaactgc ctcttagcag cctaaagcaa 2280
 gggtagcccc acataacct gctttccaag gacggggcct cactgtcacc agccacgctc 2340
 ttcatcaaaa tccgatcca gcgctcctga 2370

<210> 13
 <211> 789
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 13

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

Pro Val Ala Ala Gln Val Ala Ala Gln Val Ala Ala Pro Val Ala Leu
 20 25 30

Pro Ser Pro Pro Thr Pro Ser Asp Gly Gly Thr Lys Arg Pro Gly Leu
 35 40 45

Arg Ala Leu Lys Lys Met Gly Leu Thr Glu Asp Glu Asp Val Arg Ala
 50 55 60

Met Leu Arg Gly Ser Arg Leu Arg Lys Ile Arg Ser Arg Thr Trp His
 65 70 75 80

Lys Glu Arg Leu Tyr Arg Leu Gln Glu Asp Gly Leu Ser Val Trp Phe
 85 90 95

Gln Arg Arg Ile Pro Arg Ala Pro Ser Gln His Ile Phe Phe Val Gln
 100 105 110

His Ile Glu Ala Val Arg Glu Gly His Gln Ser Glu Gly Leu Arg Arg
 115 120 125

Phe Gly Gly Ala Phe Ala Pro Ala Arg Cys Leu Thr Ile Ala Phe Lys
 130 135 140

Gly Arg Arg Lys Asn Leu Asp Leu Ala Ala Pro Thr Ala Glu Glu Ala
 145 150 155 160

Gln Arg Trp Val Arg Gly Leu Thr Lys Leu Arg Ala Arg Leu Asp Ala
 165 170 175

Met Ser Gln Arg Glu Arg Leu Asp His Trp Ile His Ser Tyr Leu His
 180 185 190

Arg Ala Asp Ser Asn Gln Asp Ser Lys Met Ser Phe Lys Glu Ile Lys
 195 200 205

Ser Leu Leu Arg Met Val Asn Val Asp Met Asn Asp Met Tyr Ala Tyr
 210 215 220

Leu Leu Phe Lys Glu Cys Asp His Ser Asn Asn Asp Arg Leu Glu Gly
 225 230 235 240

Ala Glu Ile Glu Glu Phe Leu Arg Arg Leu Leu Lys Arg Pro Glu Leu
 245 250 255

Glu Glu Ile Phe His Gln Tyr Ser Gly Glu Asp Arg Val Leu Ser Ala
 260 265 270

Pro Glu Leu Leu Glu Phe Leu Glu Asp Gln Gly Glu Glu Gly Ala Thr
 275 280 285

Leu Ala Arg Ala Gln Gln Leu Ile Gln Thr Tyr Glu Leu Asn Glu Thr
 290 295 300

Ala Lys Gln His Glu Leu Met Thr Leu Asp Gly Phe Met Met Tyr Leu
 305 310 315 320

Leu Ser Pro Glu Gly Ala Ala Leu Asp Asn Thr His Thr Cys Val Phe
 325 330 335

Gln Asp Met Asn Gln Pro Leu Ala His Tyr Phe Ile Ser Ser Ser His
 340 345 350

Asn Thr Tyr Leu Thr Asp Ser Gln Ile Gly Gly Pro Ser Ser Thr Glu
 355 360 365

Ala Tyr Val Arg Ala Phe Ala Gln Gly Cys Arg Cys Val Glu Leu Asp
 370 375 380

Cys Trp Glu Gly Pro Gly Gly Glu Pro Val Ile Tyr His Gly His Thr
 385 390 395 400

Leu Thr Ser Lys Ile Leu Phe Arg Asp Val Val Gln Ala Val Arg Asp
 405 410 415

His Ala Phe Thr Leu Ser Pro Tyr Pro Val Ile Leu Ser Leu Glu Asn
 420 425 430

His Cys Gly Leu Glu Gln Gln Ala Ala Met Ala Arg His Leu Cys Thr
 435 440 445

Ile Leu Gly Asp Met Leu Val Thr Gln Ala Leu Asp Ser Pro Asn Pro
 450 455 460

Glu Glu Leu Pro Ser Pro Glu Gln Leu Lys Gly Arg Val Leu Val Lys
 465 470 475 480

Gly Lys Lys Leu Pro Ala Ala Arg Ser Glu Asp Gly Arg Ala Leu Ser
 485 490 495

Asp Arg Glu Glu Glu Glu Asp Asp Glu Glu Glu Glu Glu Val
 500 505 510

Glu Ala Ala Ala Gln Arg Arg Leu Ala Lys Gln Ile Ser Pro Glu Leu
 515 520 525

Ser Ala Leu Ala Val Tyr Cys His Ala Thr Arg Leu Arg Thr Leu His
 530 535 540

Pro Ala Pro Asn Ala Pro Gln Pro Cys Gln Val Ser Ser Leu Ser Glu
545 550 555 560

Arg Lys Ala Lys Lys Leu Ile Arg Glu Ala Gly Asn Ser Phe Val Arg
565 570 575

His Asn Ala Arg Gln Leu Thr Arg Val Tyr Pro Leu Gly Leu Arg Met
580 585 590

Asn Ser Ala Asn Tyr Ser Pro Gln Glu Met Trp Asn Ser Gly Cys Gln
595 600 605

Leu Val Ala Leu Asn Phe Gln Thr Pro Gly Tyr Glu Met Asp Leu Asn
610 615 620

Ala Gly Arg Phe Leu Val Asn Gly Gln Cys Gly Tyr Val Leu Lys Pro
625 630 635 640

Ala Cys Leu Arg Gln Pro Asp Ser Thr Phe Asp Pro Glu Tyr Pro Gly
645 650 655

Pro Pro Arg Thr Thr Leu Ser Ile Gln Val Leu Thr Ala Gln Gln Leu
660 665 670

Pro Lys Leu Asn Ala Glu Lys Pro His Ser Ile Val Asp Pro Leu Val
675 680 685

Arg Ile Glu Ile His Gly Val Pro Ala Asp Cys Ala Arg Gln Glu Thr
690 695 700

Asp Tyr Val Leu Asn Asn Gly Phe Asn Pro Arg Trp Gly Gln Thr Leu
705 710 715 720

Gln Phe Gln Leu Arg Ala Pro Glu Leu Ala Leu Val Arg Phe Val Val
725 730 735

Glu Asp Tyr Asp Ala Thr Ser Pro Asn Asp Phe Val Gly Gln Phe Thr
 740 745 750

Leu Pro Leu Ser Ser Leu Lys Gln Gly Tyr Arg His Ile His Leu Leu
 755 760 765

Ser Lys Asp Gly Ala Ser Leu Ser Pro Ala Thr Leu Phe Ile Gln Ile
 770 775 780

Arg Ile Gln Arg Ser
 785

<210> 14
 <211> 2289
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 14
 atggcgtccc tgcgcaaga ccagctgacc actgatcagg acttgctgct gatgcaggaa 60
 ggcatgccga tgcgcaaggt gaggtccaaa agctggaaga agctaagata cttcagactt 120
 cagaatgacg gcatgacagt ctggcatgca cggcaggcca ggggcagtgc caagcccagc 180
 ttctcaatct ctgatgtgga gacaatacgt aatggccatg attccgagtt gctgcgtagc 240
 ctggcagagg agctcccct ggagcagggc ttcaccattg tcttccatgg ccgccctcc 300
 aacctggacc tgatggccaa cagtgttgag gaggccaga tatggatgag agggctccag 360
 ctgttggtgg atctgtcac cagcatggac catcaggagc gcctggacca atgctgagc 420
 gattggttc aacgtggaga caaaaatcag gatgtaaga tgagtttcca agaagttcag 480
 cggttattgc acctaatgaa tgtggaaatg gaccaagaat atgccttcag tcttttcag 540
 gcagcagaca cgtcccagtc tggaacctg gaaggagaag aattcgtaca gttctataag 600

gcattgacta aacgtgctga ggtgcaggaa ctgtttgaaa gtttttcagc tgatgggcag 660

aagctgactc tgctggaatt tttggatttc ctccaagagg agcagaagga gagagactgc 720

acctctgagc ttgctctgga actcattgac cgctatgaac cttcagacag tggcaactg 780

cggcattgtc tgagtatgga tggettcttc agctacctct gctctaagga tggagacatc 840

ttcaaccag cctgectccc catctatcag gatatgactc aaccctgaa cactacttc 900

atctgctctt ctcataacac ctacctagtg ggggaccagc tttcggcca gagcagcgtc 960

gagggatata tacgggcctt gaagcggggg tgccgctcgc tggaggtgga tgtatgggat 1020

ggacctagcg gggaacctgt cgtttaccac ggacacacc tgacctccc catcctgttc 1080

aaagatgtcg tggccacagt agcacagtat gccttcaga catcagacta cccagtcac 1140

ttgtccctgg agaccactg cagctgggag cagcagcaga ccatggcccg tcactctgact 1200

gagatcctgg gggagcagct gctgagcacc accttggatg gggtgctgcc cactcagctg 1260

ccctcgctg aggagcttcg gaggaagatc ctggtgaagg ggaagaagtt aacactttag 1320

gaagacctgg aatatgagga agaggaagca gaacctgagt tggaagagtc agaattggcg 1380

ctggagtccc agtttgagac tgagcctgag ccccaggagc agaaccttca gaataaggac 1440

aaaaagaaga aatccaagcc catcttgtgt ccagccctct cttccctggt tatctacttg 1500

aagictgtct cattccgcag cttcacacat tcaaaggagc actaccactt ctacagata 1560

tcatctttct ctgaaaccaa ggccaagcgc ctcatcaagg aggctggcaa tgagtttgtg 1620

cagcacaata cttggcagtt aagccgtgtg tatcccagcg gcctgaggac agactcttcc 1680

aactacaacc cccaggaact ctggaatgca ggctgccaga tggtgccat gaatatgcag 1740

actgcagggc ttgaatgga catctgtgat gggcatttcc gccagaatgg cggctgtggc 1800

tatgtgctga agccagactt cctgcgtgat atccagagtt ctttccacc tgagaagccc 1860
 atcagccctt tcaaagccca gactctctta atccaggtga tcagcgggtca gcaactcccc 1920
 aaagtggaca agaccaaaga ggggtccatt gtggatccac tggtgaaagt gcagatcttt 1980
 ggcgttcgtc tagacacagc acggcaggag accaactatg tggagaacaa tggttttaat 2040
 ccatactggg ggcagacact atgtttccgg gtgctggtgc ctgaacttgc catgctgcgt 2100
 ttttggttaa tggattatga ctggaatcc cgaaatgact ttattggtca gtacaccctg 2160
 ccttggacct gcatgcaaca aggttaccgc cacattcacc tgctgtccaa agatggcatc 2220
 agcctccgcc cagcttccat ctttgtgtat atctgcatcc aggaaggcct ggagggggat 2280
 gagtctga 2289

<210> 15
 <211> 762
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 15

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

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

Lys Lys Leu Arg Tyr Phe Arg Leu Gln Asn Asp Gly Met Thr Val Trp
 35 40 45

His Ala Arg Gln Ala Arg Gly Ser Ala Lys Pro Ser Phe Ser Ile Ser
 50 55 60

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

Leu Ala Glu Glu Leu Pro Leu Glu Gln Gly Phe Thr Ile Val Phe His
85 90 95

Gly Arg Arg Ser Asn Leu Asp Leu Met Ala Asn Ser Val Glu Glu Ala
100 105 110

Gln Ile Trp Met Arg Gly Leu Gln Leu Leu Val Asp Leu Val Thr Ser
115 120 125

Met Asp His Gln Glu Arg Leu Asp Gln Trp Leu Ser Asp Trp Phe Gln
130 135 140

Arg Gly Asp Lys Asn Gln Asp Gly Lys Met Ser Phe Gln Glu Val Gln
145 150 155 160

Arg Leu Leu His Leu Met Asn Val Glu Met Asp Gln Glu Tyr Ala Phe
165 170 175

Ser Leu Phe Gln Ala Ala Asp Thr Ser Gln Ser Gly Thr Leu Glu Gly
180 185 190

Glu Glu Phe Val Gln Phe Tyr Lys Ala Leu Thr Lys Arg Ala Glu Val
195 200 205

Gln Glu Leu Phe Glu Ser Phe Ser Ala Asp Gly Gln Lys Leu Thr Leu
210 215 220

Leu Glu Phe Leu Asp Phe Leu Gln Glu Glu Gln Lys Glu Arg Asp Cys
225 230 235 240

Thr Ser Glu Leu Ala Leu Glu Leu Ile Asp Arg Tyr Glu Pro Ser Asp
245 250 255

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

260

265

270

Leu Cys Ser Lys Asp Gly Asp Ile Phe Asn Pro Ala Cys Leu Pro Ile
 275 280 285

Tyr Gln Asp Met Thr Gln Pro Leu Asn His Tyr Phe Ile Cys Ser Ser
 290 295 300

His Asn Thr Tyr Leu Val Gly Asp Gln Leu Cys Gly Gln Ser Ser Val
 305 310 315 320

Glu Gly Tyr Ile Arg Ala Leu Lys Arg Gly Cys Arg Cys Val Glu Val
 325 330 335

Asp Val Trp Asp Gly Pro Ser Gly Glu Pro Val Val Tyr His Gly His
 340 345 350

Thr Leu Thr Ser Arg Ile Leu Phe Lys Asp Val Val Ala Thr Val Ala
 355 360 365

Gln Tyr Ala Phe Gln Thr Ser Asp Tyr Pro Val Ile Leu Ser Leu Glu
 370 375 380

Thr His Cys Ser Trp Glu Gln Gln Gln Thr Met Ala Arg His Leu Thr
 385 390 395 400

Glu Ile Leu Gly Glu Gln Leu Leu Ser Thr Thr Leu Asp Gly Val Leu
 405 410 415

Pro Thr Gln Leu Pro Ser Pro Glu Glu Leu Arg Arg Lys Ile Leu Val
 420 425 430

Lys Gly Lys Lys Leu Thr Leu Glu Glu Asp Leu Glu Tyr Glu Glu Glu
 435 440 445

Glu Ala Glu Pro Glu Leu Glu Glu Ser Glu Leu Ala Leu Glu Ser Gln

Val Gln Ile Phe Gly Val Arg Leu Asp Thr Ala Arg Gln Glu Thr Asn
 660 665 670

Tyr Val Glu Asn Asn Gly Phe Asn Pro Tyr Trp Gly Gln Thr Leu Cys
 675 680 685

Phe Arg Val Leu Val Pro Glu Leu Ala Met Leu Arg Phe Val Val Met
 690 695 700

Asp Tyr Asp Trp Lys Ser Arg Asn Asp Phe Ile Gly Gln Tyr Thr Leu
 705 710 715 720

Pro Trp Thr Cys Met Gln Gln Gly Tyr Arg His Ile His Leu Leu Ser
 725 730 735

Lys Asp Gly Ile Ser Leu Arg Pro Ala Ser Ile Phe Val Tyr Ile Cys
 740 745 750

Ile Gln Glu Gly Leu Glu Gly Asp Glu Ser
 755 760

<210> 16
 <211> 1216
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 16

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

Cys Val Ser Asp Ser Leu Lys Lys Gly Thr Lys Phe Val Lys Trp Asp
 20 25 30

Asp Asp Ser Thr Ile Val Thr Pro Ile Ile Leu Arg Thr Asp Pro Gln
 35 40 45

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

Asp Leu Ser Leu Val Lys Asp Ala Arg Cys Gly Arg His Ala Lys Ala
 65 70 75 80

Pro Lys Asp Pro Lys Leu Arg Glu Leu Leu Asp Val Gly Asn Ile Gly
 85 90 95

Arg Leu Glu Gln Arg Met Ile Thr Val Val Tyr Gly Pro Asp Leu Val
 100 105 110

Asn Ile Ser His Leu Asn Leu Val Ala Phe Gln Glu Glu Val Ala Lys
 115 120 125

Glu Trp Thr Asn Glu Val Phe Ser Leu Ala Thr Asn Leu Leu Ala Gln
 130 135 140

Asn Met Ser Arg Asp Ala Phe Leu Glu Lys Ala Tyr Thr Lys Leu Lys
 145 150 155 160

Leu Gln Val Thr Pro Glu Gly Arg Ile Pro Leu Lys Asn Ile Tyr Arg
 165 170 175

Leu Phe Ser Ala Asp Arg Lys Arg Val Glu Thr Ala Leu Glu Ala Cys
 180 185 190

Ser Leu Pro Ser Ser Arg Asn Asp Ser Ile Pro Gln Glu Asp Phe Thr
 195 200 205

Pro Glu Val Tyr Arg Val Phe Leu Asn Asn Leu Cys Pro Arg Pro Glu
 210 215 220

Ile Asp Asn Ile Phe Ser Glu Phe Gly Ala Lys Ser Lys Pro Tyr Leu

Gly Asp Ala Leu Leu Met Glu Pro Leu Glu Lys Tyr Pro Leu Glu Ser
 435 440 445

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

Lys Asn Lys Lys Lys Ser His Lys Ser Ser Glu Gly Ser Gly Lys Lys
 465 470 475 480

Lys Leu Ser Glu Gln Ala Ser Asn Thr Tyr Ser Asp Ser Ser Ser Met
 485 490 495

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

Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Cys Lys Lys Ser Ser Met Asp Glu Gly
 515 520 525

Thr Ala Gly Ser Glu Ala Met Ala Thr Glu Glu Met Ser Asn Leu Val
 530 535 540

Asn Tyr Ile Gln Pro Val Lys Phe Glu Ser Phe Glu Ile Ser Lys Lys
 545 550 555 560

Arg Asn Lys Ser Phe Glu Met Ser Ser Phe Val Glu Thr Lys Gly Leu
 565 570 575

Glu Gln Leu Thr Lys Ser Pro Val Glu Phe Val Glu Tyr Asn Lys Met
 580 585 590

Gln Leu Ser Arg Ile Tyr Pro Lys Gly Thr Arg Val Asp Ser Ser Asn
 595 600 605

Tyr Met Pro Gln Leu Phe Trp Asn Ala Gly Cys Gln Met Val Ala Leu
 610 615 620

Val Asn Leu Met Glu Gln Arg Ala Lys Gln Leu Ala Ala Leu Thr Leu
 820 825 830

Glu Asp Glu Glu Glu Val Lys Lys Glu Ala Asp Pro Gly Glu Thr Pro
 835 840 845

Ser Glu Ala Pro Ser Glu Ala Arg Thr Thr Pro Ala Glu Asn Gly Val
 850 855 860

Asn His Thr Thr Thr Leu Thr Pro Lys Pro Pro Ser Gln Ala Leu His
 865 870 875 880

Ser Gln Pro Ala Pro Gly Ser Val Lys Ala Pro Ala Lys Thr Glu Asp
 885 890 895

Leu Ile Gln Ser Val Leu Thr Glu Val Glu Ala Gln Thr Ile Glu Glu
 900 905 910

Leu Lys Gln Gln Lys Ser Phe Val Lys Leu Gln Lys Lys His Tyr Lys
 915 920 925

Glu Met Lys Asp Leu Val Lys Arg His His Lys Lys Thr Thr Asp Leu
 930 935 940

Ile Lys Glu His Thr Thr Lys Tyr Asn Glu Ile Gln Asn Asp Tyr Leu
 945 950 955 960

Arg Arg Arg Ala Ala Leu Glu Lys Ser Ala Lys Lys Asp Ser Lys Lys
 965 970 975

Lys Ser Glu Pro Ser Ser Pro Asp His Gly Ser Ser Thr Ile Glu Gln
 980 985 990

Asp Leu Ala Ala Leu Asp Ala Glu Met Thr Gln Lys Leu Ile Asp Leu
 995 1000 1005

Lys Asp Lys Gln Gln Gln Gln Leu Leu Asn Leu Arg Gln Glu Gln
 1010 1015 1020

Tyr Tyr Ser Glu Lys Tyr Gln Lys Arg Glu His Ile Lys Leu Leu
 1025 1030 1035

Ile Gln Lys Leu Thr Asp Val Ala Glu Glu Cys Gln Asn Asn Gln
 1040 1045 1050

Leu Lys Lys Leu Lys Glu Ile Cys Glu Lys Glu Lys Lys Glu Leu
 1055 1060 1065

Lys Lys Lys Met Asp Lys Lys Arg Gln Glu Lys Ile Thr Glu Ala
 1070 1075 1080

Lys Ser Lys Asp Lys Ser Gln Met Glu Glu Glu Lys Thr Glu Met
 1085 1090 1095

Ile Arg Ser Tyr Ile Gln Glu Val Val Gln Tyr Ile Lys Arg Leu
 1100 1105 1110

Glu Glu Ala Gln Ser Lys Arg Gln Glu Lys Leu Val Glu Lys His
 1115 1120 1125

Lys Glu Ile Arg Gln Gln Ile Leu Asp Glu Lys Pro Lys Leu Gln
 1130 1135 1140

Val Glu Leu Glu Gln Glu Tyr Gln Asp Lys Phe Lys Arg Leu Pro
 1145 1150 1155

Leu Glu Ile Leu Glu Phe Val Gln Glu Ala Met Lys Gly Lys Ile
 1160 1165 1170

Ser Glu Asp Ser Asn His Gly Ser Ala Pro Leu Ser Leu Ser Ser

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

Glu Ser Gly Asn Leu Asp Glu Glu Glu Ile Lys Lys Met Gln Ser Asp
 515 520 525

Glu Gly Thr Ala Gly Leu Glu Val Thr Ala Tyr Glu Glu Met Ser Ser
 530 535 540

Leu Val Asn Tyr Ile Gln Pro Thr Lys Phe Val Ser Phe Glu Phe Ser
 545 550 555 560

Ala Gln Lys Asn Arg Ser Tyr Val Ile Ser Ser Phe Thr Glu Leu Lys
 565 570 575

Ala Tyr Asp Leu Leu Ser Lys Ala Ser Val Gln Phe Val Asp Tyr Asn
 580 585 590

Lys Arg Gln Met Ser Arg Ile Tyr Pro Lys Gly Thr Arg Met Asp Ser
 595 600 605

Ser Asn Tyr Met Pro Gln Met Phe Trp Asn Ala Gly Cys Gln Met Val
 610 615 620

Ala Leu Asn Phe Gln Thr Met Asp Leu Pro Met Gln Gln Asn Met Ala
 625 630 635 640

Val Phe Glu Phe Asn Gly Gln Ser Gly Tyr Leu Leu Lys His Glu Phe
 645 650 655

Met Arg Arg Pro Asp Lys Gln Phe Asn Pro Phe Ser Val Asp Arg Ile
 660 665 670

Asp Val Val Val Ala Thr Thr Leu Ser Ile Thr Val Ile Ser Gly Gln
 675 680 685

Phe Leu Ser Glu Arg Ser Val Arg Thr Tyr Val Glu Val Glu Leu Phe
 690 695 700

Gly Leu Pro Gly Asp Pro Lys Arg Arg Tyr Arg Thr Lys Leu Ser Pro
705 710 715 720

Ser Thr Asn Ser Ile Asn Pro Val Trp Lys Glu Glu Pro Phe Val Phe
725 730 735

Glu Lys Ile Leu Met Pro Glu Leu Ala Ser Leu Arg Val Ala Val Met
740 745 750

Glu Glu Gly Asn Lys Phe Leu Gly His Arg Ile Ile Pro Ile Asn Ala
755 760 765

Leu Asn Ser Gly Tyr His His Leu Cys Leu His Ser Glu Ser Asn Met
770 775 780

Pro Leu Thr Met Pro Ala Leu Phe Ile Phe Leu Glu Met Lys Asp Tyr
785 790 795 800

Ile Pro Gly Ala Trp Ala Asp Leu Thr Val Ala Leu Ala Asn Pro Ile
805 810 815

Lys Phe Phe Ser Ala His Asp Thr Lys Ser Val Lys Leu Lys Glu Ala
820 825 830

Met Gly Gly Leu Pro Glu Lys Pro Phe Pro Leu Ala Ser Pro Val Ala
835 840 845

Ser Gln Val Asn Gly Ala Leu Ala Pro Thr Ser Asn Gly Ser Pro Ala
850 855 860

Ala Arg Ala Gly Ala Arg Glu Glu Ala Met Lys Glu Ala Ala Glu Pro
865 870 875 880

Arg Thr Ala Ser Leu Glu Glu Leu Arg Glu Leu Lys Gly Val Val Lys
885 890 895

Leu Gln Arg Arg His Glu Lys Glu Leu Arg Glu Leu Glu Arg Arg Gly
 900 905 910

Ala Arg Arg Trp Glu Glu Leu Leu Gln Arg Gly Ala Ala Gln Leu Ala
 915 920 925

Glu Leu Gly Pro Pro Gly Val Gly Gly Val Gly Ala Cys Lys Leu Gly
 930 935 940

Pro Gly Lys Gly Ser Arg Lys Lys Arg Ser Leu Pro Arg Glu Glu Ser
 945 950 955 960

Ala Gly Ala Ala Pro Gly Glu Gly Pro Glu Gly Val Asp Gly Arg Val
 965 970 975

Arg Glu Leu Lys Asp Arg Leu Glu Leu Glu Leu Leu Arg Gln Gly Glu
 980 985 990

Glu Gln Tyr Glu Cys Val Leu Lys Arg Lys Glu Gln His Val Ala Glu
 995 1000 1005

Gln Ile Ser Lys Met Met Glu Leu Ala Arg Glu Lys Gln Ala Ala
 1010 1015 1020

Glu Leu Lys Ala Leu Lys Glu Thr Ser Glu Asn Asp Thr Lys Glu
 1025 1030 1035

Met Lys Lys Lys Leu Glu Thr Lys Arg Leu Glu Arg Ile Gln Gly
 1040 1045 1050

Met Thr Lys Val Thr Thr Asp Lys Met Ala Gln Glu Arg Leu Lys
 1055 1060 1065

Arg Glu Ile Asn Asn Ser His Ile Gln Glu Val Val Gln Val Ile
 1070 1075 1080

Lys Gln Met Thr Glu Asn Leu Glu Arg His Gln Glu Lys Leu Glu
 1085 1090 1095

Glu Lys Gln Ala Ala Cys Leu Glu Gln Ile Arg Glu Met Glu Lys
 1100 1105 1110

Gln Phe Gln Lys Glu Ala Leu Ala Glu Tyr Glu Ala Arg Met Lys
 1115 1120 1125

Gly Leu Glu Ala Glu Val Lys Glu Ser Val Arg Ala Cys Leu Arg
 1130 1135 1140

Thr Cys Phe Pro Ser Glu Ala Lys Asp Lys Pro Glu Arg Ala Cys
 1145 1150 1155

Glu Cys Pro Pro Glu Leu Cys Glu Gln Asp Pro Leu Ile Ala Lys
 1160 1165 1170

Ala Asp Ala Gln Glu Ser Arg Leu
 1175 1180

<210> 18
 <211> 1234
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 18

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

Thr Val Val Glu Thr Leu Arg Arg Gly Ser Lys Phe Ile Lys Trp Asp
 20 25 30

Glu Glu Thr Ser Ser Arg Asn Leu Val Thr Leu Arg Val Asp Pro Asn

35

40

45

Gly Phe Phe Leu Tyr Trp Thr Gly Pro Asn Met Glu Val Asp Thr Leu
50 55 60

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

Pro Lys Asp Pro Lys Ile Arg Glu Val Leu Gly Phe Gly Gly Pro Asp
85 90 95

Ala Arg Leu Glu Glu Lys Leu Met Thr Val Val Ser Gly Pro Asp Pro
100 105 110

Val Asn Thr Val Phe Leu Asn Phe Met Ala Val Gln Asp Asp Thr Ala
115 120 125

Lys Val Trp Ser Glu Glu Leu Phe Lys Leu Ala Met Asn Ile Leu Ala
130 135 140

Gln Asn Ala Ser Arg Asn Thr Phe Leu Arg Lys Ala Tyr Thr Lys Leu
145 150 155 160

Lys Leu Gln Val Asn Gln Asp Gly Arg Ile Pro Val Lys Asn Ile Leu
165 170 175

Lys Met Phe Ser Ala Asp Lys Lys Arg Val Glu Thr Ala Leu Glu Ser
180 185 190

Cys Gly Leu Lys Phe Asn Arg Ser Glu Ser Ile Arg Pro Asp Glu Phe
195 200 205

Ser Leu Glu Ile Phe Glu Arg Phe Leu Asn Lys Leu Cys Leu Arg Pro
210 215 220

Asp Ile Asp Lys Ile Leu Leu Glu Ile Gly Ala Lys Gly Lys Pro Tyr

Phe Gly Asp Ala Leu Leu Ile Glu Pro Leu Asp Lys Tyr Pro Leu Ala
 435 440 445

Pro Gly Val Pro Leu Pro Ser Pro Gln Asp Leu Met Gly Arg Ile Leu
 450 455 460

Val Lys Asn Lys Lys Arg His Arg Pro Ser Ala Gly Gly Pro Asp Ser
 465 470 475 480

Ala Gly Arg Lys Arg Pro Leu Glu Gln Ser Asn Ser Ala Leu Ser Glu
 485 490 495

Ser Ser Ala Ala Thr Glu Pro Ser Ser Pro Gln Leu Gly Ser Pro Ser
 500 505 510

Ser Asp Ser Cys Pro Gly Leu Ser Asn Gly Glu Glu Val Gly Leu Glu
 515 520 525

Lys Pro Ser Leu Glu Pro Gln Lys Ser Leu Gly Asp Glu Gly Leu Asn
 530 535 540

Arg Gly Pro Tyr Val Leu Gly Pro Ala Asp Arg Glu Asp Glu Glu Glu
 545 550 555 560

Asp Glu Glu Glu Glu Gln Thr Asp Pro Lys Lys Pro Thr Thr Asp
 565 570 575

Glu Gly Thr Ala Ser Ser Glu Val Asn Ala Thr Glu Glu Met Ser Thr
 580 585 590

Leu Val Asn Tyr Ile Glu Pro Val Lys Phe Lys Ser Phe Glu Ala Ala
 595 600 605

Arg Lys Arg Asn Lys Cys Phe Glu Met Ser Ser Phe Val Glu Thr Lys
 610 615 620

Ala Met Glu Gln Leu Thr Lys Ser Pro Met Glu Phe Val Glu Tyr Asn
 625 630 635 640

Lys Gln Gln Leu Ser Arg Ile Tyr Pro Lys Gly Thr Arg Val Asp Ser
 645 650 655

Ser Asn Tyr Met Pro Gln Leu Phe Trp Asn Val Gly Cys Gln Leu Val
 660 665 670

Ala Leu Asn Phe Gln Thr Leu Asp Val Ala Met Gln Leu Asn Ala Gly
 675 680 685

Val Phe Glu Tyr Asn Gly Arg Ser Gly Tyr Leu Leu Lys Pro Glu Phe
 690 695 700

Met Arg Arg Pro Asp Lys Ser Phe Asp Pro Phe Thr Glu Val Ile Val
 705 710 715 720

Asp Gly Ile Val Ala Asn Ala Leu Arg Val Lys Val Ile Ser Gly Gln
 725 730 735

Phe Leu Ser Asp Arg Lys Val Gly Ile Tyr Val Glu Val Asp Met Phe
 740 745 750

Gly Leu Pro Val Asp Thr Arg Arg Lys Tyr Arg Thr Arg Thr Ser Gln
 755 760 765

Gly Asn Ser Phe Asn Pro Val Trp Asp Glu Glu Pro Phe Asp Phe Pro
 770 775 780

Lys Val Val Leu Pro Thr Leu Ala Ser Leu Arg Ile Ala Ala Phe Glu
 785 790 795 800

Glu Gly Gly Lys Phe Val Gly His Arg Ile Leu Pro Val Ser Ala Ile
 805 810 815

Arg Ser Gly Tyr His Tyr Val Cys Leu Arg Asn Glu Ala Asn Gln Pro
 820 825 830

Leu Cys Leu Pro Ala Leu Leu Ile Tyr Thr Glu Ala Ser Asp Tyr Ile
 835 840 845

Pro Asp Asp His Gln Asp Tyr Ala Glu Ala Leu Ile Asn Pro Ile Lys
 850 855 860

His Val Ser Leu Met Asp Gln Arg Ala Arg Gln Leu Ala Ala Leu Ile
 865 870 875 880

Gly Glu Ser Glu Ala Gln Ala Gly Gln Glu Thr Cys Gln Asp Thr Gln
 885 890 895

Ser Gln Gln Leu Gly Ser Gln Pro Ser Ser Asn Pro Thr Pro Ser Pro
 900 905 910

Leu Asp Ala Ser Pro Arg Arg Pro Pro Gly Pro Thr Thr Ser Pro Ala
 915 920 925

Ser Thr Ser Leu Ser Ser Pro Gly Gln Arg Asp Asp Leu Ile Ala Ser
 930 935 940

Ile Leu Ser Glu Val Ala Pro Thr Pro Leu Asp Glu Leu Arg Gly His
 945 950 955 960

Lys Ala Leu Val Lys Leu Arg Ser Arg Gln Glu Arg Asp Leu Arg Glu
 965 970 975

Leu Arg Lys Lys His Gln Arg Lys Ala Val Thr Leu Thr Arg Arg Leu
 980 985 990

Leu Asp Gly Leu Ala Gln Ala Gln Ala Glu Gly Arg Cys Arg Leu Arg
 995 1000 1005

Pro Gly Ala Leu Gly Gly Ala Ala Asp Val Glu Asp Thr Lys Glu
1010 1015 1020

Gly Glu Asp Glu Ala Lys Arg Tyr Gln Glu Phe Gln Asn Arg Gln
1025 1030 1035

Val Gln Ser Leu Leu Glu Leu Arg Glu Ala Gln Val Asp Ala Glu
1040 1045 1050

Ala Gln Arg Arg Leu Glu His Leu Arg Gln Ala Leu Gln Arg Leu
1055 1060 1065

Arg Glu Val Val Leu Asp Ala Asn Thr Thr Gln Phe Lys Arg Leu
1070 1075 1080

Lys Glu Met Asn Glu Arg Glu Lys Lys Glu Leu Gln Lys Ile Leu
1085 1090 1095

Asp Arg Lys Arg His Asn Ser Ile Ser Glu Ala Lys Met Arg Asp
1100 1105 1110

Lys His Lys Lys Glu Ala Glu Leu Thr Glu Ile Asn Arg Arg His
1115 1120 1125

Ile Thr Glu Ser Val Asn Ser Ile Arg Arg Leu Glu Glu Ala Gln
1130 1135 1140

Lys Gln Arg His Asp Arg Leu Val Ala Gly Gln Gln Gln Val Leu
1145 1150 1155

Gln Gln Leu Ala Glu Glu Glu Pro Lys Leu Leu Ala Gln Leu Ala
1160 1165 1170

Gln Glu Cys Gln Glu Gln Arg Ala Arg Leu Pro Gln Glu Ile Arg

85

90

95

Ile Val Cys Val Cys Ser Gly Thr Asp Leu Val Asn Ile Ser Phe Thr
 100 105 110

Tyr Met Val Ala Glu Asn Pro Glu Val Thr Lys Gln Trp Val Glu Gly
 115 120 125

Leu Arg Ser Ile Ile His Asn Phe Arg Ala Asn Asn Val Ser Pro Met
 130 135 140

Thr Cys Leu Lys Lys His Trp Met Lys Leu Ala Phe Met Thr Asn Thr
 145 150 155 160

Asn Gly Lys Ile Pro Val Arg Ser Ile Thr Arg Thr Phe Ala Ser Gly
 165 170 175

Lys Thr Glu Lys Val Ile Phe Gln Ala Leu Lys Glu Leu Gly Leu Pro
 180 185 190

Ser Gly Lys Asn Asp Glu Ile Glu Pro Thr Ala Phe Ser Tyr Glu Lys
 195 200 205

Phe Tyr Glu Leu Thr Gln Lys Ile Cys Pro Arg Thr Asp Ile Glu Asp
 210 215 220

Leu Phe Lys Lys Ile Asn Gly Asp Lys Thr Asp Tyr Leu Thr Val Asp
 225 230 235 240

Gln Leu Val Ser Phe Leu Asn Glu His Gln Arg Asp Pro Arg Leu Asn
 245 250 255

Glu Ile Leu Phe Pro Phe Tyr Asp Ala Lys Arg Ala Met Gln Ile Ile
 260 265 270

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

275

280

285

Ser Asp Gly Phe Cys Arg Tyr Leu Met Ser Asp Glu Asn Ala Pro Val
 290 295 300

Phe Leu Asp Arg Leu Glu Leu Tyr Gln Glu Met Asp His Pro Leu Ala
 305 310 315 320

His Tyr Phe Ile Ser Ser Ser His Asn Thr Tyr Leu Thr Gly Arg Gln
 325 330 335

Phe Gly Gly Lys Ser Ser Val Glu Met Tyr Arg Gln Val Leu Leu Ala
 340 345 350

Gly Cys Arg Cys Val Glu Leu Asp Cys Trp Asp Gly Lys Gly Glu Asp
 355 360 365

Gln Glu Pro Ile Ile Thr His Gly Lys Ala Met Cys Thr Asp Ile Leu
 370 375 380

Phe Lys Asp Val Ile Gln Ala Ile Lys Glu Thr Ala Phe Val Thr Ser
 385 390 395 400

Glu Tyr Pro Val Ile Leu Ser Phe Glu Asn His Cys Ser Lys Tyr Gln
 405 410 415

Gln Tyr Lys Met Ser Lys Tyr Cys Glu Asp Leu Phe Gly Asp Leu Leu
 420 425 430

Leu Lys Gln Ala Leu Glu Ser His Pro Leu Glu Pro Gly Arg Ala Leu
 435 440 445

Pro Ser Pro Asn Asp Leu Lys Arg Lys Ile Leu Ile Lys Asn Lys Arg
 450 455 460

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

Tyr Leu Leu Lys Pro Asp Phe Met Arg Arg Pro Asp Arg Thr Phe Asp
 675 680 685

Pro Phe Ser Glu Thr Pro Val Asp Gly Val Ile Ala Ala Thr Cys Ser
 690 695 700

Val Gln Val Ile Ser Gly Gln Phe Leu Ser Asp Lys Lys Ile Gly Thr
 705 710 715 720

Tyr Val Glu Val Asp Met Tyr Gly Leu Pro Thr Asp Thr Ile Arg Lys
 725 730 735

Glu Phe Arg Thr Arg Met Val Met Asn Asn Gly Leu Asn Pro Val Tyr
 740 745 750

Asn Glu Glu Ser Phe Val Phe Arg Lys Val Ile Leu Pro Asp Leu Ala
 755 760 765

Val Leu Arg Ile Ala Val Tyr Asp Asp Asn Asn Lys Leu Ile Gly Gln
 770 775 780

Arg Ile Leu Pro Leu Asp Gly Leu Gln Ala Gly Tyr Arg His Ile Ser
 785 790 795 800

Leu Arg Asn Glu Gly Asn Lys Pro Leu Ser Leu Pro Thr Ile Phe Cys
 805 810 815

Asn Ile Val Leu Lys Thr Tyr Val Pro Asp Gly Phe Gly Asp Ile Val
 820 825 830

Asp Ala Leu Ser Asp Pro Lys Lys Phe Leu Ser Ile Thr Glu Lys Arg
 835 840 845

Ala Asp Gln Met Arg Ala Met Gly Ile Glu Thr Ser Asp Ile Ala Asp
 850 855 860

Val Pro Ser Asp Thr Ser Lys Asn Asp Lys Lys Gly Lys Ala Asn Thr
865 870 875 880

Ala Lys Ala Asn Val Thr Pro Gln Ser Ser Ser Glu Leu Arg Pro Thr
885 890 895

Thr Thr Ala Ala Leu Ala Ser Gly Val Glu Ala Lys Lys Gly Ile Glu
900 905 910

Leu Ile Pro Gln Val Arg Ile Glu Asp Leu Lys Gln Met Lys Ala Tyr
915 920 925

Leu Lys His Leu Lys Lys Gln Gln Lys Glu Leu Asn Ser Leu Lys Lys
930 935 940

Lys His Ala Lys Glu His Ser Thr Met Gln Lys Leu His Cys Thr Gln
945 950 955 960

Val Asp Lys Ile Val Ala Gln Tyr Asp Lys Glu Lys Ser Thr His Glu
965 970 975

Lys Ile Leu Glu Lys Ala Met Lys Lys Lys Gly Gly Ser Asn Cys Leu
980 985 990

Glu Met Lys Lys Glu Thr Glu Ile Lys Ile Gln Thr Leu Thr Ser Asp
995 1000 1005

His Lys Ser Lys Val Lys Glu Ile Val Ala Gln His Thr Lys Glu
1010 1015 1020

Trp Ser Glu Met Ile Asn Thr His Ser Ala Glu Glu Gln Glu Ile
1025 1030 1035

Arg Asp Leu His Leu Ser Gln Gln Cys Glu Leu Leu Lys Lys Leu
1040 1045 1050

Leu Ile Asn Ala His Glu Gln Gln Thr Gln Gln Leu Lys Leu Ser
 1055 1060 1065

His Asp Arg Glu Ser Lys Glu Met Arg Ala His Gln Ala Lys Ile
 1070 1075 1080

Ser Met Glu Asn Ser Lys Ala Ile Ser Gln Asp Lys Ser Ile Lys
 1085 1090 1095

Asn Lys Ala Glu Arg Glu Arg Arg Val Arg Glu Leu Asn Ser Ser
 1100 1105 1110

Asn Thr Lys Lys Phe Leu Glu Glu Arg Lys Arg Leu Ala Met Lys
 1115 1120 1125

Gln Ser Lys Glu Met Asp Gln Leu Lys Lys Val Gln Leu Glu His
 1130 1135 1140

Leu Glu Phe Leu Glu Lys Gln Asn Glu Gln Leu Leu Lys Ser Cys
 1145 1150 1155

His Ala Val Ser Gln Thr Gln Gly Glu Gly Asp Ala Ala Asp Gly
 1160 1165 1170

Glu Ile Gly Ser Arg Asp Gly Pro Gln Thr Ser Asn Ser Ser Met
 1175 1180 1185

Lys Leu Gln Asn Ala Asn
 1190

<210> 20
 <211> 1290
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

180

185

190

Phe Leu Arg Glu Arg Leu Thr Asp Leu Glu Gln Arg Ser Gly Asp Ile
 195 200 205

Thr Tyr Gly Gln Phe Ala Gln Leu Tyr Arg Ser Leu Met Tyr Ser Ala
 210 215 220

Gln Lys Thr Met Asp Leu Pro Phe Leu Glu Ala Ser Thr Leu Arg Ala
 225 230 235 240

Gly Glu Arg Pro Glu Leu Cys Arg Val Ser Leu Pro Glu Phe Gln Gln
 245 250 255

Phe Leu Leu Asp Tyr Gln Gly Glu Leu Trp Ala Val Asp Arg Leu Gln
 260 265 270

Val Gln Glu Phe Met Leu Ser Phe Leu Arg Asp Pro Leu Arg Glu Ile
 275 280 285

Glu Glu Pro Tyr Phe Phe Leu Asp Glu Phe Val Thr Phe Leu Phe Ser
 290 295 300

Lys Glu Asn Ser Val Trp Asn Ser Gln Leu Asp Ala Val Cys Pro Asp
 305 310 315 320

Thr Met Asn Asn Pro Leu Ser His Tyr Trp Ile Ser Ser Ser His Asn
 325 330 335

Thr Tyr Leu Thr Gly Asp Gln Phe Ser Ser Glu Ser Ser Leu Glu Ala
 340 345 350

Tyr Ala Arg Cys Leu Arg Met Gly Cys Arg Cys Ile Glu Leu Asp Cys
 355 360 365

Trp Asp Gly Pro Asp Gly Met Pro Val Ile Tyr His Gly His Thr Leu

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

Gly Ala Pro Asp Gly Ser Phe Leu Val Arg Glu Ser Glu Thr Phe Val
 580 585 590

Gly Asp Tyr Thr Leu Ser Phe Trp Arg Asn Gly Lys Val Gln His Cys
 595 600 605

Arg Ile His Ser Arg Gln Asp Ala Gly Thr Pro Lys Phe Phe Leu Thr
 610 615 620

Asp Asn Leu Val Phe Asp Ser Leu Tyr Asp Leu Ile Thr His Tyr Gln
 625 630 635 640

Gln Val Pro Leu Arg Cys Asn Glu Phe Glu Met Arg Leu Ser Glu Pro
 645 650 655

Val Pro Gln Thr Asn Ala His Glu Ser Lys Glu Trp Tyr His Ala Ser
 660 665 670

Leu Thr Arg Ala Gln Ala Glu His Met Leu Met Arg Val Pro Arg Asp
 675 680 685

Gly Ala Phe Leu Val Arg Lys Arg Asn Glu Pro Asn Ser Tyr Ala Ile
 690 695 700

Ser Phe Arg Ala Glu Gly Lys Ile Lys His Cys Arg Val Gln Gln Glu
 705 710 715 720

Gly Gln Thr Val Met Leu Gly Asn Ser Glu Phe Asp Ser Leu Val Asp
 725 730 735

Leu Ile Ser Tyr Tyr Glu Lys His Pro Leu Tyr Arg Lys Met Lys Leu
 740 745 750

Arg Tyr Pro Ile Asn Glu Glu Ala Leu Glu Lys Ile Gly Thr Ala Glu
 755 760 765

Pro Asp Tyr Gly Ala Leu Tyr Glu Gly Arg Asn Pro Gly Phe Tyr Val
770 775 780

Glu Ala Asn Pro Met Pro Thr Phe Lys Cys Ala Val Lys Ala Leu Phe
785 790 795 800

Asp Tyr Lys Ala Gln Arg Glu Asp Glu Leu Thr Phe Ile Lys Ser Ala
805 810 815

Ile Ile Gln Asn Val Glu Lys Gln Glu Gly Gly Trp Trp Arg Gly Asp
820 825 830

Tyr Gly Gly Lys Lys Gln Leu Trp Phe Pro Ser Asn Tyr Val Glu Glu
835 840 845

Met Val Asn Pro Val Ala Leu Glu Pro Glu Arg Glu His Leu Asp Glu
850 855 860

Asn Ser Pro Leu Gly Asp Leu Leu Arg Gly Val Leu Asp Val Pro Ala
865 870 875 880

Cys Gln Ile Ala Ile Arg Pro Glu Gly Lys Asn Asn Arg Leu Phe Val
885 890 895

Phe Ser Ile Ser Met Ala Ser Val Ala His Trp Ser Leu Asp Val Ala
900 905 910

Ala Asp Ser Gln Glu Glu Leu Gln Asp Trp Val Lys Lys Ile Arg Glu
915 920 925

Val Ala Gln Thr Ala Asp Ala Arg Leu Thr Glu Gly Lys Ile Met Glu
930 935 940

Arg Arg Lys Lys Ile Ala Leu Glu Leu Ser Glu Leu Val Val Tyr Cys
945 950 955 960

Arg Pro Val Pro Phe Asp Glu Glu Lys Ile Gly Thr Glu Arg Ala Cys
 965 970 975

Tyr Arg Asp Met Ser Ser Phe Pro Glu Thr Lys Ala Glu Lys Tyr Val
 980 985 990

Asn Lys Ala Lys Gly Lys Lys Phe Leu Gln Tyr Asn Arg Leu Gln Leu
 995 1000 1005

Ser Arg Ile Tyr Pro Lys Gly Gln Arg Leu Asp Ser Ser Asn Tyr
 1010 1015 1020

Asp Pro Leu Pro Met Trp Ile Cys Gly Ser Gln Leu Val Ala Leu
 1025 1030 1035

Asn Phe Gln Thr Pro Asp Lys Pro Met Gln Met Asn Gln Ala Leu
 1040 1045 1050

Phe Met Thr Gly Arg His Cys Gly Tyr Val Leu Gln Pro Ser Thr
 1055 1060 1065

Met Arg Asp Glu Ala Phe Asp Pro Phe Asp Lys Ser Ser Leu Arg
 1070 1075 1080

Gly Leu Glu Pro Cys Ala Ile Ser Ile Glu Val Leu Gly Ala Arg
 1085 1090 1095

His Leu Pro Lys Asn Gly Arg Gly Ile Val Cys Pro Phe Val Glu
 1100 1105 1110

Ile Glu Val Ala Gly Ala Glu Tyr Asp Ser Thr Lys Gln Lys Thr
 1115 1120 1125

Glu Phe Val Val Asp Asn Gly Leu Asn Pro Val Trp Pro Ala Lys

1130	1135	1140	
Pro Phe His Phe Gln Ile Ser Asn Pro Glu Phe Ala Phe Leu Arg			
1145	1150	1155	
Phe Val Val Tyr Glu Glu Asp Met Phe Ser Asp Gln Asn Phe Leu			
1160	1165	1170	
Ala Gln Ala Thr Phe Pro Val Lys Gly Leu Lys Thr Gly Tyr Arg			
1175	1180	1185	
Ala Val Pro Leu Lys Asn Asn Tyr Ser Glu Asp Leu Glu Leu Ala			
1190	1195	1200	
Ser Leu Leu Ile Lys Ile Asp Ile Phe Pro Ala Lys Glu Asn Gly			
1205	1210	1215	
Asp Leu Ser Pro Phe Ser Gly Thr Ser Leu Arg Glu Arg Gly Ser			
1220	1225	1230	
Asp Ala Ser Gly Gln Leu Phe His Gly Arg Ala Arg Glu Gly Ser			
1235	1240	1245	
Phe Glu Ser Arg Tyr Gln Gln Pro Phe Glu Asp Phe Arg Ile Ser			
1250	1255	1260	
Gln Glu His Leu Ala Asp His Phe Asp Ser Arg Glu Arg Arg Ala			
1265	1270	1275	
Pro Arg Arg Thr Arg Val Asn Gly Asp Asn Arg Leu			
1280	1285	1290	
<210> 21			
<211> 1265			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			

<400> 21

Met Ser Thr Thr Val Asn Val Asp Ser Leu Ala Glu Tyr Glu Lys Ser
 1 5 10 15

Gln Ile Lys Arg Ala Leu Glu Leu Gly Thr Val Met Thr Val Phe Ser
 20 25 30

Phe Arg Lys Ser Thr Pro Glu Arg Arg Thr Val Gln Val Ile Met Glu
 35 40 45

Thr Arg Gln Val Ala Trp Ser Lys Thr Ala Asp Lys Ile Glu Gly Phe
 50 55 60

Leu Asp Ile Met Glu Ile Lys Glu Ile Arg Pro Gly Lys Asn Ser Lys
 65 70 75 80

Asp Phe Glu Arg Ala Lys Ala Val Arg Gln Lys Glu Asp Cys Cys Phe
 85 90 95

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

Ala Asp Ser Lys Glu Asp Ala Val Asn Trp Leu Ser Gly Leu Lys Ile
 115 120 125

Leu His Gln Glu Ala Met Asn Ala Ser Thr Pro Thr Ile Ile Glu Ser
 130 135 140

Trp Leu Arg Lys Gln Ile Tyr Ser Val Asp Gln Thr Arg Arg Asn Ser
 145 150 155 160

Ile Ser Leu Arg Glu Leu Lys Thr Ile Leu Pro Leu Ile Asn Phe Lys
 165 170 175

Val Ser Ser Ala Lys Phe Leu Lys Asp Lys Phe Val Glu Ile Gly Ala
 180 185 190

His Lys Asp Glu Leu Ser Phe Glu Gln Phe His Leu Phe Tyr Lys Lys
 195 200 205

Leu Met Phe Glu Gln Gln Lys Ser Ile Leu Asp Glu Phe Lys Lys Asp
 210 215 220

Ser Ser Val Phe Ile Leu Gly Asn Thr Asp Arg Pro Asp Ala Ser Ala
 225 230 235 240

Val Tyr Leu Arg Asp Phe Gln Arg Phe Leu Ile His Glu Gln Gln Glu
 245 250 255

His Trp Ala Gln Asp Leu Asn Lys Val Arg Glu Arg Met Thr Lys Phe
 260 265 270

Ile Asp Asp Thr Met Arg Glu Thr Ala Glu Pro Phe Leu Phe Val Asp
 275 280 285

Glu Phe Leu Thr Tyr Leu Phe Ser Arg Glu Asn Ser Ile Trp Asp Glu
 290 295 300

Lys Tyr Asp Ala Val Asp Met Gln Asp Met Asn Asn Pro Leu Ser His
 305 310 315 320

Tyr Trp Ile Ser Ser Ser His Asn Thr Tyr Leu Thr Gly Asp Gln Leu
 325 330 335

Arg Ser Glu Ser Ser Pro Glu Ala Tyr Ile Arg Cys Leu Arg Met Gly
 340 345 350

Cys Arg Cys Ile Glu Leu Asp Cys Trp Asp Gly Pro Asp Gly Lys Pro
 355 360 365

Val Ile Tyr His Gly Trp Thr Arg Thr Thr Lys Ile Lys Phe Asp Asp

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

Phe Trp Arg Ser Gly Arg Val Gln His Cys Arg Ile Arg Ser Thr Met
 580 585 590

Glu Gly Gly Thr Leu Lys Tyr Tyr Leu Thr Asp Asn Leu Thr Phe Ser
 595 600 605

Ser Ile Tyr Ala Leu Ile Gln His Tyr Arg Glu Thr His Leu Arg Cys
 610 615 620

Ala Glu Phe Glu Leu Arg Leu Thr Asp Pro Val Pro Asn Pro Asn Pro
 625 630 635 640

His Glu Ser Lys Pro Trp Tyr Tyr Asp Ser Leu Ser Arg Gly Glu Ala
 645 650 655

Glu Asp Met Leu Met Arg Ile Pro Arg Asp Gly Ala Phe Leu Ile Arg
 660 665 670

Lys Arg Glu Gly Ser Asp Ser Tyr Ala Ile Thr Phe Arg Ala Arg Gly
 675 680 685

Lys Val Lys His Cys Arg Ile Asn Arg Asp Gly Arg His Phe Val Leu
 690 695 700

Gly Thr Ser Ala Tyr Phe Glu Ser Leu Val Glu Leu Val Ser Tyr Tyr
 705 710 715 720

Glu Lys His Ser Leu Tyr Arg Lys Met Arg Leu Arg Tyr Pro Val Thr
 725 730 735

Pro Glu Leu Leu Glu Arg Tyr Asn Met Glu Arg Asp Ile Asn Ser Leu
 740 745 750

Tyr Asp Val Ser Arg Met Tyr Val Asp Pro Ser Glu Ile Asn Pro Ser
 755 760 765

Met Pro Gln Arg Thr Val Lys Ala Leu Tyr Asp Tyr Lys Ala Lys Arg
770 775 780

Ser Asp Glu Leu Ser Phe Cys Arg Gly Ala Leu Ile His Asn Val Ser
785 790 795 800

Lys Glu Pro Gly Gly Trp Trp Lys Gly Asp Tyr Gly Thr Arg Ile Gln
805 810 815

Gln Tyr Phe Pro Ser Asn Tyr Val Glu Asp Ile Ser Thr Ala Asp Phe
820 825 830

Glu Glu Leu Glu Lys Gln Ile Ile Glu Asp Asn Pro Leu Gly Ser Leu
835 840 845

Cys Arg Gly Ile Leu Asp Leu Asn Thr Tyr Asn Val Val Lys Ala Pro
850 855 860

Gln Gly Lys Asn Gln Lys Ser Phe Val Phe Ile Leu Glu Pro Lys Gln
865 870 875 880

Gln Gly Tyr Pro Pro Val Glu Phe Ala Thr Asp Arg Val Glu Glu Leu
885 890 895

Phe Glu Trp Phe Gln Ser Ile Arg Glu Ile Thr Trp Lys Ile Asp Thr
900 905 910

Lys Glu Asn Asn Met Lys Tyr Trp Glu Lys Asn Gln Ser Ile Ala Ile
915 920 925

Glu Leu Ser Asp Leu Val Val Tyr Cys Lys Pro Thr Ser Lys Thr Lys
930 935 940

Asp Asn Leu Glu Asn Pro Asp Phe Arg Glu Ile Arg Ser Phe Val Glu
945 950 955 960

Thr Lys Ala Asp Ser Ile Ile Arg Gln Lys Pro Val Asp Leu Leu Lys
 965 970 975

Tyr Asn Gln Lys Gly Leu Thr Arg Val Tyr Pro Lys Gly Gln Arg Val
 980 985 990

Asp Ser Ser Asn Tyr Asp Pro Phe Arg Leu Trp Leu Cys Gly Ser Gln
 995 1000 1005

Met Val Ala Leu Asn Phe Gln Thr Ala Asp Lys Tyr Met Gln Met
 1010 1015 1020

Asn His Ala Leu Phe Ser Leu Asn Gly Arg Thr Gly Tyr Val Leu
 1025 1030 1035

Gln Pro Glu Ser Met Arg Thr Glu Lys Tyr Asp Pro Met Pro Pro
 1040 1045 1050

Glu Ser Gln Arg Lys Ile Leu Met Thr Leu Thr Val Lys Val Leu
 1055 1060 1065

Gly Ala Arg His Leu Pro Lys Leu Gly Arg Ser Ile Ala Cys Pro
 1070 1075 1080

Phe Val Glu Val Glu Ile Cys Gly Ala Glu Tyr Asp Asn Asn Lys
 1085 1090 1095

Phe Lys Thr Thr Val Val Asn Asp Asn Gly Leu Ser Pro Ile Trp
 1100 1105 1110

Ala Pro Thr Gln Glu Lys Val Thr Phe Glu Ile Tyr Asp Pro Asn
 1115 1120 1125

Leu Ala Phe Leu Arg Phe Val Val Tyr Glu Glu Asp Met Phe Ser

1130 1135 1140

Asp Pro Asn Phe Leu Ala His Ala Thr Tyr Pro Ile Lys Ala Val
 1145 1150 1155

Lys Ser Gly Phe Arg Ser Val Pro Leu Lys Asn Gly Tyr Ser Glu
 1160 1165 1170

Asp Ile Glu Leu Ala Ser Leu Leu Val Phe Cys Glu Met Arg Pro
 1175 1180 1185

Val Leu Glu Ser Glu Glu Glu Leu Tyr Ser Ser Cys Arg Gln Leu
 1190 1195 1200

Arg Arg Arg Gln Glu Glu Leu Asn Asn Gln Leu Phe Leu Tyr Asp
 1205 1210 1215

Thr His Gln Asn Leu Arg Asn Ala Asn Arg Asp Ala Leu Val Lys
 1220 1225 1230

Glu Phe Ser Val Asn Glu Asn Gln Leu Gln Leu Tyr Gln Glu Lys
 1235 1240 1245

Cys Asn Lys Arg Leu Arg Glu Lys Arg Val Ser Asn Ser Lys Phe
 1250 1255 1260

Tyr Ser
 1265

<210> 22
 <211> 1002
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 22

Met Ala Asp Leu Glu Val Tyr Lys Asn Leu Ser Pro Glu Lys Val Glu

1 5 10 15

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

 Arg Gly Thr Lys Gly Leu Val Arg Leu Phe Tyr Leu Asp Glu His Arg
 35 40 45

 Thr Arg Leu Arg Trp Arg Pro Ser Arg Lys Ser Glu Lys Ala Lys Ile
 50 55 60

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

 Phe His Arg Gln Ala Glu Gly Asn Phe Asp Pro Ser Cys Cys Phe Thr
 85 90 95

 Ile Tyr His Gly Asn His Met Glu Ser Leu Asp Leu Ile Thr Ser Asn
 100 105 110

 Pro Glu Glu Ala Arg Thr Trp Ile Thr Gly Leu Lys Tyr Leu Met Ala
 115 120 125

 Gly Ile Ser Asp Glu Asp Ser Leu Ala Lys Arg Gln Arg Thr His Asp
 130 135 140

 Gln Trp Val Lys Gln Thr Phe Glu Glu Ala Asp Lys Asn Gly Asp Gly
 145 150 155 160

 Leu Leu Asn Ile Glu Glu Ile His Gln Leu Met His Lys Leu Asn Val
 165 170 175

 Asn Leu Pro Arg Arg Lys Val Arg Gln Met Phe Gln Glu Ala Asp Thr
 180 185 190

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

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

Lys Thr Met Lys Leu Cys Arg Glu Leu Ser Asp Leu Val Val Tyr Thr
 595 600 605

Asn Ser Val Ala Ala Gln Asp Ile Val Asp Asp Gly Thr Thr Gly Asn
 610 615 620

Val Leu Ser Phe Ser Glu Thr Arg Ala His Gln Val Val Gln Gln Lys
 625 630 635 640

Ser Glu Gln Phe Met Ile Tyr Asn Gln Lys Gln Leu Thr Arg Ile Tyr
 645 650 655

Pro Ser Ala Tyr Arg Ile Asp Ser Ser Asn Phe Asn Pro Leu Pro Tyr
 660 665 670

Trp Asn Ala Gly Cys Gln Leu Val Ala Leu Asn Tyr Gln Ser Glu Gly
 675 680 685

Arg Met Met Gln Leu Asn Arg Ala Lys Phe Lys Ala Asn Gly Asn Cys
 690 695 700

Gly Tyr Val Leu Lys Pro Gln Gln Met Cys Lys Gly Thr Phe Asn Pro
 705 710 715 720

Phe Ser Gly Asp Pro Leu Pro Ala Asn Pro Lys Lys Gln Leu Ile Leu
 725 730 735

Lys Val Ile Ser Gly Gln Gln Leu Pro Lys Pro Pro Asp Ser Met Phe
 740 745 750

Gly Asp Arg Gly Glu Ile Ile Asp Pro Phe Val Glu Val Glu Ile Ile
 755 760 765

Gly Leu Pro Val Asp Cys Cys Lys Asp Gln Thr Arg Val Val Asp Asp
 770 775 780

Asn Gly Phe Asn Pro Val Trp Glu Glu Thr Leu Thr Phe Thr Val His
785 790 795 800

Met Pro Glu Ile Ala Leu Val Arg Phe Leu Val Trp Asp His Asp Pro
805 810 815

Ile Gly Arg Asp Phe Val Gly Gln Arg Thr Val Thr Phe Ser Ser Leu
820 825 830

Val Pro Gly Tyr Arg His Val Tyr Leu Glu Gly Leu Thr Glu Ala Ser
835 840 845

Ile Phe Val His Ile Thr Ile Asn Glu Ile Tyr Gly Lys Trp Ser Pro
850 855 860

Leu Ile Leu Asn Pro Ser Tyr Thr Ile Leu His Phe Leu Gly Ala Thr
865 870 875 880

Lys Asn Arg Gln Leu Gln Gly Leu Lys Gly Leu Phe Asn Lys Asn Pro
885 890 895

Arg His Ser Ser Ser Glu Asn Asn Ser His Tyr Val Arg Lys Arg Ser
900 905 910

Ile Gly Asp Arg Ile Leu Arg Arg Thr Ala Ser Ala Pro Ala Lys Gly
915 920 925

Arg Lys Lys Ser Lys Met Gly Phe Gln Glu Met Val Glu Ile Lys Asp
930 935 940

Ser Val Ser Glu Ala Thr Arg Asp Gln Asp Gly Val Leu Arg Arg Thr
945 950 955 960

Thr Arg Ser Leu Gln Ala Arg Pro Val Ser Met Pro Val Asp Arg Asn
965 970 975

Leu Leu Gly Ala Leu Ser Leu Pro Val Ser Glu Thr Ala Lys Asp Ile
 980 985 990

Glu Gly Lys Glu Asn Ser Leu Val Gln Ile
 995 1000

<210> 23
 <211> 1693
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 23

Met Ala Asp Leu Glu Val Tyr Lys Asn Leu Ser Pro Glu Lys Val Glu
 1 5 10 15

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

Arg Gly Thr Lys Gly Leu Val Arg Leu Phe Tyr Leu Asp Glu His Arg
 35 40 45

Thr Arg Leu Arg Trp Arg Pro Ser Arg Lys Ser Glu Lys Ala Lys Ile
 50 55 60

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

Phe His Arg Gln Ala Glu Gly Asn Phe Asp Pro Ser Cys Cys Phe Thr
 85 90 95

Ile Tyr His Gly Asn His Met Glu Ser Leu Asp Leu Ile Thr Ser Asn
 100 105 110

Pro Glu Glu Ala Arg Thr Trp Ile Thr Gly Leu Lys Tyr Leu Met Ala
 115 120 125

Gly Ile Ser Asp Glu Asp Ser Leu Ala Lys Arg Gln Arg Thr His Asp
 130 135 140

Gln Trp Val Lys Gln Thr Phe Glu Glu Ala Asp Lys Asn Gly Asp Gly
 145 150 155 160

Leu Leu Asn Ile Glu Glu Ile His Gln Leu Met His Lys Leu Asn Val
 165 170 175

Asn Leu Pro Arg Arg Lys Val Arg Gln Met Phe Gln Glu Ala Asp Thr
 180 185 190

Asp Glu Asn Gln Gly Thr Leu Thr Phe Glu Glu Phe Cys Val Phe Tyr
 195 200 205

Lys Met Met Ser Leu Arg Arg Asp Leu Tyr Leu Leu Leu Leu Ser Tyr
 210 215 220

Ser Asp Lys Lys Asp His Leu Thr Val Glu Glu Leu Ala Gln Phe Leu
 225 230 235 240

Lys Val Glu Gln Lys Met Asn Asn Val Thr Thr Asp Tyr Cys Leu Asp
 245 250 255

Ile Ile Lys Lys Phe Glu Val Ser Glu Glu Asn Lys Val Lys Asn Val
 260 265 270

Leu Gly Ile Glu Gly Phe Thr Asn Phe Met Arg Ser Pro Ala Cys Asp
 275 280 285

Ile Phe Asn Pro Leu His His Glu Val Tyr Gln Asp Met Asp Gln Pro
 290 295 300

Leu Cys Asn Tyr Tyr Ile Ala Ser Ser His Asn Thr Tyr Leu Thr Gly
 305 310 315 320

Asp Gln Leu Leu Ser Gln Ser Lys Val Asp Met Tyr Ala Arg Val Leu
 325 330 335

Gln Glu Gly Cys Arg Cys Val Glu Val Asp Cys Trp Asp Gly Pro Asp
 340 345 350

Gly Glu Pro Val Val His His Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Lys Ile Leu
 355 360 365

Phe Arg Asp Val Val Glu Thr Ile Asn Lys His Ala Phe Val Lys Asn
 370 375 380

Glu Phe Pro Val Ile Leu Ser Ile Glu Asn His Cys Ser Ile Gln Gln
 385 390 395 400

Gln Arg Lys Ile Ala Gln Tyr Leu Lys Gly Ile Phe Gly Asp Lys Leu
 405 410 415

Asp Leu Ser Ser Val Asp Thr Gly Glu Cys Lys Gln Leu Pro Ser Pro
 420 425 430

Gln Ser Leu Lys Gly Lys Ile Leu Val Lys Gly Lys Lys Leu Pro Tyr
 435 440 445

His Leu Gly Asp Asp Ala Glu Glu Gly Glu Val Ser Asp Glu Asp Ser
 450 455 460

Ala Asp Glu Ile Glu Asp Glu Cys Lys Phe Lys Leu His Tyr Ser Asn
 465 470 475 480

Gly Thr Thr Glu His Gln Val Glu Ser Phe Ile Arg Lys Lys Leu Glu
 485 490 495

Ser Leu Leu Lys Glu Ser Gln Ile Arg Asp Lys Glu Asp Pro Asp Ser
 500 505 510

Phe Thr Val Arg Ala Leu Leu Lys Ala Thr His Glu Gly Leu Asn Ala
 515 520 525

His Leu Lys Gln Ser Pro Asp Val Lys Glu Ser Gly Lys Lys Ser His
 530 535 540

Gly Arg Ser Leu Met Thr Asn Phe Gly Lys His Lys Lys Thr Thr Lys
 545 550 555 560

Ser Arg Ser Lys Ser Tyr Ser Thr Asp Asp Glu Glu Asp Thr Gln Gln
 565 570 575

Ser Thr Gly Lys Glu Gly Gly Gln Leu Tyr Arg Leu Gly Arg Arg Arg
 580 585 590

Lys Thr Met Lys Leu Cys Arg Glu Leu Ser Asp Leu Val Val Tyr Thr
 595 600 605

Asn Ser Val Ala Ala Gln Asp Ile Val Asp Asp Gly Thr Thr Gly Asn
 610 615 620

Val Leu Ser Phe Ser Glu Thr Arg Ala His Gln Val Val Gln Gln Lys
 625 630 635 640

Ser Glu Gln Phe Met Ile Tyr Asn Gln Lys Gln Leu Thr Arg Ile Tyr
 645 650 655

Pro Ser Ala Tyr Arg Ile Asp Ser Ser Asn Phe Asn Pro Leu Pro Tyr
 660 665 670

Trp Asn Ala Gly Cys Gln Leu Val Ala Leu Asn Tyr Gln Ser Glu Gly
 675 680 685

Arg Met Met Gln Leu Asn Arg Ala Lys Phe Lys Ala Asn Gly Asn Cys
 690 695 700

Gly Tyr Val Leu Lys Pro Gln Gln Met Cys Lys Gly Thr Phe Asn Pro
705 710 715 720

Phe Ser Gly Asp Pro Leu Pro Ala Asn Pro Lys Lys Gln Leu Ile Leu
725 730 735

Lys Val Ile Ser Gly Gln Gln Leu Pro Lys Pro Pro Asp Ser Met Phe
740 745 750

Gly Asp Arg Gly Glu Ile Ile Asp Pro Phe Val Glu Val Glu Ile Ile
755 760 765

Gly Leu Pro Val Asp Cys Cys Lys Asp Gln Thr Arg Val Val Asp Asp
770 775 780

Asn Gly Phe Asn Pro Val Trp Glu Glu Thr Leu Thr Phe Thr Val His
785 790 795 800

Met Pro Glu Ile Ala Leu Val Arg Phe Leu Val Trp Asp His Asp Pro
805 810 815

Ile Gly Arg Asp Phe Val Gly Gln Arg Thr Val Thr Phe Ser Ser Leu
820 825 830

Val Pro Gly Tyr Arg His Val Tyr Leu Glu Gly Leu Thr Glu Ala Ser
835 840 845

Ile Phe Val His Ile Thr Ile Asn Glu Ile Tyr Gly Lys Trp Ser Pro
850 855 860

Leu Ile Leu Asn Pro Ser Tyr Thr Ile Leu His Phe Leu Gly Ala Thr
865 870 875 880

Lys Asn Arg Gln Leu Gln Gly Leu Lys Gly Leu Phe Asn Lys Asn Pro
885 890 895

Arg His Ser Ser Ser Glu Asn Asn Ser His Tyr Val Arg Lys Arg Ser
 900 905 910

Ile Gly Asp Arg Ile Leu Arg Arg Thr Ala Ser Ala Pro Ala Lys Gly
 915 920 925

Arg Lys Lys Ser Lys Met Gly Phe Gln Glu Met Val Glu Ile Lys Asp
 930 935 940

Ser Val Ser Glu Ala Thr Arg Asp Gln Asp Gly Val Leu Arg Arg Thr
 945 950 955 960

Thr Arg Ser Leu Gln Ala Arg Pro Val Ser Met Pro Val Asp Arg Asn
 965 970 975

Leu Leu Gly Ala Leu Ser Leu Pro Val Ser Glu Thr Ala Lys Asp Ile
 980 985 990

Glu Gly Lys Glu Asn Ser Leu Ala Glu Asp Lys Asp Gly Arg Arg Lys
 995 1000 1005

Gly Lys Ala Ser Ile Lys Asp Pro His Phe Leu Asn Phe Asn Lys
 1010 1015 1020

Lys Leu Ser Ser Ser Ser Ser Ala Leu Leu His Lys Asp Thr Ser
 1025 1030 1035

Gln Gly Asp Thr Ile Val Ser Thr Ala His Met Ser Val Thr Gly
 1040 1045 1050

Glu Gln Leu Gly Met Ser Ser Pro Arg Gly Gly Arg Thr Thr Ser
 1055 1060 1065

Asn Ala Thr Ser Asn Cys Gln Glu Asn Pro Cys Pro Ser Lys Ser
 1070 1075 1080

Leu Ser Pro Lys Gln His Leu Ala Pro Asp Pro Val Val Asn Pro
 1085 1090 1095

Thr Gln Asp Leu His Gly Val Lys Ile Lys Glu Lys Gly Asn Pro
 1100 1105 1110

Glu Asp Phe Val Glu Gly Lys Ser Ile Leu Ser Gly Ser Val Leu
 1115 1120 1125

Ser His Ser Asn Leu Glu Ile Lys Asn Leu Glu Gly Asn Arg Gly
 1130 1135 1140

Lys Gly Arg Ala Ala Thr Ser Phe Ser Leu Ser Asp Val Ser Met
 1145 1150 1155

Leu Cys Ser Asp Ile Pro Asp Leu His Ser Thr Ala Ile Leu Gln
 1160 1165 1170

Glu Ser Val Ile Ser His Leu Ile Asp Asn Val Thr Leu Thr Asn
 1175 1180 1185

Glu Asn Glu Pro Gly Ser Ser Ile Ser Ala Leu Ile Gly Gln Phe
 1190 1195 1200

Asp Glu Thr Asn Asn Gln Ala Leu Thr Val Val Ser His Leu His
 1205 1210 1215

Asn Thr Ser Val Met Ser Gly His Cys Pro Leu Pro Ser Leu Gly
 1220 1225 1230

Leu Lys Met Pro Ile Lys His Gly Phe Cys Lys Gly Lys Ser Lys
 1235 1240 1245

Ser Ser Phe Leu Cys Ser Ser Pro Glu Leu Ile Ala Leu Ser Ser
 1250 1255 1260

Ser Glu Thr Thr Lys His Ala Thr Asn Thr Val Tyr Glu Thr Thr
 1265 1270 1275

Cys Thr Pro Ile Ser Lys Thr Lys Pro Asp Asp Asp Leu Ser Ser
 1280 1285 1290

Lys Ala Lys Thr Ala Ala Leu Glu Ser Asn Leu Pro Gly Ser Pro
 1295 1300 1305

Asn Thr Ser Arg Gly Trp Leu Pro Lys Ser Pro Thr Lys Gly Glu
 1310 1315 1320

Asp Trp Glu Thr Leu Lys Ser Cys Ser Pro Ala Ser Ser Pro Asp
 1325 1330 1335

Leu Thr Leu Glu Asp Val Ile Ala Asp Pro Thr Leu Cys Phe Asn
 1340 1345 1350

Ser Gly Glu Ser Ser Leu Val Glu Ile Asp Gly Glu Ser Glu Asn
 1355 1360 1365

Leu Ser Leu Thr Thr Cys Glu Tyr Arg Arg Glu Gly Thr Ser Gln
 1370 1375 1380

Leu Ala Ser Pro Leu Lys Leu Lys Tyr Asn Gln Gly Val Val Glu
 1385 1390 1395

His Phe Gln Arg Gly Leu Arg Asn Gly Tyr Cys Lys Glu Thr Leu
 1400 1405 1410

Arg Pro Ser Val Pro Glu Ile Phe Asn Asn Ile Gln Asp Val Lys
 1415 1420 1425

Thr Gln Ser Ile Ser Tyr Leu Ala Tyr Gln Gly Ala Gly Phe Val

1430	1435	1440
His Asn His Phe Ser Asp Ser Asp Ala Lys Met Phe Gln Thr Cys		
1445	1450	1455
Val Pro Gln Gln Ser Ser Ala Gln Asp Met His Val Pro Val Pro		
1460	1465	1470
Lys Gln Leu Ala His Leu Pro Leu Pro Ala Leu Lys Leu Pro Ser		
1475	1480	1485
Pro Cys Lys Ser Lys Ser Leu Gly Asp Leu Thr Ser Glu Asp Ile		
1490	1495	1500
Ala Cys Asn Phe Glu Ser Lys Tyr Gln Cys Ile Ser Lys Ser Phe		
1505	1510	1515
Val Thr Thr Gly Ile Arg Asp Lys Lys Gly Val Thr Val Lys Thr		
1520	1525	1530
Lys Ser Leu Glu Pro Ile Asp Ala Leu Thr Glu Gln Leu Arg Lys		
1535	1540	1545
Leu Val Ser Phe Asp Gln Glu Asp Asn Cys Gln Val Leu Tyr Ser		
1550	1555	1560
Lys Gln Asp Ala Asn Gln Leu Pro Arg Ala Leu Val Arg Lys Leu		
1565	1570	1575
Ser Ser Arg Ser Gln Ser Arg Val Arg Asn Ile Ala Ser Arg Ala		
1580	1585	1590
Lys Glu Lys Gln Glu Ala Asn Lys Gln Lys Val Pro Asn Pro Ser		
1595	1600	1605

Asn Gly Ala Gly Val Val Leu Arg Asn Lys Pro Ser Ala Pro Thr
 1610 1615 1620

Pro Ala Val Asn Arg His Ser Thr Gly Ser Tyr Ile Ala Gly Tyr
 1625 1630 1635

Leu Lys Asn Thr Lys Gly Gly Gly Leu Glu Gly Arg Gly Ile Pro
 1640 1645 1650

Glu Gly Ala Cys Thr Ala Leu His Tyr Gly His Val Asp Gln Phe
 1655 1660 1665

Cys Ser Asp Asn Ser Val Leu Gln Thr Glu Pro Ser Ser Asp Asp
 1670 1675 1680

Lys Pro Glu Ile Tyr Phe Leu Leu Arg Leu
 1685 1690

<210> 24
 <211> 608
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 24

Met Glu Met Arg Trp Phe Leu Ser Lys Ile Gln Asp Asp Phe Arg Gly
 1 5 10 15

Gly Lys Ile Asn Leu Glu Lys Thr Gln Arg Leu Leu Glu Lys Leu Asp
 20 25 30

Ile Arg Cys Ser Tyr Ile His Val Lys Gln Ile Phe Lys Asp Asn Asp
 35 40 45

Arg Leu Lys Gln Gly Arg Ile Thr Ile Glu Glu Phe Arg Ala Ile Tyr
 50 55 60

Arg Ile Ile Thr His Arg Glu Glu Ile Ile Glu Ile Phe Asn Thr Tyr
65 70 75 80

Ser Glu Asn Arg Lys Ile Leu Leu Ala Ser Asn Leu Ala Gln Phe Leu
85 90 95

Thr Gln Glu Gln Tyr Ala Ala Glu Met Ser Lys Ala Ile Ala Phe Glu
100 105 110

Ile Ile Gln Lys Tyr Glu Pro Ile Glu Glu Val Arg Lys Ala His Gln
115 120 125

Met Ser Leu Glu Gly Phe Thr Arg Tyr Met Asp Ser Arg Glu Cys Leu
130 135 140

Leu Phe Lys Asn Glu Cys Arg Lys Val Tyr Gln Asp Met Thr His Pro
145 150 155 160

Leu Asn Asp Tyr Phe Ile Ser Ser Ser His Asn Thr Tyr Leu Val Ser
165 170 175

Asp Gln Leu Leu Gly Pro Ser Asp Leu Trp Gly Tyr Val Ser Ala Leu
180 185 190

Val Lys Gly Cys Arg Cys Leu Glu Ile Asp Cys Trp Asp Gly Ala Gln
195 200 205

Asn Glu Pro Val Val Tyr His Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Lys Leu Leu
210 215 220

Phe Lys Thr Val Ile Gln Ala Ile His Lys Tyr Ala Phe Met Thr Ser
225 230 235 240

Asp Tyr Pro Val Val Leu Ser Leu Glu Asn His Cys Ser Thr Ala Gln
245 250 255

Gln Glu Val Met Ala Asp Asn Leu Gln Ala Thr Phe Gly Glu Ser Leu

260

265

270

Leu Ser Asp Met Leu Asp Asp Phe Pro Asp Thr Leu Pro Ser Pro Glu
 275 280 285

Ala Leu Lys Phe Lys Ile Leu Val Lys Asn Lys Lys Ile Gly Thr Leu
 290 295 300

Lys Glu Thr His Glu Arg Lys Gly Ser Asp Lys Arg Gly Asp Asn Gln
 305 310 315 320

Asp Lys Glu Thr Gly Val Lys Lys Leu Pro Gly Val Met Leu Phe Lys
 325 330 335

Lys Lys Lys Thr Arg Lys Leu Lys Ile Ala Leu Ala Leu Ser Asp Leu
 340 345 350

Val Ile Tyr Thr Lys Ala Glu Lys Phe Lys Ser Phe Gln His Ser Arg
 355 360 365

Leu Tyr Gln Gln Phe Asn Glu Asn Asn Ser Ile Gly Glu Thr Gln Ala
 370 375 380

Arg Lys Leu Ser Lys Leu Arg Val His Glu Phe Ile Phe His Thr Arg
 385 390 395 400

Lys Phe Ile Thr Arg Ile Tyr Pro Lys Ala Thr Arg Ala Asp Ser Ser
 405 410 415

Asn Phe Asn Pro Gln Glu Phe Trp Asn Ile Gly Cys Gln Met Val Ala
 420 425 430

Leu Asn Phe Gln Thr Pro Gly Leu Pro Met Asp Leu Gln Asn Gly Lys
 435 440 445

Phe Leu Asp Asn Gly Gly Ser Gly Tyr Ile Leu Lys Pro His Phe Leu

Lys Asn Lys Asn Ser Ile Val Asp Pro Lys Val Thr Val Glu Ile His
 20 25 30

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

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

Val Pro Asp Leu Ala Leu Ile Arg Phe Leu Val Glu Asp Tyr Asp Ala
 65 70 75 80

Ser Ser Lys Asn Asp Phe Ile Gly Gln Ser Thr Ile Pro Leu Asn Ser
 85 90 95

Leu Lys Gln Gly Tyr Arg His Val His Leu Met Ser Lys Asn Gly Asp
 100 105 110

Gln His Pro Ser Ala Thr Leu Phe Val Lys Ile Ser Leu Gln Asp
 115 120 125

<210> 26
 <211> 129
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 26

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

Ala Glu Lys Pro His Ser Ile Val Asp Pro Leu Val Arg Ile Glu Ile
 20 25 30

His Gly Val Pro Ala Asp Cys Ala Arg Gln Glu Thr Asp Tyr Val Leu

35

40

45

Asn Asn Gly Phe Asn Pro Arg Trp Gly Gln Thr Leu Gln Phe Gln Leu
 50 55 60

Arg Ala Pro Glu Leu Ala Leu Val Arg Phe Val Val Glu Asp Tyr Asp
 65 70 75 80

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

Ser Leu Lys Gln Gly Tyr Arg His Ile His Leu Leu Ser Lys Asp Gly
 100 105 110

Ala Ser Leu Ser Pro Ala Thr Leu Phe Ile Gln Ile Arg Ile Gln Arg
 115 120 125

Ser

<210> 27
 <211> 135
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 27

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

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

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

Asn Asn Gly Phe Asn Pro Tyr Trp Gly Gln Thr Leu Cys Phe Arg Val

260

265

270

Thr Thr Lys Tyr Asn Glu Ile Gln Asn Asp Tyr Leu Arg Arg Arg Ala
 275 280 285

Ala Leu Glu Lys Ser Ala Lys Lys Asp Ser Lys Lys Lys Ser Glu Pro
 290 295 300

Ser Ser Pro Asp His Gly Ser Ser Thr Ile Glu Gln Asp Leu Ala Ala
 305 310 315 320

Leu Asp Ala Glu Met Thr Gln Lys Leu Ile Asp Leu Lys Asp Lys Gln
 325 330 335

Gln Gln Gln Leu Leu Asn Leu Arg Gln Glu Gln Tyr Tyr Ser Glu Lys
 340 345 350

Tyr Gln Lys Arg Glu His Ile Lys Leu Leu Ile Gln Lys Leu Thr Asp
 355 360 365

Val Ala Glu Glu Cys Gln Asn Asn Gln Leu Lys Lys Leu Lys Glu Ile
 370 375 380

Cys Glu Lys Glu Lys Lys Glu Leu Lys Lys Lys Met Asp Lys Lys Arg
 385 390 395 400

Gln Glu Lys Ile Thr Glu Ala Lys Ser Lys Asp Lys Ser Gln Met Glu
 405 410 415

Glu Glu Lys Thr Glu Met Ile Arg Ser Tyr Ile Gln Glu Val Val Gln
 420 425 430

Tyr Ile Lys Arg Leu Glu Glu Ala Gln Ser Lys Arg Gln Glu Lys Leu
 435 440 445

Val Glu Lys His Lys Glu Ile Arg Gln Gln Ile Leu Asp Glu Lys Pro

Leu Gly His Arg Ile Ile Pro Ile Asn Ala Leu Asn Ser Gly Tyr His
85 90 95

His Leu Cys Leu His Ser Glu Ser Asn Met Pro Leu Thr Met Pro Ala
100 105 110

Leu Phe Ile Phe Leu Glu Met Lys Asp Tyr Ile Pro Gly Ala Trp Ala
115 120 125

Asp Leu Thr Val Ala Leu Ala Asn Pro Ile Lys Phe Phe Ser Ala His
130 135 140

Asp Thr Lys Ser Val Lys Leu Lys Glu Ala Met Gly Gly Leu Pro Glu
145 150 155 160

Lys Pro Phe Pro Leu Ala Ser Pro Val Ala Ser Gln Val Asn Gly Ala
165 170 175

Leu Ala Pro Thr Ser Asn Gly Ser Pro Ala Ala Arg Ala Gly Ala Arg
180 185 190

Glu Glu Ala Met Lys Glu Ala Ala Glu Pro Arg Thr Ala Ser Leu Glu
195 200 205

Glu Leu Arg Glu Leu Lys Gly Val Val Lys Leu Gln Arg Arg His Glu
210 215 220

Lys Glu Leu Arg Glu Leu Glu Arg Arg Gly Ala Arg Arg Trp Glu Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gln Arg Gly Ala Ala Gln Leu Ala Glu Leu Gly Pro Pro Gly
245 250 255

Val Gly Gly Val Gly Ala Cys Lys Leu Gly Pro Gly Lys Gly Ser Arg
260 265 270

Lys Lys Arg Ser Leu Pro Arg Glu Glu Ser Ala Gly Ala Ala Pro Gly
 275 280 285

Glu Gly Pro Glu Gly Val Asp Gly Arg Val Arg Glu Leu Lys Asp Arg
 290 295 300

Leu Glu Leu Glu Leu Leu Arg Gln Gly Glu Glu Gln Tyr Glu Cys Val
 305 310 315 320

Leu Lys Arg Lys Glu Gln His Val Ala Glu Gln Ile Ser Lys Met Met
 325 330 335

Glu Leu Ala Arg Glu Lys Gln Ala Ala Glu Leu Lys Ala Leu Lys Glu
 340 345 350

Thr Ser Glu Asn Asp Thr Lys Glu Met Lys Lys Lys Leu Glu Thr Lys
 355 360 365

Arg Leu Glu Arg Ile Gln Gly Met Thr Lys Val Thr Thr Asp Lys Met
 370 375 380

Ala Gln Glu Arg Leu Lys Arg Glu Ile Asn Asn Ser His Ile Gln Glu
 385 390 395 400

Val Val Gln Val Ile Lys Gln Met Thr Glu Asn Leu Glu Arg His Gln
 405 410 415

Glu Lys Leu Glu Glu Lys Gln Ala Ala Cys Leu Glu Gln Ile Arg Glu
 420 425 430

Met Glu Lys Gln Phe Gln Lys Glu Ala Leu Ala Glu Tyr Glu Ala Arg
 435 440 445

Met Lys Gly Leu Glu Ala Glu Val Lys Glu Ser Val Arg Ala Cys Leu
 450 455 460

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

Glu Cys Pro Pro Glu Leu Cys Glu Gln Asp Pro Leu Ile Ala Lys Ala
 485 490 495

Asp Ala Gln Glu Ser Arg Leu
 500

<210> 30
 <211> 507
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 30

Leu Arg Val Lys Val Ile Ser Gly Gln Phe Leu Ser Asp Arg Lys Val
 1 5 10 15

Gly Ile Tyr Val Glu Val Asp Met Phe Gly Leu Pro Val Asp Thr Arg
 20 25 30

Arg Lys Tyr Arg Thr Arg Thr Ser Gln Gly Asn Ser Phe Asn Pro Val
 35 40 45

Trp Asp Glu Glu Pro Phe Asp Phe Pro Lys Val Val Leu Pro Thr Leu
 50 55 60

Ala Ser Leu Arg Ile Ala Ala Phe Glu Glu Gly Gly Lys Phe Val Gly
 65 70 75 80

His Arg Ile Leu Pro Val Ser Ala Ile Arg Ser Gly Tyr His Tyr Val
 85 90 95

Cys Leu Arg Asn Glu Ala Asn Gln Pro Leu Cys Leu Pro Ala Leu Leu
 100 105 110

Ile Tyr Thr Glu Ala Ser Asp Tyr Ile Pro Asp Asp His Gln Asp Tyr
 115 120 125

Ala Glu Ala Leu Ile Asn Pro Ile Lys His Val Ser Leu Met Asp Gln
 130 135 140

Arg Ala Arg Gln Leu Ala Ala Leu Ile Gly Glu Ser Glu Ala Gln Ala
 145 150 155 160

Gly Gln Glu Thr Cys Gln Asp Thr Gln Ser Gln Gln Leu Gly Ser Gln
 165 170 175

Pro Ser Ser Asn Pro Thr Pro Ser Pro Leu Asp Ala Ser Pro Arg Arg
 180 185 190

Pro Pro Gly Pro Thr Thr Ser Pro Ala Ser Thr Ser Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Gly Gln Arg Asp Asp Leu Ile Ala Ser Ile Leu Ser Glu Val Ala Pro
 210 215 220

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

Ser Arg Gln Glu Arg Asp Leu Arg Glu Leu Arg Lys Lys His Gln Arg
 245 250 255

Lys Ala Val Thr Leu Thr Arg Arg Leu Leu Asp Gly Leu Ala Gln Ala
 260 265 270

Gln Ala Glu Gly Arg Cys Arg Leu Arg Pro Gly Ala Leu Gly Gly Ala
 275 280 285

Ala Asp Val Glu Asp Thr Lys Glu Gly Glu Asp Glu Ala Lys Arg Tyr
 290 295 300

Gln Glu Phe Gln Asn Arg Gln Val Gln Ser Leu Leu Glu Leu Arg Glu
 305 310 315 320

Ala Gln Val Asp Ala Glu Ala Gln Arg Arg Leu Glu His Leu Arg Gln
 325 330 335

Ala Leu Gln Arg Leu Arg Glu Val Val Leu Asp Ala Asn Thr Thr Gln
 340 345 350

Phe Lys Arg Leu Lys Glu Met Asn Glu Arg Glu Lys Lys Glu Leu Gln
 355 360 365

Lys Ile Leu Asp Arg Lys Arg His Asn Ser Ile Ser Glu Ala Lys Met
 370 375 380

Arg Asp Lys His Lys Lys Glu Ala Glu Leu Thr Glu Ile Asn Arg Arg
 385 390 395 400

His Ile Thr Glu Ser Val Asn Ser Ile Arg Arg Leu Glu Glu Ala Gln
 405 410 415

Lys Gln Arg His Asp Arg Leu Val Ala Gly Gln Gln Gln Val Leu Gln
 420 425 430

Gln Leu Ala Glu Glu Glu Pro Lys Leu Leu Ala Gln Leu Ala Gln Glu
 435 440 445

Cys Gln Glu Gln Arg Ala Arg Leu Pro Gln Glu Ile Arg Arg Ser Leu
 450 455 460

Leu Gly Glu Met Pro Glu Gly Leu Gly Asp Gly Pro Leu Val Ala Cys
 465 470 475 480

Ala Ser Asn Gly His Ala Pro Gly Ser Ser Gly His Leu Ser Gly Ala
 485 490 495

Asp Ser Glu Ser Gln Glu Glu Asn Thr Gln Leu
 500 505

<210> 31
 <211> 493
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 31

Thr Cys Ser Val Gln Val Ile Ser Gly Gln Phe Leu Ser Asp Lys Lys
 1 5 10 15

Ile Gly Thr Tyr Val Glu Val Asp Met Tyr Gly Leu Pro Thr Asp Thr
 20 25 30

Ile Arg Lys Glu Phe Arg Thr Arg Met Val Met Asn Asn Gly Leu Asn
 35 40 45

Pro Val Tyr Asn Glu Glu Ser Phe Val Phe Arg Lys Val Ile Leu Pro
 50 55 60

Asp Leu Ala Val Leu Arg Ile Ala Val Tyr Asp Asp Asn Asn Lys Leu
 65 70 75 80

Ile Gly Gln Arg Ile Leu Pro Leu Asp Gly Leu Gln Ala Gly Tyr Arg
 85 90 95

His Ile Ser Leu Arg Asn Glu Gly Asn Lys Pro Leu Ser Leu Pro Thr
 100 105 110

Ile Phe Cys Asn Ile Val Leu Lys Thr Tyr Val Pro Asp Gly Phe Gly
 115 120 125

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

Glu Lys Arg Ala Asp Gln Met Arg Ala Met Gly Ile Glu Thr Ser Asp
 145 150 155 160

Ile Ala Asp Val Pro Ser Asp Thr Ser Lys Asn Asp Lys Lys Gly Lys
 165 170 175

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

Arg Pro Thr Thr Thr Ala Ala Leu Ala Ser Gly Val Glu Ala Lys Lys
 195 200 205

Gly Ile Glu Leu Ile Pro Gln Val Arg Ile Glu Asp Leu Lys Gln Met
 210 215 220

Lys Ala Tyr Leu Lys His Leu Lys Lys Gln Gln Lys Glu Leu Asn Ser
 225 230 235 240

Leu Lys Lys Lys His Ala Lys Glu His Ser Thr Met Gln Lys Leu His
 245 250 255

Cys Thr Gln Val Asp Lys Ile Val Ala Gln Tyr Asp Lys Glu Lys Ser
 260 265 270

Thr His Glu Lys Ile Leu Glu Lys Ala Met Lys Lys Lys Gly Gly Ser
 275 280 285

Asn Cys Leu Glu Met Lys Lys Glu Thr Glu Ile Lys Ile Gln Thr Leu
 290 295 300

Thr Ser Asp His Lys Ser Lys Val Lys Glu Ile Val Ala Gln His Thr
 305 310 315 320

Lys Glu Trp Ser Glu Met Ile Asn Thr His Ser Ala Glu Glu Gln Glu
 325 330 335

Ile Arg Asp Leu His Leu Ser Gln Gln Cys Glu Leu Leu Lys Lys Leu
 340 345 350

Leu Ile Asn Ala His Glu Gln Gln Thr Gln Gln Leu Lys Leu Ser His
 355 360 365

Asp Arg Glu Ser Lys Glu Met Arg Ala His Gln Ala Lys Ile Ser Met
 370 375 380

Glu Asn Ser Lys Ala Ile Ser Gln Asp Lys Ser Ile Lys Asn Lys Ala
 385 390 395 400

Glu Arg Glu Arg Arg Val Arg Glu Leu Asn Ser Ser Asn Thr Lys Lys
 405 410 415

Phe Leu Glu Glu Arg Lys Arg Leu Ala Met Lys Gln Ser Lys Glu Met
 420 425 430

Asp Gln Leu Lys Lys Val Gln Leu Glu His Leu Glu Phe Leu Glu Lys
 435 440 445

Gln Asn Glu Gln Leu Leu Lys Ser Cys His Ala Val Ser Gln Thr Gln
 450 455 460

Gly Glu Gly Asp Ala Ala Asp Gly Glu Ile Gly Ser Arg Asp Gly Pro
 465 470 475 480

Gln Thr Ser Asn Ser Ser Met Lys Leu Gln Asn Ala Asn
 485 490

<210> 32
 <211> 199
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 32

Ile Glu Val Leu Gly Ala Arg His Leu Pro Lys Asn Gly Arg Gly Ile
 1 5 10 15

Val Cys Pro Phe Val Glu Ile Glu Val Ala Gly Ala Glu Tyr Asp Ser
 20 25 30

Thr Lys Gln Lys Thr Glu Phe Val Val Asp Asn Gly Leu Asn Pro Val
 35 40 45

Trp Pro Ala Lys Pro Phe His Phe Gln Ile Ser Asn Pro Glu Phe Ala
 50 55 60

Phe Leu Arg Phe Val Val Tyr Glu Glu Asp Met Phe Ser Asp Gln Asn
 65 70 75 80

Phe Leu Ala Gln Ala Thr Phe Pro Val Lys Gly Leu Lys Thr Gly Tyr
 85 90 95

Arg Ala Val Pro Leu Lys Asn Asn Tyr Ser Glu Asp Leu Glu Leu Ala
 100 105 110

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

Leu Ser Pro Phe Ser Gly Thr Ser Leu Arg Glu Arg Gly Ser Asp Ala
 130 135 140

Ser Gly Gln Leu Phe His Gly Arg Ala Arg Glu Gly Ser Phe Glu Ser
 145 150 155 160

Arg Tyr Gln Gln Pro Phe Glu Asp Phe Arg Ile Ser Gln Glu His Leu
 165 170 175

Ala Asp His Phe Asp Ser Arg Glu Arg Arg Ala Pro Arg Arg Thr Arg
 180 185 190

Val Asn Gly Asp Asn Arg Leu
195

<210> 33
<211> 204
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 33

Thr Leu Thr Val Lys Val Leu Gly Ala Arg His Leu Pro Lys Leu Gly
1 5 10 15

Arg Ser Ile Ala Cys Pro Phe Val Glu Val Glu Ile Cys Gly Ala Glu
20 25 30

Tyr Asp Asn Asn Lys Phe Lys Thr Thr Val Val Asn Asp Asn Gly Leu
35 40 45

Ser Pro Ile Trp Ala Pro Thr Gln Glu Lys Val Thr Phe Glu Ile Tyr
50 55 60

Asp Pro Asn Leu Ala Phe Leu Arg Phe Val Val Tyr Glu Glu Asp Met
65 70 75 80

Phe Ser Asp Pro Asn Phe Leu Ala His Ala Thr Tyr Pro Ile Lys Ala
85 90 95

Val Lys Ser Gly Phe Arg Ser Val Pro Leu Lys Asn Gly Tyr Ser Glu
100 105 110

Asp Ile Glu Leu Ala Ser Leu Leu Val Phe Cys Glu Met Arg Pro Val
115 120 125

Leu Glu Ser Glu Glu Glu Leu Tyr Ser Ser Cys Arg Gln Leu Arg Arg
130 135 140

100 105 110

Glu Ala Ser Ile Phe Val His Ile Thr Ile Asn Glu Ile Tyr Gly Lys
 115 120 125

Trp Ser Pro Leu Ile Leu Asn Pro Ser Tyr Thr Ile Leu His Phe Leu
 130 135 140

Gly Ala Thr Lys Asn Arg Gln Leu Gln Gly Leu Lys Gly Leu Phe Asn
 145 150 155 160

Lys Asn Pro Arg His Ser Ser Ser Glu Asn Asn Ser His Tyr Val Arg
 165 170 175

Lys Arg Ser Ile Gly Asp Arg Ile Leu Arg Arg Thr Ala Ser Ala Pro
 180 185 190

Ala Lys Gly Arg Lys Lys Ser Lys Met Gly Phe Gln Glu Met Val Glu
 195 200 205

Ile Lys Asp Ser Val Ser Glu Ala Thr Arg Asp Gln Asp Gly Val Leu
 210 215 220

Arg Arg Thr Thr Arg Ser Leu Gln Ala Arg Pro Val Ser Met Pro Val
 225 230 235 240

Asp Arg Asn Leu Leu Gly Ala Leu Ser Leu Pro Val Ser Glu Thr Ala
 245 250 255

Lys Asp Ile Glu Gly Lys Glu Asn Ser Leu Val Gln Ile
 260 265

<210> 35
 <211> 960
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 35

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

Ser Met Phe Gly Asp Arg Gly Glu Ile Ile Asp Pro Phe Val Glu Val
 20 25 30

Glu Ile Ile Gly Leu Pro Val Asp Cys Cys Lys Asp Gln Thr Arg Val
 35 40 45

Val Asp Asp Asn Gly Phe Asn Pro Val Trp Glu Glu Thr Leu Thr Phe
 50 55 60

Thr Val His Met Pro Glu Ile Ala Leu Val Arg Phe Leu Val Trp Asp
 65 70 75 80

His Asp Pro Ile Gly Arg Asp Phe Val Gly Gln Arg Thr Val Thr Phe
 85 90 95

Ser Ser Leu Val Pro Gly Tyr Arg His Val Tyr Leu Glu Gly Leu Thr
 100 105 110

Glu Ala Ser Ile Phe Val His Ile Thr Ile Asn Glu Ile Tyr Gly Lys
 115 120 125

Trp Ser Pro Leu Ile Leu Asn Pro Ser Tyr Thr Ile Leu His Phe Leu
 130 135 140

Gly Ala Thr Lys Asn Arg Gln Leu Gln Gly Leu Lys Gly Leu Phe Asn
 145 150 155 160

Lys Asn Pro Arg His Ser Ser Ser Glu Asn Asn Ser His Tyr Val Arg
 165 170 175

Lys Arg Ser Ile Gly Asp Arg Ile Leu Arg Arg Thr Ala Ser Ala Pro

180

185

190

Ala Lys Gly Arg Lys Lys Ser Lys Met Gly Phe Gln Glu Met Val Glu
195 200 205

Ile Lys Asp Ser Val Ser Glu Ala Thr Arg Asp Gln Asp Gly Val Leu
210 215 220

Arg Arg Thr Thr Arg Ser Leu Gln Ala Arg Pro Val Ser Met Pro Val
225 230 235 240

Asp Arg Asn Leu Leu Gly Ala Leu Ser Leu Pro Val Ser Glu Thr Ala
245 250 255

Lys Asp Ile Glu Gly Lys Glu Asn Ser Leu Ala Glu Asp Lys Asp Gly
260 265 270

Arg Arg Lys Gly Lys Ala Ser Ile Lys Asp Pro His Phe Leu Asn Phe
275 280 285

Asn Lys Lys Leu Ser Ser Ser Ser Ser Ala Leu Leu His Lys Asp Thr
290 295 300

Ser Gln Gly Asp Thr Ile Val Ser Thr Ala His Met Ser Val Thr Gly
305 310 315 320

Glu Gln Leu Gly Met Ser Ser Pro Arg Gly Gly Arg Thr Thr Ser Asn
325 330 335

Ala Thr Ser Asn Cys Gln Glu Asn Pro Cys Pro Ser Lys Ser Leu Ser
340 345 350

Pro Lys Gln His Leu Ala Pro Asp Pro Val Val Asn Pro Thr Gln Asp
355 360 365

Leu His Gly Val Lys Ile Lys Glu Lys Gly Asn Pro Glu Asp Phe Val

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

Thr Ser Arg Gly Trp Leu Pro Lys Ser Pro Thr Lys Gly Glu Asp Trp
 580 585 590

Glu Thr Leu Lys Ser Cys Ser Pro Ala Ser Ser Pro Asp Leu Thr Leu
 595 600 605

Glu Asp Val Ile Ala Asp Pro Thr Leu Cys Phe Asn Ser Gly Glu Ser
 610 615 620

Ser Leu Val Glu Ile Asp Gly Glu Ser Glu Asn Leu Ser Leu Thr Thr
 625 630 635 640

Cys Glu Tyr Arg Arg Glu Gly Thr Ser Gln Leu Ala Ser Pro Leu Lys
 645 650 655

Leu Lys Tyr Asn Gln Gly Val Val Glu His Phe Gln Arg Gly Leu Arg
 660 665 670

Asn Gly Tyr Cys Lys Glu Thr Leu Arg Pro Ser Val Pro Glu Ile Phe
 675 680 685

Asn Asn Ile Gln Asp Val Lys Thr Gln Ser Ile Ser Tyr Leu Ala Tyr
 690 695 700

Gln Gly Ala Gly Phe Val His Asn His Phe Ser Asp Ser Asp Ala Lys
 705 710 715 720

Met Phe Gln Thr Cys Val Pro Gln Gln Ser Ser Ala Gln Asp Met His
 725 730 735

Val Pro Val Pro Lys Gln Leu Ala His Leu Pro Leu Pro Ala Leu Lys
 740 745 750

Leu Pro Ser Pro Cys Lys Ser Lys Ser Leu Gly Asp Leu Thr Ser Glu
 755 760 765

Asp Ile Ala Cys Asn Phe Glu Ser Lys Tyr Gln Cys Ile Ser Lys Ser
 770 775 780

Phe Val Thr Thr Gly Ile Arg Asp Lys Lys Gly Val Thr Val Lys Thr
 785 790 795 800

Lys Ser Leu Glu Pro Ile Asp Ala Leu Thr Glu Gln Leu Arg Lys Leu
 805 810 815

Val Ser Phe Asp Gln Glu Asp Asn Cys Gln Val Leu Tyr Ser Lys Gln
 820 825 830

Asp Ala Asn Gln Leu Pro Arg Ala Leu Val Arg Lys Leu Ser Ser Arg
 835 840 845

Ser Gln Ser Arg Val Arg Asn Ile Ala Ser Arg Ala Lys Glu Lys Gln
 850 855 860

Glu Ala Asn Lys Gln Lys Val Pro Asn Pro Ser Asn Gly Ala Gly Val
 865 870 875 880

Val Leu Arg Asn Lys Pro Ser Ala Pro Thr Pro Ala Val Asn Arg His
 885 890 895

Ser Thr Gly Ser Tyr Ile Ala Gly Tyr Leu Lys Asn Thr Lys Gly Gly
 900 905 910

Gly Leu Glu Gly Arg Gly Ile Pro Glu Gly Ala Cys Thr Ala Leu His
 915 920 925

Tyr Gly His Val Asp Gln Phe Cys Ser Asp Asn Ser Val Leu Gln Thr
 930 935 940

Glu Pro Ser Ser Asp Asp Lys Pro Glu Ile Tyr Phe Leu Leu Arg Leu
 945 950 955 960

<210> 36
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 36

Thr Leu Thr Ile Arg Leu Ile Ser Gly Ile Gln Leu Pro Leu Thr His
 1 5 10 15

Ser Ser Ser Asn Lys Gly Asp Ser Leu Val Ile Ile Glu Val Phe Gly
 20 25 30

Val Pro Asn Asp Gln Met Lys Gln Gln Thr Arg Val Ile Lys Lys Asn
 35 40 45

Ala Phe Ser Pro Arg Trp Asn Glu Thr Phe Thr Phe Ile Ile His Val
 50 55 60

Pro Glu Leu Ala Leu Ile Arg Phe Val Val Glu Gly Gln Gly Leu Ile
 65 70 75 80

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

Asn Lys Gly Tyr Arg Arg Ile Pro Leu Phe Ser Arg Met Gly Glu Ser
 100 105 110

Leu Glu Pro Ala Ser Leu Phe Val Tyr Val Trp Tyr Val Arg
 115 120 125

<210> 37
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 37

Asp Glu Val Asp
1