



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년08월12일
(11) 등록번호 10-2288849
(24) 등록일자 2021년08월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/86 (2006.01) A61K 35/761 (2014.01)
A61K 38/00 (2006.01) A61K 48/00 (2006.01)
C12N 7/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12N 15/86 (2013.01)
A61K 35/761 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-7028411
(22) 출원일자(국제) 2015년03월17일
심사청구일자 2020년03월16일
(85) 번역문제출일자 2016년10월12일
(65) 공개번호 10-2016-0135754
(43) 공개일자 2016년11월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/021087
(87) 국제공개번호 WO 2015/142941
국제공개일자 2015년09월24일
(30) 우선권주장
61/954,330 2014년03월17일 미국(US)
62/127,185 2015년03월02일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020150014965 A
US20120172419 A1
US20110014655 A1
US6153436 A

(73) 특허권자
애드베룸 바이오테크놀로지스, 인코포레이티드
미국 캘리포니아 (우편번호 94063) 레드우드 시티
새기노 드라이브 800
유니버시티 오브 워싱턴
미국 98105-4721 워싱턴주 시애틀 스위트 400 루
즈벨트 웨이 노쓰이스트 4545
(72) 발명자
찰백, 토마스 더블유.
미국, 캘리포니아 94028, 레드우드 시티, 2749 캐
롤라이나 애비뉴
니츠, 제이
미국, 워싱턴 98117, 시애틀, 2602 엔더블유 97
스트리트
니츠, 모린
미국, 워싱턴 98117, 시애틀, 2602 엔더블유 97
스트리트
(74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 53 항

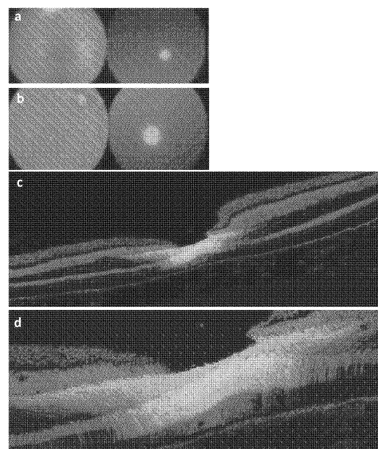
심사관 : 손영희

(54) 발명의 명칭 원추세포에서 증강된 유전자 발현을 위한 조성물 및 방법

(57) 요약

본 발명의 개시는 폴리뉴클레오티드 카세트, 발현 벡터 및 원추세포에서 유전자의 발현 방법을 제공한다

대표도 - 도6



(52) CPC특허분류

A61K 38/00 (2013.01)

A61K 48/00 (2013.01)

C12N 7/00 (2013.01)

C12N 2750/14143 (2013.01)

C12N 2800/24 (2013.01)

C12N 2830/008 (2013.01)

C12N 2830/30 (2013.01)

C12N 2830/42 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기를 포함하는, 포유동물 망막의 원추세포에서 전이유전자의 발현 증가를 위한 폴리뉴클레오티드 카세트:

(a) 서열번호 80의 서열을 갖는 절두된(truncated) 읍신 프로모터, 또는 서열번호 80의 서열과 95% 이상의 서열 동일성을 갖고 서열번호 80의 서열과 동일하게 원추세포에서 유전자의 발현을 촉진하는 활성을 나타내는 절두된 읍신 프로모터로 이루어진, 프로모터 영역;

(b) 프로모터 영역에 작동가능하게 연결된 코딩 서열; 및

(c) 코딩 서열에 작동가능하게 연결된 폴리아데닐화 부위.

청구항 2

제1항에 있어서, 코딩 서열의 5' 비번역 영역을 포함하는 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 것인, 폴리뉴클레오티드 카세트.

청구항 3

제2항에 있어서, 코딩 서열의 5' 비번역 영역을 포함하는 폴리뉴클레오티드 서열이, 서열번호 56, 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 84, 서열번호 85, 서열번호 86, 서열번호 87, 서열번호 88, 및 서열번호 89로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함하는 것인, 폴리뉴클레오티드 카세트.

청구항 4

제2항에 있어서, 코딩 서열의 5' 비번역 영역이 폴리뉴클레오티드 ATG를 포함하지 않는 것인, 폴리뉴클레오티드 카세트.

청구항 5

제2항에 있어서, 코딩 서열의 5' 비번역 영역을 포함하는 폴리뉴클레오티드 서열이, 서열번호 85 또는 서열번호 86의 서열로 이루어진 것인, 폴리뉴클레오티드 카세트.

청구항 6

제1항에 있어서, 인트론을 추가로 포함하는 것인, 폴리뉴클레오티드 카세트.

청구항 7

제6항에 있어서, 인트론이 서열번호 5, 서열번호 59, 및 서열번호 60으로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 갖는 서열을 포함하는 것인, 폴리뉴클레오티드 카세트.

청구항 8

제7항에 있어서, 인트론이 코딩 서열의 5' 비번역 영역을 포함하는 폴리뉴클레오티드 서열 내에 위치하는 것인, 폴리뉴클레오티드 카세트.

청구항 9

제1항에 있어서, 번역 개시 서열을 추가로 포함하는 것인, 폴리뉴클레오티드 카세트.

청구항 10

제9항에 있어서, 번역 개시 서열이 서열번호 72 또는 서열번호 73으로 이루어진 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 것인, 폴리뉴클레오티드 카세트.

청구항 11

제1항에 있어서, 서열번호 52의 서열을 갖는 인헨서 서열을 추가로 포함하는 것인, 폴리뉴클레오티드 카세트.

청구항 12

제11항에 있어서, 인헨서 서열이 서열번호 51의 서열을 갖는 서열로 이루어진 것인, 폴리뉴클레오티드 카세트.

청구항 13

제1항에 있어서, 코딩 서열에 작동가능하게 연결된 서열번호 95의 서열을 포함하는, 폴리뉴클레오티드 카세트.

청구항 14

제1항에 있어서, 코딩 서열의 발현이, 포유동물의 원추세포 내로 도입될 때 프로모터 영역이 서열번호 1의 프로모터 영역으로 대체되는 경우의 코딩 서열의 발현보다 더 큰 것인, 폴리뉴클레오티드 카세트.

청구항 15

하기를 포함하는 재조합 아데노-연관 바이러스 (rAAV):

- a) AAV 캡시드 단백질; 및
- b) AAV ITR가 옆에 있는 (flanked) 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드 카세트.

청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드 카세트; 및 약학적 부형제를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 17

제15항의 재조합 아데노-연관 바이러스 (rAAV); 및 약학적 부형제를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드 카세트의 유효량과 하나 이상의 원추세포를 접촉시키는 단계를 포함하고, 여기서 전이유전자는 하나 이상의 원추세포에서 검출가능한 수준으로 발현되는 것인, 원추세포에서 전이유전자를 발현시키는 방법.

청구항 19

제15항의 재조합 아데노-연관 바이러스 (rAAV)의 유효량과 하나 이상의 원추세포를 접촉시키는 단계를 포함하고, 여기서 전이유전자는 하나 이상의 원추세포에서 검출가능한 수준으로 발현되는 것인, 원추세포에서 전이유전자를 발현시키는 방법.

청구항 20

제15항의 재조합 아데노-연관 바이러스 (rAAV)의 유효량을 포함하고, 여기서 코딩 서열이 치료 유전자 산물을 인코딩하며, rAAV가 포유동물의 원추 세포에서 치료 유전자 산물을 발현하는 것인, 원추 세포 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 포유동물에서 원추 세포 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 약학적 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 원추 세포 장애가 황반 이영양증, 색각 장애, 또는 중심 황반의 시각 장애인 것인, 약학적 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 색각 장애가 색맹, 청색 원추 단색형색각(blue cone monochromacy), 적색각이상 장애, 녹색각이상 장애, 및 청색각이상 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 약학적 조성물.

청구항 23

제21항에 있어서, 중심 황반의 시각 장애가 연령-관련 황반변성, 황반 모세혈관확장증, 망막 색소변성증, 당뇨병성 망막증, 망막 정맥 폐색, 녹내장, 술스비 안저 이상증 (Sorsby's fundus dystrophy), 성인 난황형 황반 이영양증, 베스트병, 간상-원추 이영양증, 레베르 선천성 흑암시, 및 X-연관 망막분리로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 약학적 조성물.

청구항 24

하기를 포함하는, 포유동물 망막의 원추세포에서 전이유전자의 발현 증가를 위한 폴리뉴클레오티드 카세트:

(a) 서열번호 80의 서열을 갖는 절두된(truncated) 읍신 프로모터, 또는 서열번호 80의 서열과 95% 이상의 서열 동일성을 갖고 서열번호 80의 서열과 동일하게 원추세포에서 유전자의 발현을 촉진하는 활성을 나타내는 절두된 읍신 프로모터로 이루어진, 프로모터 영역;

(b) 5' 비번역 영역;

(c) 인트론;

(d) 번역 개시 서열;

(e) 프로모터 영역에 작동가능하게 연결된 코딩 서열; 및

(f) 폴리아데닐화 부위.

청구항 25

제24항에 있어서, 전사 개시 부위와 번역 개시 부위 사이의 서열이, 폴리뉴클레오티드 ATG를 함유하지 않는 것인, 폴리뉴클레오티드 카세트.

청구항 26

제24항에 있어서, 상기 프로모터 영역의 길이가 492개 염기쌍 미만인 것인, 폴리뉴클레오티드 카세트.

청구항 27

제24항에 있어서, 상기 프로모터 영역을 이용한 코딩 서열의 발현이, 서열번호 1로 열거된 프로모터 영역을 이용한 발현보다 더 큰 것인, 폴리뉴클레오티드 카세트.

청구항 28

제24항에 있어서, 전사 개시 부위와 코딩 서열의 말단 사이의 서열이, 전이유전자의 개방 판독 프레임 이외의, 500개 초과 뉴클레오티드 길이인 개방 판독 프레임을 함유하지 않는 것인, 폴리뉴클레오티드 카세트.

청구항 29

제24항에 있어서, 전사 개시 부위와 코딩 서열의 말단 사이의 서열이, 전이유전자의 개방 판독 프레임 이외의, 250개 초과 뉴클레오티드 길이인 개방 판독 프레임을 함유하지 않는 것인, 폴리뉴클레오티드 카세트.

청구항 30

제24항에 있어서, 전사 개시 부위와 코딩 서열의 말단 사이의 서열이, 전이유전자의 개방 판독 프레임 이외의, 100개 초과 뉴클레오티드 길이인 개방 판독 프레임을 함유하지 않는 것인, 폴리뉴클레오티드 카세트.

청구항 31

제24항에 있어서, 카세트가 상기 코딩 서열에 대한 개방 판독 프레임 이외의 273 염기쌍 길이보다 더 긴 개방 판독 프레임을 함유하지 않는 것인, 폴리뉴클레오티드 카세트.

청구항 32

제24항에 있어서, 코딩 서열에 작동가능하게 연결된 서열번호 95의 서열을 포함하는, 폴리뉴클레오티드 카세트.

청구항 33

제24항 또는 제32항에 있어서, 코딩 서열이 서열번호 7, 서열번호 9, 서열번호 11, 서열번호 13, 서열번호 15, 서열번호 17, 서열번호 19, 서열번호 21, 서열번호 23, 서열번호 24, 서열번호 25, 서열번호 26, 서열번호 27, 서열번호 28, 서열번호 29, 서열번호 30, 서열번호 31, 서열번호 32, 서열번호 33, 서열번호 35, 서열번호 37, 서열번호 39, 서열번호 41, 서열번호 43, 서열번호 45, 서열번호 47, 서열번호 49, 및 (i) Thr65Ile, (ii) Ile111Val, (iii) Ser116Tyr, (iv) Leu153Met, (v) Ile171Val, (vi) Ala174Val, (vii) Ile178Val, (viii) Ser180Ala, (ix) Ile230Thr, (x) Ala233Ser, (xi) Val236Met, (xii) Ile274Val, (xiii) Phe275Leu, (xiv) Tyr277Phe, (xv) Val279Phe, (xvi) Thr285Ala, (xvii) Pro298Ala, 및 (xviii) Tyr309Phe로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열번호 11의 다형체로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리펩티드를 포함하는 치료 단백질을 인코딩하는 것인, 폴리뉴클레오티드 카세트.

청구항 34

제24항 또는 제32항에 있어서, 코딩 서열이 서열번호 61, 서열번호 62, 서열번호 63, 서열번호 64, 서열번호 65, 서열번호 66, 서열번호 67, 서열번호 68, 서열번호 69, 서열번호 70, 및 서열번호 71로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리뉴클레오티드; 및 (i) Thr65Ile, (ii) Ile111Val, (iii) Ser116Tyr, (iv) Leu153Met, (v) Ile171Val, (vi) Ala174Val, (vii) Ile178Val, (viii) Ser180Ala, (ix) Ile230Thr, (x) Ala233Ser, (xi) Val236Met, (xii) Ile274Val, (xiii) Phe275Leu, (xiv) Tyr277Phe, (xv) Val279Phe, (xvi) Thr285Ala, (xvii) Pro298Ala, 및 (xviii) Tyr309Phe로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열번호 11의 다형체를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 것인, 폴리뉴클레오티드 카세트.

청구항 35

하기를 포함하는 폴리뉴클레오티드 카세트를 포함하는, 포유동물에서 원추 세포 유전자 요법에 사용하기 위한 재조합 유전자 전달 벡터:

(a) 서열번호 80의 서열을 갖는 절두된(truncated) 옹신 프로모터, 또는 서열번호 80의 서열과 95% 이상의 서열 동일성을 갖고 서열번호 80의 서열과 동일하게 원추세포에서 유전자의 발현을 촉진하는 활성을 나타내는 절두된 옹신 프로모터로 이루어진, 프로모터 영역; 및

(b) 치료제를 인코딩하는 코딩 서열로서, 프로모터 영역에 작동가능하게 연결된 코딩 서열,

여기서 포유동물의 원추세포에서 치료제의 생체 내 발현은 원추세포 유전자 요법을 필요로 하는 포유동물을 치료하는 역할을 한다.

청구항 36

제35항에 있어서, 폴리뉴클레오티드 카세트가 하기를 추가로 포함하는 것인, 재조합 유전자 전달 벡터:

(a) 5' 비번역 영역;

(b) 인트론;

(c) 번역 개시 서열,

여기서 포유동물의 원추세포에서 치료제의 생체 내 발현은 원추세포 유전자 요법을 필요로 하는 포유동물을 치료하는 역할을 한다.

청구항 37

제35항 또는 제36항에 있어서, 치료제가 분비 단백질인, 재조합 유전자 전달 벡터.

청구항 38

제36항에 있어서, 인트론이 서열번호 5, 서열번호 59, 및 서열번호 60으로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 것인, 재조합 유전자 전달 벡터.

청구항 39

제36항에 있어서, 원추세포 장애가 청색 원추 단색형색각, 적색맹, 녹색맹, 적색약 (protanomaly), 녹색약 (deutanomaly), 전색맹, 불완전 전색맹, 간상-원추 변성, 망막 색소변성증 (RP), 황반 변성, 원추 이영양증,

실명, 스타가르트병, 및 레베르 선천성 흑암시로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 재조합 유전자 전달 벡터.

청구항 40

제35항 또는 제36항에 있어서, 유전자 전달 벡터가 프로모터의 상류에 인핸서 요소를 추가로 포함하고, 여기서 코딩 서열이 인핸서 요소에 작동가능하게 연결된 것인, 재조합 유전자 전달 벡터.

청구항 41

제35항에 있어서, 유전자 전달 벡터가 스플라이스 공여체/수용체 영역을 포함하는 인트론을 추가로 포함하고, 여기서 인트론이 프로모터 영역의 하류에 위치하고 유전자의 상류에 위치하는 것인, 재조합 유전자 전달 벡터.

청구항 42

제35항에 있어서, 코딩 서열에 작동가능하게 연결된 서열번호 95의 서열을 포함하는, 재조합 유전자 전달 벡터.

청구항 43

제35항, 제36항, 또는 제42항에 있어서, 코딩 서열이 서열번호 7, 서열번호 9, 서열번호 11, 서열번호 13, 서열번호 15, 서열번호 17, 서열번호 19, 서열번호 21, 서열번호 23, 서열번호 24, 서열번호 25, 서열번호 26, 서열번호 27, 서열번호 28, 서열번호 29, 서열번호 30, 서열번호 31, 서열번호 32, 서열번호 33, 서열번호 35, 서열번호 37, 서열번호 39, 서열번호 41, 서열번호 43, 서열번호 45, 서열번호 47, 서열번호 49, 및 (i) Thr65Ile, (ii) Ile111Val, (iii) Ser116Tyr, (iv) Leu153Met, (v) Ile171Val, (vi) Ala174Val, (vii) Ile178Val, (viii) Ser180Ala, (ix) Ile230Thr, (x) Ala233Ser, (xi) Val236Met, (xii) Ile274Val, (xiii) Phe275Leu, (xiv) Tyr277Phe, (xv) Val279Phe, (xvi) Thr285Ala, (xvii) Pro298Ala, 및 (xviii) Tyr309Phe로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열번호 11의 다형체로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리펩티드를 포함하는 치료 단백질을 인코딩하는 것인, 재조합 유전자 전달 벡터.

청구항 44

제35항 또는 제42항에 있어서, 코딩 서열이 서열번호 61, 서열번호 62, 서열번호 63, 서열번호 64, 서열번호 65, 서열번호 66, 서열번호 67, 서열번호 68, 서열번호 69, 서열번호 70, 및 서열번호 71로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리뉴클레오티드를 포함하고, 치료 단백질을 인코딩하는 것인, 재조합 유전자 전달 벡터.

청구항 45

제35항, 제36항, 또는 제42항에 있어서, 유전자 전달 벡터가 rAAV 유전자 전달 벡터를 포함하는 것인, 재조합 유전자 전달 벡터.

청구항 46

제35항, 제36항, 또는 제42항에 있어서, 포유동물이 청색 원추 단색형색각, 적색맹, 녹색맹, 적색약, 녹색약을 앓고 있는 영장류이고, 영장류가 요법의 결과로서 새로운 색을 볼 수 있는 것인, 재조합 유전자 전달 벡터.

청구항 47

제35항 또는 제36항에 있어서,
프로모터가 서열번호 80으로 이루어지고;

코딩 서열이 서열번호 7, 서열번호 9, 서열번호 11, 및 (i) Thr65Ile, (ii) Ile111Val, (iii) Ser116Tyr, (iv) Leu153Met, (v) Ile171Val, (vi) Ala174Val, (vii) Ile178Val, (viii) Ser180Ala, (ix) Ile230Thr, (x) Ala233Ser, (xi) Val236Met, (xii) Ile274Val, (xiii) Phe275Leu, (xiv) Tyr277Phe, (xv) Val279Phe, (xvi) Thr285Ala, (xvii) Pro298Ala, 및 (xviii) Tyr309Phe로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열번호 11의 다형체로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함하는 폴리펩티드를 인코딩하는 것인, 재조합 유전자 전달 벡터.

청구항 48

제35항 또는 제36항에 있어서, 프로모터가 서열번호 80으로 이루어지고; 코딩 서열이 서열번호 32의 서열을 포

합하는 폴리펩티드를 인코딩하는 것인, 재조합 유전자 전달 벡터.

청구항 49

제42항에 있어서, 코딩 서열이 서열번호 7, 서열번호 9, 서열번호 11, 및 (i) Thr65Ile, (ii) Ile111Val, (iii) Ser116Tyr, (iv) Leu153Met, (v) Ile171Val, (vi) Ala174Val, (vii) Ile178Val, (viii) Ser180Ala, (ix) Ile230Thr, (x) Ala233Ser, (xi) Val236Met, (xii) Ile274Val, (xiii) Phe275Leu, (xiv) Tyr277Phe, (xv) Val279Phe, (xvi) Thr285Ala, (xvii) Pro298Ala, 및 (xviii) Tyr309Phe로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열번호 11의 다형체로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함하는 폴리펩티드를 인코딩하는 것인, 재조합 유전자 전달 벡터.

청구항 50

제42항에 있어서, 코딩 서열이 서열번호 32의 서열을 포함하는 폴리펩티드를 인코딩하는 것인, 재조합 유전자 전달 벡터.

청구항 51

제35항 또는 제36항에 있어서, 포유동물이 시각 장애를 갖는 영장류이고, 여기서 그의 광수용체는 건강한 것인, 재조합 유전자 전달 벡터.

청구항 52

제1항 또는 제24항의 폴리뉴클레오티드 카세트를 포함하는 패키징된 바이러스 입자를 포함하는 제제.

청구항 53

제1항 또는 제24항의 폴리뉴클레오티드 카세트로 형질감염 또는 형질도입된 재조합 숙주 세포.

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 교차 참조

[0002] 35 U.S.C. § 119 (e)에 따라서, 본 출원은, 그의 전체 개시가 참조로서 본원에 포함되는, 2014년 3월 17일자로 출원된 미국 가특허출원 번호 제61/954,330호; 및 2015년 3월 2일자로 출원된 미국 가특허출원 번호 제 62/127,185호의 출원일에 대해 우선권을 주장한다.

[0003] 서열 목록에 대한 진술

[0004] 본 출원과 연관된 서열목록이 종이 사본 대신에 text 포맷으로 제공되고, 이에 명세서 내에 참조로서 포함된다. 서열목록을 함유하는 text 파일의 명칭은 AVBI_005_02WO_ST25.txt이다. 이 text 파일은 308 KB이고, 2015년 3월 17일자에 생성되었으며, EFS-Web을 통해 전자적으로 제출되었다.

[0005] 기술 분야

[0006] 본 발명은 망막 장애 (retinal disorder)의 유전자 요법에 관한 것이다.

배경 기술

[0007] 눈의 시각 장애는 종종 원추세포에서 알려진 일차적인 결함에 관련된다. 이에는 스타가르트 황반 이영양증, 원추 이영양증, 원추-간상 이영양증, 척수소뇌성 실조증 유형 7, 및 바르데-비들 증후군-1과 같은 황반 이영양증 뿐만 아니라, 색맹, 청색 원추 단색형색각, 및 적색각이상, 녹색각이상, 및 청색각이상 결함을 비롯한 색각 장애가 포함된다.

[0008] 원인이 원추 광수용체에 본질적인 것으로 알려진 이들 장애에 덧붙여, 원추세포를 표적함으로써 치료될 수 있는 중심 황반의 시각 장애 (영장류 내)가 있다. 이들에는 연령-관련 황반변성, 황반 모세혈관확장증, 망막 색소변성증, 당뇨병성 망막증, 망막 정맥 폐색, 녹내장, 슬스비 안저 이상증, 성인 난환형 황반 이영양증, 베스트병, 및 X-연관 망막분리가 포함된다.

[0009] 기존 치료의 한계를 해소하는 안과 질환을 치료 및 예방하는 유망한 접근법이 아데노-연관 바이러스 (AAV)와 같은 유전자 요법 벡터를 이용한 눈으로의 치료제의 전달이다. AAV는 4.7 kb, 단일 가닥 DNA 바이러스이다. 야생형 AAV가 비병원성이고 임의의 공지된 질환과 어떠한 병인학적 연관도 없기 때문에, AAV 기반 재조합 벡터는 우수한 임상적 안전성과 연관이 있다. 또한, AAV는 매우 효과적인 유전자 발현 능력 및 눈, 근육, 폐 및 뇌를 비롯한 다수의 조직에서 지속적인 전이유전자의 발현을 제공한다. 나아가, AAV는 인간 임상 시험에서 유망한 것으로 나타났다. 일 예시가 rAAV 벡터의 단일 망막하 투여에 의해 전달된 치료제로 처치된 환자가 치료 개시 일로부터 4년 이상 치료제의 발현으로부터 지속적인 임상적 이익을 경험하였던 레베르 선천성 흑암시이다.

[0010] 일반적으로 눈질환 및 구체적으로 원추세포를 치료하기 위한 유전자 요법에 사용하기 위한 폴리뉴클레오티드 카세트 및 발현 벡터의 설계와 관련한 다수의 도전에 직면해 있다. 하나의 유의미한 도전이 표적 세포, 특히 망막의 원추세포에서 전이유전자의 충분한 발현을 획득하고 있다. 당해 분야의 오랫동안 지속되온 충족되지 않은 요구는 유전자 전달에 이은 전이유전자의 충분히 강력한 발현이었다. 일부 경우에, 더욱 효율적인 발현은 특정 벡터, 예를 들어 플라스미드 DNA 벡터의 효능에 대해 요구된다. 다른 경우에, 더욱 효율적인 유전자 발현 카세트는 더 유리한 안정성 프로파일 또는 덜 침습적인 투여 경로 (예컨대, 유리체 내 vs. 망막하)를 갖는 더 낮은 치료적 용량을 허용하기에 바람직하다. 일부 설정에서, 효과적인 발현이 강력한, 편재성 프로모터를 사용하여 달성되었지만, 표적 세포 유형에서만 발현되는 핵산 발현 카세트를 사용하여 높은 전이유전자 발현을 갖는 것이 종종 바람직하다.

[0011] 원추세포에서 전이유전자를 발현시키기 위한, 예를 들어 미국특허출원 제2012/0172419호에 개시된 바와 같은, 이전의 노력은 약간의 유망함을 나타내었지만, 종종 발현 수준이 최적 미만이거나 세포 특이적이지 않았다. 다수의 시각 장애가 원추세포의 일차적 결함에서 비롯된다는 점을 감안하면, 높은 발현 수준으로, 원추세포에서의 전이유전자의 특이적 발현은 당해 분야에서 의미 심장한 발전을 나타낼 것이다. 따라서, 원추세포에서 유전자 발현을 위한 개선된 방법 및 최적화된 핵산 카세트 및 벡터가 여전히 요구된다.

발명의 내용

[0012] 본 발명은 원추세포에서 유전자의 발현을 위한 폴리뉴클레오티드 카세트, 발현 벡터 및 방법을 제공한다.

[0013] 발명의 일부 측면에서, 포유동물 망막의 원추세포에서 전이유전자의 발현을 위해 폴리뉴클레오티드 카세트가 제공된다. 일부 실시양태에서, 전이유전자의 발현은 증강된 발현이다. 특정 실시양태에서, 코딩 서열의 발현은 서열번호 1에 작동가능하게 연결된 전이유전자의 발현보다 더 높다. 일부 실시양태에서, 전이유전자의 발현은 원추체-특이적이다.

[0014] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 카세트는 망막 원추세포에서 유전자의 발현을 촉진하는 프로모터 영역; 및 폴리아데닐화 부위를 포함한다. 일부 실시양태에서, 발현은 원추세포에서 특이적이다. 일부 이러한 실시양태에서, 프로모터 영역은 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 53, 서열번호 54, 서열번호 55, 서열번호 79, 서열번호 80, 서열번호 81, 서열번호 82, 및 서열번호 83로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열에 85% 이상의 서열 동일성을 갖는 폴리뉴클레오티드 서열, 또는 이의 기능적 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 프로모터 영역은 492개 미만 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 프로모터 영역은 서열번호 55의 전장에 대해 85% 이상의 서열 동일성을 갖는 폴리뉴클레오티드 서열 또는 이의 기능적 단편으로 필수적으로 이루어진다.

- [0015] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 카세트는, 본원에서 5'UTR로 언급되는, 코딩 서열에 대한 5' 비번역 영역을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 이러한 실시양태에서, 5'UTR은 서열번호 56, 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 84, 서열번호 85, 서열번호 86, 서열번호 87, 서열번호 88, 및 서열번호 89로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열에 대해 85% 이상의 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이의 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 5'UTR 서열의 일부 또는 전부는, 예를 들어, 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 53, 서열번호 54, 서열번호 55, 또는 서열번호 79에 기술된 바와 같은 프로모터 영역으로 구성된다. 일부 실시양태에서, 5'UTR 서열은 프로모터 서열에 대해 이중이다. 일부 실시양태에서, 5'UTR은 서열번호 85 또는 서열번호 86의 전장에 대해 85% 이상의 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이의 단편으로 필수적으로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 5'UTR은 폴리뉴클레오티드 ATG를 포함하지 않는다.
- [0016] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 카세트는 인트론을 포함한다. 일부 이러한 실시양태에서, 인트론은 서열번호 5, 서열번호 59, 및 서열번호 60으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열에 대해 85% 이상의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 인트론은 5'UTR을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 내부에 위치한다.
- [0017] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 카세트는 번역 개시 서열을 포함한다. 일부 이러한 실시양태에서, 번역 개시 서열은 서열번호 72 또는 서열번호 73으로 필수적으로 이루어진 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다.
- [0018] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 카세트는 인핸서 서열을 포함한다. 일부 이러한 실시양태에서, 인핸서 서열은 서열번호 52에 대해 85% 이상의 서열 동일성을 갖는 폴리뉴클레오티드 서열, 또는 이의 기능적 단편을 포함한다. 특정 실시양태에서, 인핸서 서열은 서열번호 51의 전장에 대해 85% 이상의 서열 동일성을 갖는 서열로 필수적으로 이루어진다.
- [0019] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 카세트는 프로모터에 작동가능하게 연결된 코딩 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 코딩 서열은 프로모터 영역 및/또는 5'UTR 서열에 대해 이중이다. 일부 실시양태에서, 코딩 서열은 서열번호 7, 서열번호 9, 서열번호 11, 서열번호 13, 서열번호 15, 서열번호 17, 서열번호 19, 서열번호 21, 서열번호 23, 서열번호 24, 서열번호 25, 서열번호 26, 서열번호 27, 서열번호 28, 서열번호 29, 서열번호 30, 서열번호 31, 서열번호 32, 서열번호 33, 서열번호 35, 서열번호 37, 서열번호 39, 서열번호 41, 서열번호 43, 서열번호 45, 서열번호 47, 서열번호 49, 및 (i) Thr65Ile (ii) Ile111Val (iii) Ser116Tyr (iv) Leu153Met (v) Ile171Val (vi) Ala174Val (vii) Ile178Val (viii) Ser180Ala (ix) Ile230Thr (x) Ala233Ser (xi) Val236Met (xii) Ile274Val (xiii) Phe275Leu (xiv) Tyr277Phe (xv) Val279Phe (xvi) Thr285Ala (xvii) Pro298Ala; 및 (xviii) Tyr309Phe로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열번호 11의 다형체에 적어도 85%, 90% 또는 95%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 인코딩한다. 일부 실시양태에서, 코딩 서열은 서열번호 6, 서열번호 8, 서열번호 10, 서열번호 12, 서열번호 14, 서열번호 16, 서열번호 18, 서열번호 20, 서열번호 22, 서열번호 34, 서열번호 36, 서열번호 38, 서열번호 40, 서열번호 42, 서열번호 44, 서열번호 46, 서열번호 48, 서열번호 61, 서열번호 62, 서열번호 63, 서열번호 64, 서열번호 65, 서열번호 66, 서열번호 67, 서열번호 68, 서열번호 69, 서열번호 70, 또는 서열번호 71에 대해 적어도 85%, 90% 또는 95%의 서열 동일성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 전사 개시 부위와 코딩 서열의 말단 사이의 서열은 전이유전자 개방 판독 프레임 (open reading frame) 이외에, 500개 초과 뉴클레오티드 길이인 개방 판독 프레임을 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, 전사 개시 부위와 코딩 서열의 말단 사이의 서열은 전이유전자 개방 판독 프레임 이외에, 273개 초과 뉴클레오티드 길이인 개방 판독 프레임을 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, 전사 개시 부위와 코딩 서열의 말단 사이의 서열은 전이유전자 개방 판독 프레임 이외에, 250개 초과 뉴클레오티드 길이인 개방 판독 프레임을 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, 코딩 서열의 적어도 하나의 개방 판독 프레임이 제거되어 있다.
- [0020] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 망막 원추세포에서 유전자의 발현을 촉진하는 프로모터 영역; 5' 비번역 영역; 인트론; 번역 개시 서열; 프로모터 영역에 작동가능하게 연결된 코딩 서열; 및 폴리아데닐화 부위를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 망막 원추세포에서 특이적으로 유전자의 발현을 촉진하는 프로모터 영역; 5' 비번역 영역; 인트론; 번역 개시 서열; 프로모터 영역에 작동가능하게 연결된 코딩 서열; 및 폴리아데닐화 부위를 포함한다.
- [0021] 발명의 일부 측면에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트를 포함하는 유전자 전달 벡터가 제공된다. 일부 실시양태에서, 유전자 전달 벡터는 재조합 아데노-연관 바이러스이고, 재조합 아데노-연관 바이러스는 AAV 캡시드 단백질을 포함한다. 일부 실시양태에서, AAV 캡시드 단백질은 야생형 AAV 캡시드 단백질이다. 다른 실시양태에서, AAV 캡시드 단백질은 변이체 AAV 캡시드 단백질이다. 특정 실시양태에서, 변이체 AAV 캡시드 단백질은

LGETTRP (서열번호 96), NETITRP (서열번호 97), KAGQANN (서열번호 98), KDPKTTN (서열번호 99), KDTDTTR (서열번호 100), RAGGSVG (서열번호 101), AVDTTKF (서열번호 102), 및 STGKVPN (서열번호 103)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 AAV GH 루프 (loop) 내에 펩티드 삽입을 포함한다.

[0022] 발명의 일부 측면에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트 및 억제학적 부형제를 포함하는 억제학적 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 억제학적 조성물은 본 발명의 유전자 전달 벡터 및 억제학적 부형제를 포함한다.

[0023] 발명의 일부 측면에서, 원추세포에서 전이유전자를 발현시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 하나 이상의 원추세포를 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트 또는 본 발명의 유전자 전달 벡터의 유효량과 접촉시키는 것을 포함하고, 전이유전자는 하나 이상의 원추세포에서 검출가능한 수준으로 발현된다. 일부 실시양태에서, 방법은 시험관 내이다. 다른 실시양태에서, 방법은 생체 내이다. 특정의 이러한 실시양태에서, 접촉은 포유동물 눈의 유리체 내로 폴리뉴클레오티드 카세트 또는 유전자 전달 벡터의 주입을 포함한다. 다른 이러한 실시양태에서, 방법은 포유동물 눈의 망막하 공간 내로 폴리뉴클레오티드 카세트 또는 유전자 전달 벡터의 주입을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 원추세포에서 전이유전자의 발현을 검출하는 것을 추가로 포함하고, 발현은 원추세포의 80% 이상에서 검출된다. 일부 실시양태에서, 발현은 원추세포에 특이적이다.

[0024] 발명의 일부 측면에서, 원추세포 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 포유동물에서 원추세포 장애의 치료 또는 예방을 위한 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 본 발명의 억제학적 조성물의 유효량을 포유동물의 눈에 투여하는 것을 포함하고, 코딩 서열은 치료적 유전자 산물을 인코딩한다. 일부 실시양태에서, 투여는 포유동물 눈의 유리체 내로 억제학적 조성물의 주입을 포함한다. 다른 이러한 실시양태에서, 방법은 포유동물 눈의 망막하 공간 내로 억제학적 조성물의 주입을 포함한다.

[0025] 일부 실시양태에서, 원추세포 장애는 색각 장애이다. 특정 실시양태에서, 색각 장애는 색맹, 청색 원추 단색형 색각, 적색각이상 결함, 녹색각이상 결함, 및 청색각이상 결함으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 이러한 실시양태에서, 방법은 질환 증상의 변화를 검출하는 것을 추가로 포함하고, 변화는 색깔을 인식하는 포유동물의 능력의 증가를 포함한다. 일부 실시양태에서, 원추세포 장애는 황반 이영양증이다. 특정 실시양태에서, 황반 이영양증은 스타가르트 황반 이영양증, 원추 이영양증, 원추-간상 이영양증, 척수소뇌성 실조증 유형 7, 및 바르데-비들 증후군-1로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 원추세포 장애는 중심 황반의 시각 장애이다. 특정 실시양태에서, 중심 황반의 시각 장애는 연령-관련 황반변성, 황반 모세혈관확장증, 막망 색소변성증, 당뇨병성 망막증, 망막 정맥 폐색, 녹내장, 술스비 안저 이상증, 성인 난환형 황반 이영양증, 베스트병, 간상-원추 이영양증, 레베르 선천성 흑암시, 및 X-연관 망막분리로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 이러한 실시양태에서, 방법은 질환 증상의 변화를 검출하는 것을 추가로 포함한다. 일부 이러한 실시양태에서, 변화는 원추세포의 건강상태의 안정화 및/또는 포유동물의 시력 상실률의 감소를 포함한다. 특정의 이러한 실시양태에서, 변화는 원추세포의 건강상태의 개선 및/또는 포유동물의 시력의 개선을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0026] 본 발명의 신규한 특징은 첨부된 특허청구범위에 구체적으로 개시되어 있다. 본 발명의 특징 및 이점의 보다 양호한 이해는, 본 발명의 원리가 이용되는 예시적 실시양태를 개시하는 하기 상세한 설명, 및 첨부하는 도면을 참조함으로써 수득될 것이다:

도 1A는 원추세포에서 전이유전자의 증강된 발현을 위한 폴리뉴클레오티드 카세트의 도식적 개요를 나타낸다.

도 1B는 원추세포에서 전이유전자의 증강된 발현을 위한 폴리뉴클레오티드 카세트를 포함하는 바이러스 벡터의 도식적 개요를 나타낸다.

도 2는 스플라이스 공여체 (A/C) A G G T Pu A G U; 분지점 C T Pu A Py; Py-풍부 영역; 및 수용체 N C A G G 에 대한 컨센서스 서열을 포함하는, 정준형 형상 (canonical features)을 함유하는 예시적 인트론을 나타낸다.

도 3A는 예시적 5'UTR mRNA 구조 (서열번호 56)인, pR2.1로부터의 5'UTR mRNA 구조 (Mancuso *et al.*)를 나타낸다. 5' UTR은 2개의 상류 AUG 및 개방 판독 프레임 (ORF), 고수준의 염기쌍 및 헤어핀 구조, 및 더 짧은 코작 (Kozak) 서열을 갖는다.

도 3B는 본 발명 개시의 최적화된 카세트로부터의 예시적인 5'UTR mRNA 및 구조 (서열번호 57)를 나타낸다. 5' UTR은 어떠한 상류 AUG 및 ORF도 포함하지 않는다. 또한, 도 3A의 5' UTR에 비해, 도 3B의 5' UTR은 더 적은 염기쌍을 가져 더 짧고; 코작 서열은 더 길다.

도 4A는 코돈 최적화 이전의 폴리뉴클레오티드 카세트를 나타낸다. 250개 초과 뉴클레오티드 길이의 개방 판독 프레임 (ORF)은 서열 아래에 회색으로 표시된다.

도 4B는 코돈 최적화 이후지만, 비-전이유전자 ORF의 제거 전의 폴리뉴클레오티드 카세트를 나타낸다. 250개 초과 뉴클레오티드의 ORF는 서열 도표 아래에 회색으로 표시된다. 역 방향으로의 새로운 ORF의 도입이 SV40 폴리A로부터 시작해서 1,365 염기로 확장됨에 주목한다.

도 4C는 코돈 최적화 및 ORF의 제거 후의 폴리뉴클레오티드 카세트를 나타낸다. 250개 초과 뉴클레오티드의 ORF는 서열 도표 아래에 회색으로 표시된다. 새로 도입된 ORF가 단축되고 제거되도록 서열 최적화가 이루어졌음에 주목한다.

도 5는 유리체 내로-전달된 AAV2 변이체 AAV2-7m8이 유리체 내로-전달된 AAV2보다 얼마나 더 효율적으로 영장류의 중심와 (fovea centralis) 및 중심와부근 (parafovea)에서 망막 세포를 형질도입하는지를 보여준다. 5×10^{11} 벡터 게놈의 AAV2.CMV.GFP (상부 좌측); AAV-2.5T.CMV.GFP (상부 우측) (Excoffon K. J., et al. 2009. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 106: 3865-3870); (하부 좌측) AAV2-7.8.CMV.GFP (Dalkara D, et al. Sci Transl Med. 2013 Jun 12; 5(189): 189ra76); 또는 AAV-ShH10.CMV.GFP (하부 우측) (Klimczak RR et al. PLoS One. 2009 Oct 14; 4(10): e7467)를 50 μ L의 부피로 아프리카 녹색 원숭이의 유리체 내로 주입하고, GFP 발현을 8주 후에 생체 내 OCT 형광 이미징에 의해 관찰하였다.

도 6은 pMNTC 조절성 카세트가 영장류의 중심와 원추에서 유전자 발현을 얼마나 강력히 촉진하는지를 보여준다. (a-b) AAV2-7m8.MNTC.GFP를 개코원숭이 (baboon)의 중심 유리체 내로 주입하고 발현을 5주 후 (a) 및 8주 후 (b)에 안저 형광 (fundus fluorescence)에 의해 관찰하였다. (c 및 d) AAV2-7m8.MNTC.GFP를 주입하고 대략 6개월 후 저 배율 (c) 및 고 배율 (d)에서 중심와의 15 마이크론 절편 내 자연적 GFP 형광.

도 7는 AAV-전달 MNTC.GFP의 유리체 내 주입 후 마우스 망막의 원추에서 강력하고 원추-특이적인 유전자 발현을 나타낸다. (a-b) 유리체 내 주입을 통한 5.04×10^{10} 벡터 게놈의 유리체 내 주입을 투여받은 마우스에서 11주 후의 GFP 형광의 예시. (c-e) 망막을 주입 14주 후 조직학을 위해 적출하고 원추 외분절을 L/M 읍신에 대한 항체 (적색)로 표지하였다. (c)에서 적색 채널이 꺼지고 그 상태에서만 천연 GFP가 보이고, (d)는 원추 외분절의 시각화를 허용하기 위해 적색 채널 온 상태에서의 동일한 이미지이다. (c) 및 (d)의 비교는 전부는 아니더라도 대부분의 원추가 바이러스에 의해 형질도입되었음을 보여준다. (e) 상이한 각도로부터 c 및 d에서와 같이 원추 광수용체 프로파일을 나타내는 동일한 망막으로부터의 이미지.

도 8은 모래쥐 (Mongolian gerbil) 망막의 원추 내에서 pMNTC 조절성 카세트에 의해 지시된 유전자 발현을 나타낸다. 1×10^{10} - 2×10^{10} 벡터 게놈의 CMV, pR2.1, 또는 MNTC 프로모터의 제어 하에서 GFP를 보유하는 바이러스를 5 μ L의 부피로 모래쥐의 유리체 내로 주입하고, GFP 발현을 안저 형광 이미징에 의해 지정된 시점에서 시각화하였다. (a) 유리체 내 투여 4주 후 시각화된, AAV2-7m8.CMV.GFP 및 AAV2-7m8.MNTC.GFP에 의해 지시된 GFP 발현. 모래쥐 12-10, 12-11, 및 12-12에는 AAV2-7m8.CMV.GFP를 주입한 반면, 모래쥐 12-13, 12-14, 및 12-15에는 AAV2-7m8.MNTC.GFP를 주입하였다. OD, 우안 (*oculus dexter*)(오른쪽 눈). OS, 좌안 (*oculus sinister*)(왼쪽 눈). (b) 안저 형광 이미징에 의해 검출된 바와 같은 4 및 8주 후 AAV2-7m8.pR2.1.GFP 및 AAV2-7m8.MNTC.GFP에 의해 지시된 GFP의 발현.

도9A-9D는 pMNTC 조절성 카세트가 원추 프로모터 pR2.1보다 영장류의 중심와 원추에서 더욱 강력한 유전자 발현을 제공함을 입증한다. 5×10^{11} 벡터 게놈의 AAV2-7m8.MNTC.GFP 또는 AAV2-7m8.pR2.1.GFP를 지시된 바와 같이 50 μ L의 부피로 아프리카 녹색 원숭이의 유리체 내로 주입하였다 (동물 271 및 472 내로 AAV2-7m8.MNTC.GFP; 동물 500 및 509 내로 AAV2-7m8.pR2.1.GFP). 망막을 (a) 2주, (b) 4주, (c) 8주, 및 (d) 12주째에 안저 형광 카메라 (a, b, c, d) 또는 하이텔베르그 스펙트랄리스 (Heidelberg Spectralis) OCT 상의 자동형광을 사용하여 GFP에 대해 생체 내에서 시각화하였다 (a, b; 8주 및 12주에 대한 데이터 미제시). OD, 우안 (오른쪽 눈). OS, 좌안 (왼쪽 눈).

도10A-10D는 관찰된 더욱 강력한 발현에 대해 최적화된 pMNTC 요소들 각각의 기여를 입증한다. (a) pMNTC 및 pR2.1 발현 카세트. (b) pMNTC 내 각 요소가 pR2.1 내 상응하는 요소로 하나씩 대체된, 실험적 발현 카세트. (c, d) 주입 (c) 4주 및 (d) 8주 후에 IVIS 이미징에 의해 검출되는 바와 같이, 각각의 검사 품목 (작제물 (construct) 당 n=6-8개 눈)이 유리체 내로 주입된 모래쥐의 망막에서 루시퍼라제 전이유전자의 발현. "7m8.CMV"가 양성 대조군으로 제공되었다.

정의

본원에 사용된 바와 같이, "벡터"는 폴리뉴클레오티드를 포함하거나 이와 연관되고 세포에 폴리뉴클레오티드의 전달을 매개하는데 사용될 수 있는 거대분자 또는 거대분자들의 연합을 지칭한다. 예시적인 벡터에는, 예를 들어 플라스미드, 바이러스 벡터, 리포좀, 및 기타 유전자 전달 비히클이 포함된다.

용어 "AAV"는 아데노-연관 바이러스의 약어이고, 바이러스 자체 또는 이의 유도체를 지칭하는데 사용될 수 있다. 용어는, 달리 요구되는 경우를 제외하고, 모든 아형과 자연 발생적인 형태 및 재조합 형태 둘 모두를 포함한다. 용어 "AAV"에는 AAV 유형 1 (AAV-1), AAV 유형 2 (AAV-2), AAV 유형 3 (AAV-3), AAV 유형 4 (AAV-4), AAV 유형 5 (AAV-5), AAV 유형 6 (AAV-6), AAV 유형 7 (AAV-7), AAV 유형 8 (AAV-8), 조류 AAV, 소 AAV, 개 AAV, 말 AAV, 영장류 AAV, 비-영장류 AAV, 및 양 AAV가 포함된다. "영장류 AAV"는 영장류를 감염시키는 AAV를 지칭하고, "비-영장류 AAV"는 비-영장류 포유동물을 감염시키는 AAV를 지칭하며, "소 AAV"는 소과 포유동물을 감염시키는 AAV를 지칭한다.

"AAV 바이러스" 또는 "AAV 바이러스 입자" 또는 "rAAV 벡터 입자"는 적어도 하나의 AAV 캡시드 단백질 (전형적으로 야생형 AAV의 모든 캡시드 단백질에 의함)로 이루어진 바이러스 입자 및 캡시드 조립된 (encapsidated) 폴리뉴클레오티드 rAAV 벡터를 지칭한다. 입자가 이중 폴리뉴클레오티드 (즉, 포유동물 세포에 전달되는 전이유전자와 같이 야생형 AAV 게놈이 아닌 폴리뉴클레오티드)를 포함하는 경우, 이는 전형적으로 "rAAV 벡터 입자" 또는 간단히 "rAAV 벡터"로 지칭된다. 따라서, rAAV 입자의 생성은 이러한 벡터가 rAAV 입자 내에 함유되기 때문에, rAAV 벡터의 생성을 필연적으로 포함한다.

본 발명의 AAV 바이러스 벡터와 관련하여 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "복제 결함"은 AAV 벡터가 독립적으로 복제하고 그의 게놈을 패키징할 수 없는 것을 의미한다. 예를 들어, 개체의 세포가 rAAV 비리온에 감염된 경우, 이중 유전자는 감염된 세포에서 발현되지만, 감염된 세포에 AAV rep 및 cap 유전자 및 부속 기능 유전자가 결여되어 있다는 사실로 인해, rAAV는 더 이상 복제를 할 수 없다.

본원에 사용된 바와 같이, "AAV 변이체" 또는 "AAV 변형체"는: a) 변이체 AAV 캡시드 단백질이 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질에 대해 적어도 하나의 아미노산 차이 (예컨대, 아미노산 치환, 아미노산 삽입, 아미노산 결실)를 포함하고, 변이체 캡시드 단백질이 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 비리온에 의한 망막 세포의 감염성에 비해 망막 세포의 증가된 감염성을 부여하고, AAV 캡시드 단백질이 자연 발생적인 AAV 캡시드 단백질에 존재하는 아미노산 서열을 포함하지 않는, 변이체 AAV 캡시드 단백질; 및 b) 이중 유전자 산물을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 이중 핵산으로 구성된 바이러스 입자를 지칭한다.

약어 "rAAV"는 재조합 아데노-연관 바이러스를 지칭하고, 재조합 AAV 벡터 (또는 "rAAV 벡터")로도 언급된다. 본원에 사용된 바와 같이 "rAAV 벡터"는 AAV 기원이 아닌 폴리뉴클레오티드 서열 (즉, AAV에 이중인 폴리뉴클레오티드), 전형적으로 세포의 유전적 형질전환을 위한 관심 서열을 포함하는 AAV 벡터를 지칭한다. 일반적으로, 이중 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나, 일반적으로 2개의 AAV 역방향 말단 반복 서열 (ITR)에 의해 연결된다 (flanked). 용어 rAAV 벡터는 rAAV 벡터 입자 및 rAAV 벡터 플라스미드 둘 모두를 포함한다.

본원에 사용된 바와 같이, 용어 "유전자" 또는 "코딩 서열"은 유전자 산물을 인코딩하는 시험관 내 또는 생체 내 뉴클레오티드 서열을 지칭한다. 일부 경우에, 유전자는 코딩 서열, 즉 유전자 산물을 인코딩하는 서열로 이루어지거나 필수적으로 이루어진다. 다른 경우에, 유전자는 부가적인, 비-코딩 서열을 포함한다. 예를 들어, 유전자는 코딩 서열 이전 및 이후의 영역, 예컨대 5' 비번역 (5' UTR) 또는 "리더" 서열 및 3' UTR 또는 "트레일러" 서열, 뿐만 아니라 개별적인 코딩 분절들 (엑손) 사이의 개재 서열 (인트론)을 포함하거나 포함하지 않을 수 있다.

본원에 사용된 바와 같이, "치료적 유전자"는 발현되는 경우, 이들이 존재하는 세포 또는 조직에, 또는 그 유전자가 발현되는 포유동물에 유익한 효과를 부여하는 유전자를 지칭한다. 유익한 효과의 예시는 병태 또는 질환의 징후 또는 증상의 완화, 병태 또는 질환의 예방 또는 억제, 바람직한 특성의 부여를 포함한다. 치료적 유전자는 세포 또는 포유동물에서 유전적 결함을 교정하는 유전자를 포함한다.

본원에 사용된 바와 같이, 전이유전자는 벡터에 의해 세포에 전달되는 유전자이다.

본원에 사용된 바와 같이, 용어 "유전자 산물"은 폴리펩티드, 펩티드, 단백질 또는 작은 간섭 RNA (siRNA), miRNA 또는 작은 헤어핀 RNA (shRNA)를 비롯한 간섭 RNA와 같은 폴리뉴클레오티드 서열의 바람직한 발현 산물을 지칭한다.

본원에 사용된 바와 같이, 용어 "폴리펩티드," "펩티드," 및 "단백질"은 임의의 길이의 아미노산의 폴리머를 지칭한다. 이 용어는 또한 변형, 예를 들어 이황화 결합 형성, 당화, 지질화, 인산화, 또는 표지 성분과의 접합이 도입되어 있는 아미노산 폴리머를 포함한다.

"포함하는"은, 언급된 요소들이, 예를 들어 조성물, 방법, 키트 등에 요구되지만, 다른 요소들이 특허청구범위의 범주 내에서, 예를 들어 조성물, 방법, 키트 등을 형성하기 위해 포함될 수 있음을 의미한다. 예를 들어, 프로모터에 작동가능하게 연결된 치료적 폴리펩티드를 인코딩하는 유전자를 "포함하는" 발현 카세트는 유전자 및 프로모터에 덧붙여 다른 요소들, 예컨대 폴리-아데닐화 서열, 인핸서 요소, 기타 유전자, 링커 도메인 등을 포함할 수 있는 발현 카세트이다.

"필수적으로 이루어진"은, 예를 들어, 조성물, 방법, 키트 등의 기본적인 특성(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 특정된 재료 또는 단계로 기술된, 예를 들어 조성물, 방법, 키트 등의 범주의 제한을 의미한다. 예를 들어, 프로모터에 작동가능하게 연결된 치료적 폴리펩티드를 인코딩하는 유전자 및 폴리아데닐화 서열로 "필수적으로 이루어진" 발현 카세트는, 이들이 유전자의 전사 또는 번역에 실질적으로 영향을 미치지 않는 한, 부가적인 서열, 예컨대 링커 서열을 포함할 수 있다. 또 다른 예시로서, 언급된 서열로 "필수적으로 이루어진" 변이체, 또는 변이체, 폴리펩티드 단편은 언급된 서열의 아미노산 서열에 플러스 마이너스 이것이 유래하는 전장의 나이브 (naive) 폴리펩티드를 기준으로 이 서열의 경계에 약 10개 아미노산, 예컨대 언급된 경계 아미노산 잔기의 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개 잔기 미만, 또는 언급된 경계 아미노산 잔기의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 잔기 초과를 갖는다.

"이루어진"은, 조성물, 방법 또는 키트로부터 특허청구범위에 특정되지 않은 임의의 요소, 단계 또는 성분의 배제를 의미한다. 예를 들어, 프로모터에 작동가능하게 연결된 치료적 폴리펩티드를 인코딩하는 유전자, 및 폴리아데닐화 서열로 "이루어진" 발현 카세트는 프로모터, 치료적 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열, 및 폴리아데닐화 서열로만 이루어진다. 또 다른 예시로서, 언급된 서열로 "이루어진" 폴리펩티드는 언급된 서열만을 함유한다.

본원에 사용된 바와 같이, 용어 "서열 동일성", 예컨대 "% 서열 동일성"은 뉴클레오티드 서열 정렬 프로그램을 사용하여 정렬되는 경우 2개 이상의 폴리뉴클레오티드 사이; 또는 아미노산 서열 정렬 프로그램을 사용하여 정렬되는 경우 2개 이상의 폴리펩티드 서열 사이의 동일성의 정도를 지칭한다. 유사하게, 2개 이상의 뉴클레오티드 또는 아미노산 서열의 맥락에서 본원에 사용되는 경우 용어 "동일한" 또는 퍼센트 "동일성"은, 예를 들어 스미스-워터만 (Smith-Waterman) 알고리즘 등과 같은 서열 비교 알고리즘을 사용하여 또는 시각적 검사에 의해 측정되는 바와 같이, 최대 상응성에 대해 비교되고 정렬되는 경우 동일하거나 아미노산 잔기 또는 뉴클레오티드의 특정된 배율을 갖는 2개의 서열을 지칭한다. 예를 들어, 2개 아미노산 서열 사이의 퍼센트 동일성은 블로섬 (Blossum) 62 매트릭스 또는 PAM250 매트릭스, 및 16, 14, 12, 10, 8, 6, 또는 4의 갭 가중치 및 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6의 길이 가중치를 사용하여 GCG 소프트웨어 패키지 내의 GAP 프로그램 내로 포함된 니들만 및 분쉬 (Needleman and Wunsch) 알고리즘 (1970, J. Mol. Biol. 48: 444-453)을 사용하여 결정될 수 있다. 또 다른 예시로서, 2개 뉴클레오티드 서열 사이의 퍼센트 동일성은 NWSgapdna.CMP 매트릭스 및 40, 50, 60, 70, 또는 80의 갭 가중치 및 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6의 길이 가중치를 사용하여 GCG 소프트웨어 패키지 내의 GAP 프로그램을 사용하여 결정될 수 있다. 특히 바람직한 파라미터 세트 (및 달리 명시되지 않는 한 사용되어야 하는 것)는 갭 패널티 12, 갭 연장 패널티 4, 및 프레임쉬프트 갭 패널티 5를 이용한 블로섬 62 스코어링 매트릭스이다. 2개 아미노산 또는 뉴클레오티드 서열 사이의 퍼센트 동일성은 또한 PAM120 가중치 잔기표, 갭 길이 패널티 12 및 갭 패널티 4를 사용하여 ALIGN 프로그램 (버전 2.0) 내로 포함된 E. 메이어 및 W. 밀러의 알고리즘 (1989, Cabios, 4: 11-17)을 사용하여 결정할 수 있다. 본원에 기술된 핵산 및 단백질 서열은, 예를 들어 다른 패밀리 일원 또는 관련 서열을 동정하기 위하여 공공의 데이터베이스에 대한 검색을 수행하기 위한 "조회 서열"로 사용될 수 있다. 이러한 검색은 문헌 [Altschul, et al., 1990, J. Mol. Biol., 215: 403-10]의 NBLAST 및 XBLAST 프로그램 (버전 2.0)을 사용하여 수행될 수 있다. BLAST 뉴클레오티드 검색은 본 발명의 핵산 분자에 동종인 뉴클레오티드 서열을 획득하기 위하여 NBLAST 프로그램, 스코어 = 100, 단어 길이 = 12를 사용하여 수행될 수 있다. BLAST 단백질 검색은 본 발명의 단백질 분자에 동종인 아미노산 서열을 획득하기 위하여 XBLAST 프로그램, 스코어 = 50, 단어 길이 = 3을 사용하여 수행될 수 있다. 비교 목적을 위한 갭화된 (gapped) 정렬을 획득하기 위하여, 갭화된 BLAST가 문헌 [Altschul et al., 1997, Nucleic Acids Res, 25: 3389-3402]에 기술된 바와 같이 이용될 수 있다. BLAST 및 갭화된 BLAST 프로그램을 이용하는 경우, 각 프로그램 (예컨대, XBLAST 및 NBLAST)의 디폴트 파라미터가 사용될 수 있다.

용어 "% 상동성"은 본원에서 용어 "% 동일성"과 호환적으로 사용되고 서열 정렬 프로그램을 사용하여 정렬되는

경우 2개 이상의 정렬된 서열 사이의 핵산 또는 아미노산 서열 동일성의 수준을 지칭한다. 예를 들어, 본원에 사용된 바와 같이, 80% 상동성은 규정된 알고리즘에 의해 결정된 80% 서열 동일성과 같은 것을 의미하고, 따라서 소정의 서열의 동족체는 소정의 서열의 길이에 걸쳐서 80% 초과와 서열 동일성을 갖는다.

본원에 사용된 바와 같이, 용어 "상보" 및 "상보적인"은 역평행 뉴클레오티드 서열 내 상보적 염기 잔기들 사이에 수소 결합의 형성 시 서로 짝을 이룰 수 있는 2개의 역평행의 뉴클레오티드 서열을 지칭한다. 예를 들어, shRNA는 표적 서열에 상보적일 수 있는데, 즉 100% 상보적, 또는 실질적으로 상보적, 예컨대 80% 상보적, 85% 상보적, 90% 상보적, 95% 상보적, 98% 상보적, 또는 그 이상일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이 용어, "발현"은 세포에서 내인성 유전자, 전이유전자 또는 코딩 서열의 전사 및/또는 번역을 포함한다.

본원에 사용된 바와 같이, "발현 벡터"는 상기에 논의되거나 당해 분야에 공지된, 관심 유전자 산물을 암호화하고 의도된 표적 세포에서 유전자 산물의 발현을 초래하는데 사용되는 벡터, 예컨대 플라스미드, 미니서클(minicircle), 바이러스 벡터, 리포좀 등을 포함한다. 발현 벡터는 또한 표적에서 유전자 산물의 발현을 용이하게 하기 위해 인코딩 영역에 작동가능하게 연결된 제어 요소를 포함한다. 프로모터, 인핸서, UTRs, miRNA 표적화 서열 등과 같은 제어 요소와, 발현을 위해 이들이 작동가능하게 연결되는 유전자 또는 유전자들의 조합은 종종 "발현 카세트"로 언급된다. 다수의 이러한 제어 요소가 공지되어 있고 당해 분야에서 이용가능하거나 당해 분야에서 이용가능한 성분들로부터 용이하게 제작될 수 있다.

본원에 사용된 바와 같이, "프로모터"는 RNA 폴리머라제의 결합을 지시하여 그로써 RNA 합성을 촉진하는 DNA 서열, 즉 전사를 지시하기에 충분한 최소 서열을 포함한다. 프로모터 및 상응하는 단백질 또는 폴리펩티드 발현은 편재적일 수 있는데, 이는 광범위한 세포, 조직 및 종에서 또는 세포-유형 특이적, 조직-특이적, 또는 종-특이적으로 강력히 활성임을 의미한다. 프로모터는 지속적으로 활성임을 의미하는 "구성적"일 수 있거나, 또는 프로모터가 생물 또는 비생물 인자의 존재 또는 부재에 의해 활성화 또는 비활성화될 수 있음을 의미하는, "유도성"일 수 있다. 프로모터 서열과 인접하거나 인접하지 않을 수 있는 인핸서 서열이 또한 본 발명의 핵산 작제물 또는 벡터 내에 포함된다. 인핸서 서열은 프로모터-의존성 유전자 발현에 영향을 미치고 천연 유전자의 5' 또는 3' 영역에 위치할 수 있다.

본원에 사용된 바와 같이, "인핸서"는 인접한 유전자의 전사를 촉진하거나 억제하는 시스-작용성 요소를 포함한다. 전사를 억제하는 인핸서는 또한 "사일렌서(silencer)"로 명명된다. 인핸서는 코딩 서열로부터 최대 수 킬로베이스 쌍(kb)에 걸쳐서 전사된 영역의 하류 위치로부터, 어느 한 방향으로도 기능할 수 있다 (즉, 코딩 서열과 연합될 수 있다).

본원에 사용된 바와 같이, "종결 시그널 서열"은, 예를 들어 폴리아데닐화 시그널 서열과 같이, RNA 폴리머라제가 전사를 종결하게 만드는 임의의 유전적 요소를 포함한다.

본원에 사용된 바와 같이, "폴리아데닐화 시그널 서열"은 폴리아데닐화 컨센서스 서열 AATAAA에 수반되는 RNA 전사체의 엔도뉴클리아제 절단에 필요한 인식 영역을 포함한다. 폴리아데닐화 시그널 서열은 "폴리아 부위", 즉 아데닌 잔기가 전사 후 폴리아데닐화에 의해 부가될 RNA 전사체 상의 부위를 제공한다.

본원에 사용된 바와 같이, 용어 "작동적으로 연결된" 또는 "작동가능하게 연결된"은 유전적 요소들, 예컨대 프로모터, 인핸서, 종결 시그널 서열, 폴리아데닐화 서열 등의 병렬구조를 지칭하는데, 여기서 요소들은 예상된 방식으로 작동하도록 이들을 허용하는 관계에 놓인다. 예를 들어, 만약 프로모터가 코딩 서열의 전사 개시에 기여한다면, 프로모터는 코딩 영역에 작동적으로 연결된다. 이 기능적 관계가 유지되는 한 프로모터와 코딩 영역 사이에 개재 잔기가 존재할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "이종"은 그것이 비교되는 본질의 나머지 것으로부터 유전자형으로 구분되는 본질로부터 유래됨을 의미한다. 예를 들어, 유전공학 기술에 의해 상이한 종 유래의 플라스미드 또는 벡터 내로 도입된 폴리뉴클레오티드는 이종 폴리뉴클레오티드이다. 또 다른 예시로서, 그의 천연 코딩 서열로부터 제거되어 그에 연결됨이 자연적으로 발견되지 않는 코딩 서열에 작동적으로 연결된 프로모터는 이종 프로모터이다. 따라서, 예를 들어, 이종 유전자 산물을 인코딩하는 이종 핵산을 포함하는 rAAV는 자연-발생적인, 야생형 AAV에 일반적으로 포함되지 않는 핵산을 포함하는 rAAV이고, 인코딩된 이종 유전자 산물은 자연-발생적인 야생형 AAV에 의해 일반적으로 인코딩되지 않는 유전자 산물이다.

뉴클레오티드 분자 또는 유전자 산물과 관련하여 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "내인성"은 숙주 바이러스 또는 세포에서 자연 발생적이거나 이와 연합된 핵산 서열, 예컨대 유전자 또는 유전적 요소, 또는 유전자 산물, 예컨대 RNA, 단백질이다.

본원에 사용된 바와 같이, 용어 "천연"은 야생형 바이러스 또는 세포에 존재하는 뉴클레오티드 서열, 예컨대 유

전자, 또는 유전자 산물, 예컨대 RNA, 단백질을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "변이체"는 레퍼런스 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩티드 서열, 예를 들어 천연 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩티드 서열의 변이체, 즉 레퍼런스 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩티드 서열과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 변이체를 지칭한다. 다르게 말하면, 변이체는 레퍼런스 폴리뉴클레오타이드 서열, 예컨대 천연 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩티드 서열에 비해 적어도 하나의 아미노산 차이 (예컨대, 아미노산 치환, 아미노산 삽입, 아미노산 결실)를 포함한다. 예를 들어, 변이체는 전장의 천연 폴리뉴클레오타이드 서열과 70% 이상의 서열 동일성, 예컨대 전장의 천연 폴리뉴클레오타이드 서열과 75% 또는 80% 이상의 동일성, 예컨대 85%, 90%, 또는 95% 이상, 예를 들어, 98% 또는 99% 동일성을 갖는 폴리뉴클레오타이드일 수 있다. 또 다른 예시로서, 변이체는 전장의 천연 폴리펩티드 서열에 70% 이상의 서열 동일성, 예컨대 전장의 천연 폴리펩티드 서열에 75% 또는 80% 이상의 동일성, 예컨대 85%, 90%, 또는 95% 이상, 예를 들어, 98% 또는 99% 동일성을 갖는 폴리펩티드일 수 있다. 변이체는 또한 레퍼런스, 예컨대 천연 서열의 단편과 70% 이상의 서열 동일성, 예컨대 천연 서열과 75% 또는 80% 이상의 동일성, 예컨대 85%, 90%, 또는 95% 이상, 예를 들어, 98% 또는 99% 동일성을 공유하는 레퍼런스, 예컨대 천연 서열의 변이체 단편을 포함할 수 있다.

본원에 사용된 바와 같이, 용어 "생물학적 활성" 및 "생물학적으로 활성인"은 세포에서 특정 생물학적 요소에 기인하는 활성을 지칭한다. 예를 들어, "면역글로불린", "항체" 또는 이의 단편 또는 변이체의 "생물학적 활성"은 항원결정기에 결합하고 그로써 면역학적 기능을 촉진하는 활성을 지칭한다. 또 다른 예시로서, 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체의 생물학적 활성은, 예컨대 결합, 효소적 활성 등의 그의 고유한 기능을 수행하기 위한 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체의 능력을 지칭한다. 세 번째 예시로서, 프로모터, 인핸서, 코작 서열 등과 같은 유전자 조절성 요소의 생물학적 활성은 그에 작동가능하게 연결된 유전자의 발현을 조절, 즉 촉진하거나, 증강시키거나, 또는 활성화시키는 조절성 요소 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체의 능력을 지칭한다.

본원에 사용된 바와 같이, 용어 "투여하는" 또는 "도입하는"은 개체의 세포, 세포들 및/또는 장기에, 또는 개체에 재조합 단백질 발현을 위한 벡터의 전달을 지칭한다. 이러한 투여 또는 도입은 생체 내, 시험관 내 또는 생체 외에서 일어날 수 있다. 유전자 산물의 발현을 위한 벡터는 전형적으로 물리적 수단 (예컨대, 칼슘포스페이트 형질감염, 전기천공, 미세주입 또는 리포펙션)에 의한 세포 내로의 이중 DNA의 삽입을 의미하는, 형질감염; 전형적으로 감염성 체제, 즉 바이러스를 이용한 도입을 지칭하는, 감염; 또는 전형적으로 바이러스를 이용한 세포의 안정적인 감염 또는 바이러스 체제 (예컨대, 박테리오파지)를 이용해 하나의 미생물로부터 다른 미생물로 유전적 물질의 전달을 의미하는, 형질도입에 의해 세포 내로 도입될 수 있다.

"형질전환"은 전형적으로 발암유전자를 발현하고 따라서 종양 세포와 같이 지속적인 성장 모드로 전환되어 있는 이중 DNA 또는 세포를 포함하는 세균을 지칭하기 위해 사용된다. 세포를 "형질전환하기" 위해 사용되는 벡터는 플라스미드, 바이러스 또는 다른 비히클일 수 있다.

전형적으로, 세포는 세포 내로 이중 DNA의 투여, 도입 또는 삽입을 위해 사용된 수단 (즉, 벡터)에 따라 "형질도입", "감염", "형질감염", 또는 "형질전환"된 것으로 지칭된다. 용어 "형질도입된", "형질감염된" 및 "형질전환된"은 이중 DNA의 도입 방법과 무관하게 본원에서 호환적으로 사용될 수 있다.

본원에 사용된 바와 같이, 용어 "숙주 세포"는 벡터로 형질도입되거나, 감염되거나, 형질감염되거나, 또는 형질전환되어 있는 세포를 지칭한다. 벡터는 플라스미드, 바이러스 입자, 파아지 등일 수 있다. 온도, pH 등과 같은 배양 조건은 발현을 위해 선택된 숙주 세포와 함께 이전에 사용된 것들이고, 당해 분야의 숙련자에게 자명할 것이다. 용어 "숙주 세포"가 원래의 형질도입, 감염, 형질감염, 또는 형질전환된 세포 및 이의 자손세포를 지칭하는 것으로 인식될 것이다.

용어 "치료", "치료하는" 등은 본원에서 일반적으로 바람직한 약리학적 및/또는 생리학적 효과를 달성하는 것을 의미하기 위해 사용된다. 이 효과는 질환 또는 이의 증상을 완전히 또는 부분적으로 예방하는, 예컨대 질환 또는 이의 증상이 개체에서 발생하는 가능성을 감소시키는 측면에서 예방적일 수 있고/있거나, 질환 및/또는 질환에 기인한 부작용에 대한 부분적 또는 완전한 치유의 측면에서 치료적일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이 "치료"는 포유동물에서 질환의 임의의 치료를 포함하고, (a) 질환에 걸리기 쉽지만 아직 이 질환이 발병한 것으로 진단되지는 않은 개체에서 질환이 발생하는 것을 예방하고; (b) 질환을 억제하고, 즉 그의 발달을 저지하고; 또는 (c) 질환을 완화하고, 즉, 질환의 퇴행을 야기하는 것을 포함한다. 치료제는 질환 또는 손상의 개시 전에, 도중에 또는 그 후에 투여될 수 있다. 치료가 환자의 바람직하지 않은 임상적 증상을 안정화시키거나 감소시키는, 진행 중인 질환의 치료가 특히 관심의 대상이다. 이러한 치료는 이환된 조직에서 완전한 기능 상

실 전에 수행되는 것이 바람직하다. 개체 요법은 질환의 증후성 (symptomatic) 단계 도중에, 일부 경우에는 질환의 증후성 단계 후에 투여되는 것이 바람직할 것이다.

용어 "개인", "숙주", "개체", 및 "환자"는 본원에서 호환적으로 사용되고, 이로 제한되는 것은 아니지만, 유인원 및 인간을 비롯한 인간 및 비-인간 영장류; 포유류 경기용 동물 (예컨대, 말); 포유류 가축 동물 (예컨대, 양, 염소 등); 포유류 애완동물 (개, 고양이 등); 및 설치류 (예컨대, 마우스, 랫트 등)를 포함하는 포유동물을 지칭한다.

본 발명의 다양한 조성물 및 방법이 하기에 기술된다. 특정 조성물 및 방법이 본원에 예시된다고 하더라도, 다수의 대안적인 임의의 조성물 및 방법이 본 발명을 실시하는데 사용하기에 적용가능하고 적합한 것으로 이해된다. 본 발명의 발현 작제물 및 방법의 평가가 당해 분야에 표준인 절차들을 이용하여 수행될 수 있음이 또한 이해될 것이다.

본 발명의 실시는, 달리 언급되지 않는 한, 당해 분야의 숙련자의 범위 내에 속하는, 세포생물학, 분자생물학 (재조합 기술 포함), 미생물학, 생화학 및 면역학의 통상의 기술을 이용할 것이다. 이러한 기술은, 예컨대 이들 각각이 본원에 참조로서 명백히 포함되는, ["Molecular Cloning: A Laboratory Manual", second edition (Sambrook et al., 1989); "Oligonucleotide Synthesis" (M. J. Gait, ed., 1984); "Animal Cell Culture" (R. I. Freshney, ed., 1987); "Methods in Enzymology" (Academic Press, Inc.); "Handbook of Experimental Immunology" (D. M. Weir & C. C. Blackwell, eds.); "Gene Transfer Vectors for Mammal Cells" (J. M. Miller & M. P. Calos, eds., 1987); "Current Protocols in Molecular Biology" (F. M. Ausubel et al., eds., 1987); "PCR: The Polymerase Chain Reaction", (Mullis et al., eds., 1994); and "Current Protocols in Immunology" (J. E. Coligan et al., eds., 1991)]와 같은 문헌에 상세히 설명되어 있다.

본 발명의 여러 측면이 예시를 위한 실시예 적용에 관하여 하기에 기술된다. 다수의 특정한 세부항목, 관계, 및 방법이 발명의 완전한 이해를 제공하기 위해 개시되는 것으로 이해되어야 한다. 그러나 관련 분야의 숙련자는 본 발명이 하나 이상의 특정한 세부항목 없이 또는 다른 방법을 이용하여 실시될 수 있음을 용이하게 인식할 것이다. 일부 행위가 다른 순서로 일어나고/나거나 다른 행위 또는 사건과 동시에 일어날 수 있기 때문에, 본 발명은 행위 또는 사건의 예시된 순서에 의해 제한되지 않는다. 나아가, 모든 예시된 행위 또는 사건이 본 발명에 따른 방법론을 실행하는데 요구되는 것은 아니다.

본원에 사용된 방법론은 단지 특정 실시양태를 기술하기 위한 것으로 발명을 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 본원에 사용된 바와 같이, 단수 형태 "하나" (a, an) 및 "상기" (the)는, 당해 문맥이 명백히 달리 명시하지 않는 한, 또한 복수 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 나아가, 용어 "포함하는", "포함한다", "갖는", "갖는다", "갖고" 또는 이의 변형어는, 이러한 용어가 용어 "포함하는"과 유사한 방식으로 포괄적인 것으로 의도되어, 상세한 설명 및/또는 특허청구범위에 사용된다.

용어 "약" 또는 "대략"은 당해 분야의 숙련자에 의해 결정되는 바와 같이 특정 값에 대한 허용가능한 오차 범위 내를 의미하고, 이는 부분적으로 그 값이 측정되거나 결정되는 방법, 즉 측정 시스템의 한계에 좌우될 것이다. 예를 들어, "약"은 당해 분야에서 실시당 1 또는 1 초과 표준 편차 내를 의미할 수 있다. 대안적으로, "약"은 주어진 값의 최대 20%, 바람직하게는 최대 10%, 더욱 바람직하게는 최대 5%, 및 더욱 바람직하게는 여전히 최대 1%의 범위를 의미할 수 있다. 대안적으로, 특히 생물학적 시스템 또는 과정과 관련하여, 이 용어는 값의 10배 이내, 바람직하게는 5배 이내, 더욱 바람직하게는 2배 이내를 의미할 수 있다. 본 출원 및 특허청구범위에 특정 값이 기술되는 경우, 달리 지시하지 않는 한, 용어 "약"이 특정 값에 대한 허용가능한 오차 이내를 의미하는 것으로 추정되어야 한다.

본원에 언급된 모든 간행물은 그 간행물이 인용된 부분과 관련하여 방법 및/또는 재료를 설명하고 기술하기 위한 참조로서 본원에 포함된다. 모순이 있는 경우에는 본 발명의 개시가 포함된 간행물의 임의의 개시를 대체하는 것으로 이해된다.

또한 특허청구범위가 임의의 선택적 요소를 배제하도록 작성될 수 있음이 주목된다. 따라서, 이 기술은 특허청구범위 요소의 열거와 관련하여 "오로지", "단지" 등과 같은 이러한 배타적 용어의 사용, 또는 "부정적" 제한의 사용에 대한 선행 근거를 제공하는 것으로 의도된다.

본원에 논의된 간행물은 오로지 본 출원의 출원일 이전에 이들의 개시만을 제공한다. 본 발명이 앞선 발명에 의해 이러한 공개에 선행할 자격이 없는 것이라는 어떠한 승인도 본원에는 없는 것으로 해석된다. 또한, 제공된 공개일은 개별적으로 확인될 필요가 있는 실제 공개일과 다를 수 있다.

달리 지시되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 용어는 당해 분야의 숙련자에게 이해되는 바와 같은 의미를 가지며 본 발명의 실시는 당해 분야의 숙련자의 지식 범위 내인 미생물학 및 재조합 DNA 공학의 통상의 기술을 이용할 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0027] 본 발명은 원추세포에서 유전자의 발현을 위한 폴리뉴클레오티드 카세트 및 발현 벡터를 제공한다. 예를 들어, 개인에서 원추세포 장애의 치료 또는 예방을 위해, 원추세포에서 유전자의 발현을 촉진하는데 있어 이들 조성물의 사용을 위한 방법이 또한 제공된다. 본 발명의 이들 및 다른 목적, 이점 및 특징은 하기에 더욱 완전히 서술되는 바와 같은 조성물 및 방법의 상세한 기술의 이해 시 당해 분야의 숙련자에 의해 자명할 것이다.
- [0028] 조성물
- [0029] 본 발명의 일부 측면에서, 조성물은 원추세포에서 전이유전자의 발현을 위해 제공된다. 본원에서 "원추 광수용체 (cone photoreceptor)" 또는 "원추체 (cone)"로도 언급되는, "원추세포"는, 상대적으로 밝은 빛에서 최상으로 작용하는 눈의 망막 내 광수용체의 아형을 의미한다. 원추체는 빛의 특정 파장에 감수성이고 따라서 색의 인지를 보조한다. 또한, 원추체는 간상 광수용체보다 자극에 더 빠르게 반응하고, 간상체보다 이미지의 더 미세한 디테일 및 더 신속한 변화를 인지하여, 그로써 시각적 디테일이 독서 및 운전과 같이 일상적으로 중요한 활동에 대해 고도의 예민한 시력을 지원한다. 원추체는 이들의 외분절의 원추-유사 모양에 의해 망막의 단면도에서 용이하게 식별가능하다. 이들은 또한 망막 내 이들의 위치에 의해 용이하게 식별가능한데, 가장 높은 밀도의 원추체는 "중심와 (fovea centralis)" 또는 "와 오목 (foveal pit)"으로도 불리는, 망막의 황반의 중심에 위치한 1.5 mm 함몰에 존재한다.
- [0030] 본 발명의 일부 실시양태에서, 원추세포에서 전이유전자의 발현을 위해 제공되는 조성물은 폴리뉴클레오티드 카세트이다. "폴리뉴클레오티드 카세트"는, 전형적으로 서로에 작동가능하게 연결된 2개 이상의 폴리뉴클레오티드 서열, 예컨대 조절성 요소, 번역 개시 서열, 코딩 서열, 종결 서열 등을 포함하는 폴리뉴클레오티드 서열을 의미한다. 유사하게, "원추세포에서 전이유전자의 발현을 위한 폴리뉴클레오티드 카세트"는, 원추세포에서 전이유전자의 발현을 촉진하는 2개 이상의 폴리뉴클레오티드 서열, 예컨대 프로모터, 인핸서, 5'UTR, 번역 개시 서열, 코딩 서열, 종결 서열 등의 조합을 의미한다.
- [0031] 예를 들어, 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 카세트는 하기를 포함한다:
- [0032] (a) 원추세포에서 코딩 서열의 발현을 촉진하는 프로모터 영역; 및
- [0033] (b) 프로모터 영역에 작동가능하게 연결된 코딩 서열.
- [0034] 또 다른 예시로서, 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 카세트는 하기를 포함한다:
- [0035] (a) 망막 원추세포에서 코딩 서열의 발현을 촉진하는 프로모터 영역;
- [0036] (b) 번역 개시 서열; 및
- [0037] (c) 프로모터 영역에 작동가능하게 연결된 코딩 서열.
- [0038] 세 번째 예시로서, 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 카세트는 하기를 포함한다:
- [0039] (a) 망막 원추세포에서 코딩 서열의 발현을 촉진하는 프로모터 영역;
- [0040] (b) 5' 비번역 영역;
- [0041] (c) 번역 개시 서열; 및
- [0042] (d) 프로모터 영역에 작동가능하게 연결된 코딩 서열.
- [0043] 네 번째 예시로서, 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 카세트는 하기를 포함한다:
- [0044] (a) 망막 원추세포에서 코딩 서열의 발현을 촉진하는 프로모터 영역;
- [0045] (b) 5' 비번역 영역;
- [0046] (c) 인트론;
- [0047] (d) 번역 개시 서열; 및

[0048] (e) 프로모터 영역에 작동가능하게 연결된 코딩 서열.

[0049] 다섯 번째 예시로서, 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 카세트는 하기를 포함한다:

[0050] (a) 망막 원추세포에서 코딩 서열의 발현을 촉진하는 프로모터 영역;

[0051] (b) 5' 비번역 영역;

[0052] (c) 인트론;

[0053] (d) 번역 개시 서열; 및

[0054] (e) 폴리아데닐화 서열.

[0055] 일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트는 원추세포에서 전이유전자의 증강된 발현을 제공한다. 본 발명의 실시예에 의해 입증되는 바와 같이, 본 발명자들은 개별적 및 상승적으로 원추세포에서 전이유전자의 증강된 발현을 제공하는 다수의 폴리뉴클레오티드 요소들, 즉 당해 분야에 공지된 것들에 비해 개선된 요소들을 발견하였다. "증강된"은, 예컨대 당해 분야에 공지된 바와 같은, 비교가능한 조절성 요소에 작동가능하게 연결된 전이유전자를 운반하는 원추세포에서에 비해 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트를 운반하는 원추세포에서 증가되고, 증대되거나, 또는 더 강력한 것을 의미한다. 달리 말하면, 전이유전자의 발현은 본 발명의 하나 이상의 최적화된 요소를 포함하지 않는 폴리뉴클레오티드 카세트, 즉 참조 대조군으로부터의 발현에 비해 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트로부터 증가되고, 증대되거나, 또는 더 강력하다. 예를 들어, 전이유전자의 발현은 예컨대 당해 분야에 공지된 바와 같은, 상이한 프로모터에 작동가능하게 연결된 전이유전자를 운반하는 원추세포에서보다 본원에 기술된 프로모터를 포함하는 폴리뉴클레오티드 카세트를 포함하는 원추세포에서 증강되거나, 또는 증대되거나, 또는 더 강력하다. 또 다른 예시로서, 전이유전자의 발현은 상이한 인핸서 서열에 작동가능하게 연결된 전이유전자를 운반하는 원추세포에서보다 본원에 기술된 인핸서 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드 카세트를 포함하는 원추세포에서 증강되거나, 또는 증대되거나, 또는 더 강력하다. 또 다른 예시로서, 전이유전자의 발현은 당해 분야에 공지된 바와 같은 상이한 인트론성 서열에 작동가능하게 연결된 전이유전자를 운반하는 원추세포에서보다 본원에 기술된 인트론을 포함하는 폴리뉴클레오티드 카세트를 포함하는 원추세포에서 증강되거나, 또는 증대되거나, 또는 더 강력하다. 비교를 위한 참조로서 사용될 수 있는 요소 (예컨대, 프로모터, 인핸서 서열, 5'UTRs, 및 인트론)를 포함하는 예시적인 서열에는 천연 L-옵신 프로모터 (서열번호 1) 및 이의 변이체에 의해 포함되는 서열, 합성 프로모터 pR2.1 (서열번호 50) 및 이의 변이체 (예컨대, pR1.7, pR1.5, pR1.1)(예컨대, 미국특허출원 제2013/0317091호에 기술된 바와 같음)에 의해 포함되는 서열, 및 IRBP/GNAT2 프로모터 (미국특허출원 제2014/0275231호)에 의해 포함되는 서열이 포함된다.

[0056] 이론에 의해 구속됨이 없이, 세포에서 전이유전자의 증강된 발현은 세포에서 유전자 산물의 더 신속한 생성 또는 세포에서 더 안정한 유전자 산물에 기인하는 것으로 생각된다. 따라서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트에 의한 전이유전자의 증강된 발현은 다수의 방식으로 관찰될 수 있다. 예를 들어, 증강된 발현은 원추세포에의 폴리뉴클레오티드 카세트의 접촉 이후에 전이유전자의 발현을, 전이유전자가 예컨대 당해 분야에 공지된 바와 같은 비교가능한 조절성 요소에 작동가능하게 연결되었을 때 검출될 수 있는 발현보다 더 빨리, 예컨대 7일 더 빨리, 2주 더 빨리, 3주 더 빨리, 4주 더 빨리, 8주 더 빨리, 12주 또는 그 이상 더 빨리 검출함으로써 관찰될 수 있다. 증강된 발현은 또한 세포당 유전자 산물의 양에서의 증가로서 관찰될 수 있다. 예를 들어, 원추세포당 유전자 산물의 양은 2배 이상의 증가, 예컨대 3배 이상의 증가, 4배 이상의 증가, 5배 이상의 증가, 또는 10배 이상의 증가일 수 있다. 증강된 발현은 또한 폴리뉴클레오티드 카세트에 의해 운반되는 검출가능한 수준의 전이유전자를 발현하는 다수의 원추세포에서의 증가로서 관찰될 수 있다. 예를 들어, 검출가능한 수준의 전이유전자를 발현하는 다수의 원추세포에서 2배 이상의 증가, 예컨대 3배 이상의 증가, 4배 이상의 증가, 5배 이상의 증가, 또는 10배 이상의 증가일 수 있다. 또 다른 예시로서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 통상의 폴리뉴클레오티드 카세트에 비해 세포의 더 많은 비율에서 검출가능한 수준의 전이유전자를 증진시킬 수 있는데; 예를 들어, 통상의 카세트는, 예를 들어 특정 영역에서 원추세포의 5% 미만에서 검출가능한 수준의 전이유전자 발현을 증진시킬 수 있는 반면, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 그 영역에서 원추세포의 5% 이상에서 검출가능한 수준의 발현을 증진시키고; 예컨대 접촉하는 원추세포의 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 또는 45% 이상, 일부 경우에는 50% 이상, 55% 이상; 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 또는

75% 이상, 예를 들어 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 또는 95% 이상이 검출가능한 수준의 유전자 산물을 발현할 것이다. 증강된 발현은 또한, 예컨대 안저 촬영, OCT, 적응 광학, cERG, 색각 검사, 시력 검사 등과 같이 당해 분야에 공지되고 본원에 기술된 바와 같은 측정 수단을 사용하여 측정되는 바와 같이, 원추세포의 생존력 및/또는 기능에의 변경으로서 관찰될 수 있다.

[0057] 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트는 전형적으로 프로모터 영역을 포함한다. 프로모터 영역이 망막 원추세포에서 코딩 서열의 발현을 촉진하는 한, 임의의 적합한 프로모터 영역 또는 그 안의 프로모터 서열이 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트에 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 프로모터는 포유동물 망막 원추세포; 더욱 바람직하게는 영장류 망막 원추세포; 더욱 바람직하게는 협비원류 (Catarrhini) 망막 원추세포; 더욱 더 바람직하게는 인간 망막 원추세포에서 유전자의 발현을 특이적으로 촉진한다. "특이적으로"는, 프로모터가 주로 다른 세포 유형에 비해 표적 세포에서 유전자의 발현을 촉진하는 것을 의미한다. 따라서, 예를 들어, 원추세포에서의 발현을 특이적으로 촉진하는 프로모터 영역이 사용되는 경우, 눈에 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트의 전달 후 유전자 발현의 50% 초과, 예를 들어 발현의 60%, 65%, 70% 또는 75% 이상의 적어도 어느 하나, 예컨대 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 또는 그 이상의 적어도 어느 하나가 원추세포에서 일어날 것이다.

[0058] 예시적인 적합한 프로모터 영역에는 492 L-옵신 프로모터 영역 (서열번호 1), 491 L-옵신 프로모터 영역 (서열번호 53), 496 L-옵신 프로모터 영역 (서열번호 79), M-옵신 프로모터 영역 (서열번호 2, 서열번호 54), 최소 M-옵신 프로모터 영역 (서열번호 55, 서열번호 93), 본원에 최초로 기술된 바와 같은 코어 M-옵신 프로모터 서열 (서열번호 80), S-옵신 프로모터 영역 (서열번호 3), hRK 프로모터 영역, 및 원추 아레스틴 (arrestin) 프로모터 영역과 같은 임의의 원추체-특이적 유전자에 대한 프로모터 영역; 또는 원추세포에서 유전자의 발현을 촉진하는 활성을 보유하는 이의 일부 또는 변이체가 포함된다. 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트에 사용될 수 있는 프로모터 영역의 일부 또는 단편의 비제한적인 예시에는 5'UTR의 즉시 상류의 프로모터 서열, 및 당해 분야에 공지된 바와 같은 전사 인자를 위한 정준 결합 서열이 포함된다. 이러한 부분 또는 단편은 당해 분야에 공지되거나 본원에 기술된 바와 같은 임의의 편리한 방법을 이용하여 용이하게 결정될 수 있다. 예를 들어, 서열번호 54 및 서열번호 55에서 5'UTR의 즉시 상류의 프로모터 서열은, 예컨대 UCSC 게놈 BLAT 브라우저와 같이 공적으로 이용가능한 수단을 이용하여; 또는, 예컨대 본원의 실시예에 기술된 바와 같이, 리포터 유전자에의 작동가능한 연결 및 원추세포 내로의 도입을 통한 실증적 검사에 의해 서열번호 54의 뉴클레오티드 1-406 또는 서열번호 55의 뉴클레오티드 1-154로 필수적으로 이루어진 바와 같은 서열의 인 실리코 (in silico) 평가에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 더 짧은 프로모터 서열은 다른 뉴클레오티드 요소를 위한 벡터 내 더 많은 공간을 제공하기 때문에 이들이 더 긴 프로모터 서열보다 바람직하다. 일부 실시양태에서, 프로모터 영역은 492개 미만의 염기쌍 길이이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 기능적 단편은 서열번호 1의 뉴클레오티드 1-10 또는 그 이상을 포함하지 않는데, 예를 들어, 기능적 단편은 서열번호 1의 뉴클레오티드 1-20 또는 그 이상, 뉴클레오티드 1-30 또는 그 이상, 뉴클레오티드 1-40 또는 그 이상, 뉴클레오티드 1-50 또는 그 이상, 예컨대 뉴클레오티드 1-60 또는 그 이상, 뉴클레오티드 1-70 또는 그 이상, 뉴클레오티드 1-80 또는 그 이상, 뉴클레오티드 1-90 또는 그 이상, 뉴클레오티드 1-100 또는 그 이상, 일부 경우에는 서열번호 1의 뉴클레오티드 1-120 또는 그 이상, 뉴클레오티드 1-140 또는 그 이상, 뉴클레오티드 1-160 또는 그 이상, 뉴클레오티드 1-180 또는 그 이상, 뉴클레오티드 1-200 또는 그 이상, 뉴클레오티드 1-220 또는 그 이상, 뉴클레오티드 1-240 또는 그 이상, 또는 약 뉴클레오티드 1-260을 포함하지 않는다. 포유동물 또는 영장류 원추세포에서 발현을 유도할 수 있는 프로모터 영역을 동정하는 임의의 적합한 방법이 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트에 사용될 수 있는 프로모터 영역 및 프로모터 서열을 동정하기 위하여 사용될 수 있다.

[0059] 일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트의 프로모터 영역은 본원에 기술된 프로모터 영역의 하나, 예컨대 492 L-옵신 프로모터 영역 (서열번호 1), 491 L-옵신 프로모터 영역 (서열번호 53), 496 L-옵신 프로모터 영역 (서열번호 79), M-옵신 프로모터 영역 (서열번호 2, 서열번호 54), 최소 M-옵신 프로모터 영역 (서열번호 55, 서열번호 93), 본원에 기술된 코어 M-옵신 프로모터 서열 (서열번호 80), 또는 S-옵신 프로모터 영역 (서열번호 3), 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체, 예컨대 전술한 서열에 대해 75% 이상, 예컨대 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 또는 95% 이상 (예컨대, 80%, 85%, 90% 또는 95%)의 동일성을 갖는 서열 또는 이의 기능적 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트의 프로모터 서열은 본원에 기술된 프로모터 영역의 하나, 즉 서열번호 1, 서열번호 53, 서열번호 79, 서열번호 2, 서열번호 54, 서열번호 55, 서열번호 93, 서열번호 80, 또는 서열번호 3, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체, 예컨대 전술한 서열의 전장에 플러스 마이너스 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 뉴클레오티드에 대해, 75% 이상, 예컨대 80%, 또는 그 이상, 85% 이상, 90% 이상, 또는 95% 이상 (예컨대, 80%, 85%, 90% 또는 95%)의 동일성을 갖는 서열, 또는

이의 기능적 단편의 하나로 필수적으로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트의 프로모터 영역은 본원에 기술된 프로모터 영역의 하나, 즉 서열번호 1, 서열번호 53, 서열번호 79, 서열번호 2, 서열번호 54, 서열번호 55, 서열번호 93, 서열번호 80, 또는 서열번호 3, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체, 예컨대 전술한 서열의 전장에 대해 75% 이상, 예컨대 80%, 85%, 90%, 95% 이상의 동일성을 갖는 서열 또는 이의 기능적 단편의 하나로 이루어진다. 특정 실시양태에서, 프로모터 영역은 서열번호 74로 필수적으로 이루어진다. 일부 이러한 실시양태에서, 프로모터 서열은 서열번호 80으로 필수적으로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 프로모터는, 예컨대 합성 프로모터 pR2.1, pR1.7, pR1.1, 및 IRBP/GNAT2와 같이 당해 분야에 공지된 다른 프로모터에 비해 원추세포에서 증강된 발현을 초래한다.

[0060] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 카세트는 인헨서 요소를 추가로 포함한다. 인헨서는 전사를 향상시키기 위해 당해 분야에 공지된 핵산 요소이고, 이들이 조절하는 유전자와 관련된 부위에, 예컨대 인트론의 상류, 하류, 내부 등에 위치할 수 있다. 임의의 인헨서 요소는 프로모터와 조합하여 사용될 때 유전자의 발현을 향상시키는 한, 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트 및 유전자 요법 벡터에 사용될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 인헨서 요소는 망막 원추세포에 특이적이고; 더욱 바람직하게는, 영장류 망막 원추세포에 특이적이고; 더욱 바람직하게는 협비원류 망막 원추세포에; 더욱 더 바람직하게는 인간 망막 원추세포에 특이적이다. "특이적으로"는, 인헨서가 주로 다른 세포 유형에 비해 표적 세포에서 유전자의 발현을 향상시키는 것을 의미한다. 따라서, 예를 들어, 원추세포에서 발현을 특이적으로 향상시키는 인헨서가 사용되는 경우, 눈에 벡터의 전달 후 유전자의 발현의 50% 초과, 예를 들어 발현의 60%, 65%, 70%, 75% 이상의 적어도 하나, 예컨대 발현의 적어도 80%, 및 더욱 바람직하게는 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 또는 그 이상이 원추세포에서 일어날 것이다.

[0061] 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트에 사용될 수 있는 예시적인 인헨서 영역은 인헨서 활성을 보유하는 임의의 원추체-특이적 유전자에 대한 인헨서 영역 또는 이의 단편 또는 변이체를 포함하고, 이로 필수적으로 이루어지거나, 또는 이로 이루어진 것들을 포함한다. 예를 들어, 유전자좌 제어 영역 (Locus Control Region, LCR)으로 언급되는, L/M 최소 옵신 인헨서 (Wang et al., 1992. Neuron 9: 429-440) (서열번호 52)가 원추세포에서 유전자 발현을 향상시키기 위해 사용될 수 있고; 이의 부재는 청색 원추 단색형색각을 초래한다 (Nathans et al., 1989; Science, 245: 831-838). LCR은, 예를 들어 AAV 벡터를 이용한 유전자 요법에 유용한 것으로 나타났다 (Li et al., Vision Research 48(2008): 332-338). 나아가, 36 bp "코어" LCR 서열로 필수적으로 이루어진 기능적 단편이 원추세포에서 옵신 프로모터로부터의 발현에 필요하고 이에 충분한 것으로 동정되었다 (Komaromy et al. Targeting gene expression to cones with human cone opsin promoters in recombinant AAV. Gene Ther. 2008; 15(14):1049-55) (서열번호 51). 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 카세트의 인헨서는 서열번호 51 또는 서열번호 52를 포함한다. 특정 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 카세트의 인헨서는 서열번호 51 또는 서열번호 52로 필수적으로 이루어진다.

[0062] 하나 이상의 카피의 L/M 최소 옵신 인헨서를 포함하는 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000개 또는 그 이상의 뉴클레오티드의 L/M 인헨서 요소, 및 전장의 L/M 최소 옵신 인헨서, 또는 원추체-특이적 방식의 유전자 발현을 향상시키는 활성을 보유하는 이의 다른 부분 또는 변이체가 본 발명의 조성물에서 용도를 갖는다. 영장류 원추세포에서 발현을 유도할 수 있는 인헨서 서열을 동정하기에 적합한 임의의 방법이, 본원의 교시에 근거하여 숙련자에 의해 이해될 것인 바와 같이, 이러한 인헨서를 동정하기 위해 사용될 수 있다.

[0063] 프로모터 및 인헨서 영역의 길이는 이들의 의도된 목적을 위해 임의의 적합한 길이일 수 있고, 프로모터와 인헨서 영역 사이의 간격은 유전자 산물의 원추체-특이적 발현을 촉진하기에 적합한 임의의 간격일 수 있다. 다양한 바람직한 실시양태에서, 인헨서는 프로모터의 0-1500; 0-1250; 0-1000; 0-750; 0-600; 0-500; 0-400; 0-300; 0-200; 0-100; 0-90; 0-80; 0-70; 0-60; 0-50; 0-40; 0-30; 0-20; 또는 0-10 뉴클레오티드 상류에 위치된다. 프로모터는 인코딩된 유전자의 상류에서 임의의 적합한 거리일 수 있다.

[0064] 일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트는 5' 비번역 영역을 인코딩하는 서열, 즉 5' 비번역 영역을 코딩 서열로 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하고, 이는 5'UTR로도 불린다. 발현 카세트에서, 5'UTR은 당해 분야에 전사 개시 부위와 단백질 번역이 시작되는 코작 (Kozak) 서열 사이의 서열로서 알려져 있다. 5'UTR의 이차 mRNA 구조는 전사 수준에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 특히, 증강된 유전자 발현을 위해, 본 발명에서 5'UTR 영역의 서열은 비효율적인 리보솜 스캐닝 및 위 (false) 번역 개시로 인해 번역 효율을 저하시키는 것으로 알려진 이차 구조 및 상류 AUG (uAUG) 코돈을 최소화하거나 회피하도록 선택된다 (Kozak, 1995. PNAS 92: 2662). 문헌 [Davuluri et al., Genome Research, 2000: 10 (11); 1807-1816]을 참조한다.

예를 들어, 인간 유전자 HSP70 유래의 5'UTR 서열 (서열번호 58)은, 아마도 IRES 기전에 기인한, mRNA 번역을 증강시키는 이의 독특한 능력에 대해 동정되었다 (Rubtsova et al., 2003. PNAS 278(25): 22350-22356; Vivinus et al, 2001. Eur J Biochem. 268: 1908-1917). 임의의 5' UTR이 사용될 수 있지만, 이상적으로는 5'UTR의 서열은 최소 이차 mRNA 구조 및 상류 AUG 서열을 갖는다. 달리 말하면, 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 카세트의 전사 개시 부위와 번역 개시 부위 사이의 서열은 폴리뉴클레오티드 ATG를 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, 5' UTR은 서열번호 56, 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 84, 서열번호 85, 서열번호 86, 서열번호 87, 서열번호 88, 또는 서열번호 89; 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체, 예를 들어, 서열번호 56, 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 84, 서열번호 85, 서열번호 86, 서열번호 87, 서열번호 88, 및 서열번호 89로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열에 85% 이상의 서열 동일성을 갖는 폴리뉴클레오티드 서열, 또는 이의 단편을 포함하거나, 이로 필수적으로 이루어지거나, 또는 이로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 5'UTR 서열의 일부 또는 전부는, 예를 들어 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 53, 서열번호 54, 서열번호 55, 또는 서열번호 79에 기술된 바와 같은 프로모터 영역으로 구성된다. 다른 실시양태에서, 5'UTR은 프로모터 영역; 예컨대 5' UTR 서열을 인코딩하지 않는 서열번호 84의 코어 프로모터 서열로 구성되지 않는다. 일부 실시양태에서, 5'UTR 서열은 프로모터 서열에 대해 이중이다. 다양한 바람직한 실시양태에서, UTR의 3' 말단은 코딩 서열의 0-20; 0-15; 0-10; 0-9; 0-8; 0-7; 0-6; 또는 0-5 뉴클레오티드 상류이고, 이의 5' 말단은 근위 프로모터 영역의 0-20; 0-15; 0-10; 0-9; 0-8; 0-7; 0-6; 또는 0-5 뉴클레오티드 하류이다. 일부 실시양태에서, 5'UTR 요소는 당해 분야에 공지된 다른 5'UTRs, 예컨대 합성 프로모터 pR2.1, pR1.7, pR1.1, 및 IRBP/GNAT2로 구성된 5'UTRs에 비해, 원추세포에서 증강된 발현을 초래한다.

[0065] 일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트는 스플라이스 공여체/수용체 영역을 포함하는 인트론을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 인트론은 프로모터 영역의 하류에 위치하고 유전자의 번역 개시 서열의 상류에 위치하며, 즉 인트론은 5'UTR 내부에 위치한다. 다른 실시양태에서, 인트론은 유전자의 번역 개시 서열의 하류에 위치하고, 즉 인트론은 코딩 서열 내부에 위치한다. 당해 분야에 일반적으로 알려진 바와 같이, 인트론은 RNA로 전사되고 인트론 스플라이싱을 통해 mRNA 프로세싱 동안에 제거되는 DNA 폴리뉴클레오티드이다. 인트론을 함유하는 폴리뉴클레오티드 카세트는 일반적으로 인트론이 없는 것들보다 더 높은 발현을 갖는다. 인트론은 2배 내지 500배로 발현을 촉진할 수 있다 (Buchman and Berg, 1988. *Mol Cell Bio*, 8(10): 4395). 효율적으로 스플라이싱된 인트론은 전-스플라이스 공여체, 분지점, 및 Py 풍부 영역 (Senapathy et al, 1990; Meth. Enzymol. 183, 252-78; Wu and Krainer, 1999; *Mol Cell Biol* 19(5): 3225-36)을 함유한다. 5' 인트론은 일반적으로 3' 말단에 있는 인트론에 비해 더욱 효과적이다 (Huang and Gorman, 1990; *Mol Cell Bio*, 10:1805). 인트론이 일반적으로 유전자 발현 수준을 증가시키는 것으로 알려져 있다고 하더라도, (만약에 있다면) 소정의 cDNA의 특이적 증가는 실증적이고 검사되어야만 하는데; 예를 들어 pSI 벡터 내 키메릭 인트론은 21배 CAT 발현을 증가시키지만, 루시퍼라제 발현은 단지 3배 증가시킨다.

[0066] 포유동물 또는 영장류 원추세포에서 인식되는 스플라이스 공여체/수용체 영역을 포함하여, 인트론이 결과의 mRNA 산물로부터 스플라이싱될 수 있는 한, 임의의 인트론이 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트에 사용될 수 있다. 일 실시양태에서, 인트론은 서열번호 5에 따른 SV40 인트론을 포함하거나, 이로 필수적으로 이루어지거나, 또는 이로 이루어진다. 다른 실시양태에서, 인트론은 pSI 유래의 키메릭 인트론 (서열번호 60) 또는 이의 변이체를 포함하거나, 이로 필수적으로 이루어지거나, 또는 이로 이루어진다. 다른 실시양태에서, 인트론은 CMV 인트론 A 또는 이의 변이체를 포함하거나, 이로 필수적으로 이루어지거나, 또는 이로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 인트론은 pR2.1 인트론 (서열번호 59) 또는 이의 변이체, 또는 대안적으로, 토끼 또는 인간 베타 글로빈 인트론 (Xu et al, 2001, *Gene* 272: 149; Xu et al., 2002; *J Control Rel* 81:155) 또는 이의 변이체를 포함하거나, 이로 필수적으로 이루어지거나, 또는 이로 이루어진다. 일부 이러한 실시양태에서, 인트론은 서열번호 5, 서열번호 59, 및 서열번호 60으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열에 85% 이상의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 전형적으로, 인트론은 프로모터 영역 및/또는 5'UTR에 대해 이중이다.

[0067] 일부 실시양태에서, 인트론은 5'UTR 내부에 존재한다. 다시 말하면, 5'UTR을 인코딩하는 DNA 서열은 인트론성 DNA 서열에 의해 방해된다. 예를 들어, 서열번호 84인 5'UTR에 대한 코딩 서열은 이들 사이에 인트론성 서열을 갖는 두 부분, 예컨대 서열번호 85 및 서열번호 86으로 인코딩될 수 있다. 또 다른 예시로서, 서열번호 88인 5'UTR에 대한 코딩 서열은 이들 사이에 인트론성 서열을 갖는 두 부분, 예컨대 서열번호 89 및 서열번호 73으로 인코딩될 수 있다. 다양한 실시양태에서, 인트론의 3' 말단은 유전자의 0-20; 0-15; 0-10; 0-9; 0-8; 0-7; 0-6; 또는 0-5 뉴클레오티드 상류이고, 이의 5' 말단은 근위 프로모터 영역의 0-20; 0-15; 0-10; 0-9; 0-8; 0-7; 0-6; 또는 0-5 뉴클레오티드 하류이다. 다른 실시양태에서, 인트론은 유전자의 코딩 서열 내부에 존재한다.

- [0068] 일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트는 "코작 서열" 또는 "코작 번역 개시 서열"로도 알려진, 번역 개시 서열을 포함한다. 이는 리보솜이 부착하고 번역이 시작되는 핵산 서열이다. 예시에는 ACCATGG (Kozak, 1986. Cell, 44: 283-292) 및 (GCC)GCC(A/G)CCATGG (Kozak, 1987. Nucl Acid Res; 15(20): 8125) (서열번호 73)이 포함된다. 임의의 적합한 코작 서열이 바람직하게는 망막 원추세포에서 코딩 서열의 발현을 증가시키기 위해 선택된 폴리뉴클레오티드 카세트에 사용될 수 있다. 일 실시양태에서, 번역 개시 서열은 서열번호 72를 포함한다. 대안적인 실시양태에서, 번역 개시 서열은 서열번호 73을 포함한다. 일부 실시양태에서, 코작 요소는 당해 분야에 공지된 다른 코작 서열, 예컨대 합성 프로모터 pR2.1, pR1.7, pR1.1, 및 IRBP/GNAT2로 구성된 코작 서열에 비해 원추세포에서 증강된 발현을 초래한다.
- [0069] 본 발명의 일부 측면에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트는, 예컨대 원추세포 장애 등을 치료하고, 세포 생존력 및/또는 기능에 대해 유전자가 갖는 효과를 결정하기 위해, 동물의 원추세포에 유전자의 전달을 위해 사용된다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트는 시험관 내 또는 생체 내에서 동물의 원추세포에 전이유전자로서 전달되는 유전자를 추가로 포함한다. 유전자 코딩 서열은 전형적으로 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트의 프로모터 영역에, 그리고 인핸서 요소가 존재하는 경우에는, 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트의 인핸서 요소에 작동가능하게 연결되어, 프로모터 및 선택적으로 인핸서 요소가 개체의 원추세포에서 코딩 서열 또는 cDNA의 발현을 촉진하게 한다.
- [0070] 원추세포에서 발현되는 코딩 서열은 임의의 폴리뉴클레오티드 서열, 예컨대 유전자 산물, 예컨대 폴리펩티드 또는 RNA-계 치료제 (siRNA, 안티센스, 리보자임, shRNA 등)를 인코딩하는 유전자 또는 cDNA일 수 있다. 코딩 서열은 그것이 작동가능하게 연결되는 프로모터 서열 및/또는 5'UTR 서열에 대해 이중일 수 있는데, 즉 이와 자연적으로 작동가능하게 연합되지 않을 수 있다. 별법으로, 코딩 서열은 그것이 작동가능하게 연결되는 프로모터 서열 및/또는 5'UTR 서열에 대해 내인성일 수 있는데, 즉 프로모터 또는 5'UTR과 실재하여 연합된다. 유전자 산물은 원추세포에 내재적일 수 있거나, 또는 이는 외재적일 수 있는데, 예컨대 분비될 수 있다. 예를 들어, 전이유전자가 치료적 유전자인 경우, 코딩 서열은 원추세포 질환 또는 장애를 치료하기 위한 치료제로서, 또는 다르게는, 이로 제한되는 것은 아니지만, 4색형 (tetrachromatic) 색각을 증진시키는 것을 비롯해, 시력을 증강시키는 수단으로서 사용될 수 있는 목적하는 유전자 산물 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 인코딩하는 임의의 유전자일 수 있다. 다양한 바람직한 실시양태에서, 전이유전자는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료적 단백질 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 인코딩한다:
- [0071] (a) 서열번호 7 (서열번호 6) 호모 사피엔스 옵신 1 (원추 색소), 단파-감수성 (OPN1SW), mRNA NCBI 레퍼런스 서열: NM_001708.2;
- [0072] (b) 서열번호 9 (서열번호 8) 호모 사피엔스 옵신 1 (원추 색소), 중파-감수성 (OPN1MW), mRNA NCBI 레퍼런스 서열: NM_000513.2;
- [0073] (c) 서열번호 11 (서열번호 10) 호모 사피엔스 옵신 1 (원추 색소), 장파-감수성 (OPN1LW), mRNA NCBI 레퍼런스 서열: NM_020061.4;
- [0074] (d) 서열번호 13 (서열번호 12) ATP 결합 카세트 망막 유전자 (ABCR) 유전자 (NM_000350);
- [0075] (e) 서열번호 15 (서열번호 14) 망막 색소화된 상피-특이적 65 kD 단백질 유전자 (RPE65) (NM_000329);
- [0076] (f) 서열번호 17 (서열번호 16) 망막 결합 단백질 1 유전자 (RLBP1) (NM_000326);
- [0077] (g) 서열번호 19 (서열번호 18) 페리페린/망막 변성 지연 유전자, (NM_000322);
- [0078] (h) 서열번호 21 (서열번호 20) 아레스틴 (SAG) (NM_000541);
- [0079] (i) 서열번호 23 (서열번호 22) 알파-트랜스듀신 (GNAT1) (NM_000172);
- [0080] (j) 서열번호 24 구아닐레이트 사이클라제 활성화제 1A (GUCA1A) (NP_000400.2);
- [0081] (k) 서열번호 25 망막 특이적 구아닐레이트 사이클라제 (GUCY2D), (NP_000171.1);
- [0082] (l) 서열번호 26 및 27 원추 사이클릭 뉴클레오티드 관문 양이온 채널의 알파 서브유닛 (CNGA3) (NP_001073347.1 또는 NP_001289.1);
- [0083] (m) 서열번호 28 인간 원추 트랜스듀신 알파 서브유닛 (불완전 섀벡);
- [0084] (n) 서열번호 29 원추 cGMP-특이적 3',5'-사이클릭 포스포디에스테라제 서브유닛 알파', 단백질 (원추 이영양증

유형 4);

- [0085] (o) 서열번호 30 망막 원추 로돕신-감수성 cGMP 3',5'-사이클릭 포스포디에스터라제 서브유닛 감마, 단백질 (망막 원추 이영양증 유형 3A);
- [0086] (p) 서열번호 31 원추 간상 호메오박스, 단백질 (원추-간상 이영양증);
- [0087] (q) 서열번호 32 원추 광수용체 사이클릭 뉴클레오티드-관문 채널 베타 서브유닛, 단백질 (전색맹);
- [0088] (r) 서열번호 33 원추 광수용체 cGMP-관문 양이온 베타-서브유닛, 단백질 (예를 들어 핀젤라페스 (Pingelapese) 섬주민들 중에서, 완전 색맹);
- [0089] (s) 서열번호 35 (서열번호 34) 막망 색소변성증 1 (상염색체 우성) (RP 1);
- [0090] (t) 서열번호 37 (서열번호 36) 막망 색소변성증 GTPase 조절인자 상호작용 단백질 1 (RPGRIIP 1);
- [0091] (u) 서열번호 39 (서열번호 38) PRP8;
- [0092] (v) 서열번호 41 (서열번호 40) 중심체성 단백질 290 kDa (CEP290);
- [0093] (w) 서열번호 43 (서열번호 42) IMP (이노신 5'-모노포스페이트) 디히드로게나제 1 (IMPDH1), 전사체 변이체 1;
- [0094] (x) 서열번호 45 (서열번호 44) 아릴 히드록시카본 수용체 상호작용 단백질-유사 1 (AIPL1), 전사체 변이체 1;
- [0095] (y) 서열번호 47 (서열번호 46) 레티놀 디히드로게나제 12 (모두-트랜스/9-시스/11-시스) (RDH12);
- [0096] (z) 서열번호 49 (서열번호 48) 레베르 선천성 흑암시 5 (LCA5), 전사체 변이체 1; 및
- [0097] (aa) 예시적인 OPN1LW/OPN1MW2 다형체 (OPN1LW (L 옹신) 대비) 폴리펩티드 서열; 숫자의 좌측에 있는 아미노산은 L 옹신 서열에 존재하는 잔기이고; 숫자는 L 옹신 내 잔기 번호이고, 숫자의 우측에 있는 잔기는 L 옹신으로부터의 변형이다. 이들 실시양태에 따른 다형체는 Thr65Ile; Ile111Val; Ser116Tyr; Leu153Met; Ile171Val; Ala174Val; Ile178Val; Ser180Ala; Ile230Thr; Ala233Ser; Val236Met; Ile274Val; Phe275Leu; Tyr277Phe; Val279Phe; Thr285Ala; Pro298Ala; Tyr309Phe로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함할 수 있다;
- [0098] (ab) 부가적인 옹신 서열 변형 1 (서열번호 61);
- [0099] (ac) 부가적인 옹신 서열 변형 2 (서열번호 62);
- [0100] (ad) 부가적인 옹신 서열 변형 3 (서열번호 63);
- [0101] (ae) 부가적인 옹신 서열 변형 4 (서열번호 64);
- [0102] (af) 부가적인 옹신 서열 변형 5 (서열번호 65);
- [0103] (ag) 부가적인 옹신 서열 변형 6 (서열번호 65);
- [0104] (ah) 부가적인 옹신 서열 변형 7 (서열번호 66);
- [0105] (ai) 부가적인 옹신 서열 변형 8 (서열번호 67);
- [0106] (aj) 부가적인 옹신 서열 변형 9 (서열번호 68);
- [0107] (ak) hCHR2 (채널 로돕신) (서열번호 69);
- [0108] (al) NpHR (할로로돕신) (서열번호 70); 및
- [0109] (am) eGFP (서열번호 71).
- [0110] 일부 실시양태에서, 전이유전자에 의해 인코딩되는 코딩 서열은 상기 또는 본원에 기술된 서열에 의해 인코딩되는 폴리펩티드에 적어도 85% 서열 동일성, 예를 들어 적어도 90% 서열 동일성, 예컨대 적어도 95% 서열 동일성, 적어도 98% 서열 동일성, 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 인코딩한다. 따라서, 예를 들어, 코딩 서열은 OPN1LW, OPN1MW, 또는 OPN1SW에 의해 인코딩되는 폴리펩티드에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 동일성, 적어도 98% 서열 동일성, 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 원추 옹신을 인코딩한다. 일부 실시양태에서, 코딩 서열은 서열번호 6, 서열번호 8, 서열번호 10, 서열번호 12, 서열번호 14, 서열번호 16, 서열번호 18, 서열번호 20, 서열번호 22, 서열번호 34, 서열번호 36, 서열번호 38, 서열번호 40, 서열번호 42, 서열번호 44, 서열번호 46, 서열번호 48, 서열번호 61, 서열번호 62, 서열번호 63, 서열번호 64, 서열번호 65, 서

열번호 66, 서열번호 67, 서열번호 68, 서열번호 69, 서열번호 70, 또는 서열번호 71에 대해 적어도 85%, 90%, 95%, 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는다.

- [0111] (a)-(c) 및 (aa-aj)에 언급된 단백질은 모두 색각에 관여한다. 예시적인 다형체에는 이들을 발현하는 원추세포에서 색소의 스펙트럼에 영향을 미치는 위치 65, 116, 180, 230, 233, 277, 285, 및 309에서의 것들을 포함한다. 위치 274, 275, 277, 279, 285, 298 및 309는 모두 M 흡신으로부터 L 흡신을 구별한다.
- [0112] (d)-(z)에 언급된 단백질은 막막 색소변성증 (폴리펩티드 "e"- "l", "s"- "y"), 불완전 전색맹 (폴리펩티드 "m"), 스타르가르트 (폴리펩티드 "d"); 레베르 선천성 흑암시 (폴리펩티드 "z"); 원추 이영양증, 예컨대 원추 이영양증 유형 4 (폴리펩티드 "n"); 망막 원추 이영양증; 예를 들어, 망막 원추 이영양증 유형 3A (폴리펩티드 "o"); 원추-간상 이영양증 (폴리펩티드 "p"); 전색맹 (폴리펩티드 "q"); 및 예를 들어, 핀젤라페스 (Pingelapese) 섬 주민들 중에서, 완전 색맹 (폴리펩티드 "r")에서와 같은 예시적인 눈 질환-연관 유전자이다.
- [0113] 본 발명의 일 실시양태에서, 전이유전자의 코딩 서열은 변형되거나, 또는 드물게 나타나는 코돈을 더욱 빈번하게 나타나는 코돈으로 대체함으로써 발현을 증강시키기 위해 "코돈 최적화"된다. 코딩 서열은 번역용 아미노산을 인코딩하는 mRNA 서열의 일부분이다. 번역 도중에, 61개 트리뉴클레오티드 코돈 각각은 20개 아미노산의 하나로 번역되고, 이는 유전적 암호에서 축퇴성, 또는 중복성을 초래한다. 그러나, 상이한 세포 유형, 및 상이한 동물 종은 상이한 빈도로 동일한 아미노산을 코딩하는 tRNAs (각각 안티코돈 보유함)를 이용한다. 유전자 서열이 상응하는 tRNA에 의해 드물게 나타나는 코돈을 함유하는 경우, 리보솜 번역 기구는 둔화될 수 있고, 이는 효율적인 번역을 방해한다. 발현은 특정 종에 대해 코딩 서열이 고도로 나타나고/나거나 고도로 발현된 인간 단백질에 의해 이용되는 코돈을 이용하지만, 동일한 단백질 서열을 인코딩하도록 변형되는 "코돈 최적화"를 통해 향상될 수 있다 (Cid-Arregui et al., 2003; J. Virol. 77: 4928). 본 발명의 일 측면에서, 전이유전자의 코딩 서열은 포유동물 또는 영장류에서 드물게 발현되는 코돈을 영장류에서 빈번하게 발현되는 코돈으로 대체하도록 변형된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 전이유전자에 의해 인코딩되는 코딩 서열은 상기에 또는 본원에 기술된 서열에 의해 인코딩되는 폴리펩티드에 적어도 85% 서열 동일성, 예를 들어 적어도 90% 서열 동일성, 예컨대 적어도 95% 서열 동일성, 적어도 98% 동일성, 적어도 99% 동일성을 갖고, 코딩 서열의 적어도 하나의 코돈이 상기에 또는 본원에 기술된 서열 내 상응하는 코돈보다 더 높은 tRNA 빈도를 갖는, 폴리펩티드를 인코딩한다.
- [0114] 본 발명의 부가적인 실시양태에서, 전이유전자의 코딩 서열은 바람직한 전이유전자를 인코딩하지 않는 개방 판독 프레임 (ORF)의 종결 또는 제거에 의해 발현을 증강시키도록 변형된다. 개방 판독 프레임 (ORF)은 개시 코돈을 수반하고 정지 코돈을 함유하지 않는 핵산 서열이다. ORF는 정방향 또는 역방향일 수 있고, 관심 유전자에 대해 "프레임 내 (in frame)" 또는 "프레임 외 (out frame)"일 수 있다. 이러한 개방 판독 프레임은 관심 유전자와 더불어 발현 카세트 내에서 발현될 가능성을 가지며, 바람직하지 않은 부작용을 초래할 수 있다. 본 발명의 일 측면에서, 전이유전자의 코딩 서열은 코돈 용법을 추가로 변경함으로써 개방 판독 프레임을 제거하도록 변형된다. 이는 관심 유전자에서 아미노산 서열을 보존하고 고도로 이용되는 코돈 (즉, < 20%의 빈도를 갖는 코돈은 회피함)은 유지하면서, 개시 코돈 (ATG)을 제거하고 역방향 또는 프레임 외 ORF로 정지 코돈 (TAG, TAA, 또는 TGA)을 도입함으로써 달성되었다. 본 발명에서, 전이유전자의 코딩 서열은 코돈 최적화 및 비-전이유전자 ORF의 제거의 어느 하나 또는 이 두 기술 모두에 의해 최적화될 수 있다. 당해 분야의 숙련자에게 명백해지는 바와 같이, 코돈 최적화 도중에 도입된 ORF를 제거하기 위하여 코돈 최적화 이후에 비-전이유전자 ORF를 제거하거나 최소화하는 것이 바람직하다. 코돈 최적화 및 ORF의 제거의 예시가 도3A - 3C에 나타나 있다.
- [0115] 일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트는 폴리아데닐화 영역을 추가로 포함한다. 당해 분야에서 이해되는 바와 같이, RNA 폴리머라제 II 전사체는 폴리 A 시그널, 폴리 A 영역 또는 폴리 A 테일로도 알려진, 폴리아데닐화 영역의 절단 및 부가에 의해 종결된다. 폴리 A 영역은 종종 모티프 AAUAAA의 반복을 갖는, 다수의 연속적인 아데노신 모노포스페이트를 함유한다. SV40, 소 성장 호르몬, 인간 성장 호르몬 및 토끼 베타 글로빈을 비롯한 몇몇 효율적인 폴리아데닐화 부위가 동정되어 있다 (Xu et al., 2001; Gene 272: 149; Xu et al., 2002; J Control Rel. 81: 155). 원추세포에서 전이유전자의 발현을 위한 가장 효율적인 폴리A 시그널은 관심 세포 유형 및 종과 사용된 특정 벡터에 좌우될 수 있다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 카세트는 서열번호 74, 서열번호 75, 서열번호 76, 서열번호 77, 서열번호 78, 서열번호 90 또는 서열번호 91 또는 임의의 전술한 서열의 기능적 단편 또는 이의 변이체로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리A 영역을 포함하거나, 이로 필수적으로 이루어지거나, 이로 이루어진다. 특정 실시양태에서, 폴리A 영역은 서열번호 90 또는 이의 변이체를 포함한다. 일부 이러한 실시양태에서, 폴리A 영역은 서열번호 90 또는 이의 변이체로 필수

적으로 이루어진다.

[0116] 숙련자에게 인식될 것인 바와 같이, 전술한 폴리뉴클레오티드 요소들의 2개 이상이 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트를 생성하기 위해 조합될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트는 항상된 5'UTR 서열에 작동가능하게 연결된 항상된 프로모터 서열을 포함하는 프로모터 영역, 예를 들어 서열번호 84 또는 서열번호 85에 작동가능하게 조합된 서열번호 80을 포함할 수 있고, 예컨대 서열번호 2, 서열번호 54, 서열번호 55, 서열번호 93, 서열번호 94, 또는 서열번호 95를 참조한다. 또 다른 예시로서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트는 항상된 프로모터 서열 또는 영역에 작동가능하게 연결된 항상된 인헨서 서열 또는 영역, 예를 들어 서열번호 80, 서열번호 2, 서열번호 54, 서열번호 55, 또는 서열번호 93에 작동가능하게 조합된 서열번호 51 또는 서열번호 52를 포함할 수 있고; 예컨대 서열번호 92 또는 서열번호 95를 참조한다. 또 다른 예시로서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트는 항상된 인트론 서열과 작동가능하게 연결된 항상된 5'UTR 서열, 예를 들어 서열번호 60에 작동가능하게 조합된 서열번호 84 또는 서열번호 86을 포함할 수 있고; 예컨대 서열번호 94 또는 서열번호 95를 참조한다. 또 다른 예시로서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트는 항상된 인트론 서열 및 항상된 코작 서열에 작동가능하게 연결된 항상된 5'UTR 서열, 예를 들어, 서열번호 60 및 서열번호 73에 작동가능하게 조합된 서열번호 84 또는 서열번호 86을 포함할 수 있고; 예컨대 서열번호 95를 참조한다. 또 다른 예시로서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트 작동가능하게 연결된 항상된 인헨서, 항상된 프로모터, 항상된 5'UTR, 항상된 인트론, 항상된 코작 및 항상된 폴리A 영역을 포함할 수 있고; 예컨대 서열번호 95를 참조한다. 본원에 기술되거나 당해 분야에 공지된 요소들 모두의 다른 조합이 숙련자에 의해 용이하게 인식될 것이다.

[0117] 부가적으로, 당해 분야의 숙련자에 의해 인식될 것인 바와 같이, 폴리뉴클레오티드 카세트는, 이로 제한되는 것은 아니지만, 특정 유전자 발현 벡터를 위한 클로닝을 용이하게 하는 제한 부위 및 조절성 요소를 포함하는 다른 요소를 선택적으로 함유할 수 있다. 조절성 서열의 예시에는 AAV 벡터용 ITR, 플라스미드 벡터용 세균성 서열, 과거지 인테그라제 벡터용 *attP* 또는 *attB* 부위, 및 트랜스포존용 전치 (transposable) 요소가 포함된다.

[0118] 유전자 요법 벡터

[0119] 상기에 언급된 바와 같이, 본 발명의 일부 측면에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트는, 예컨대 유전자가 세포 생존력 및/또는 기능에 미치는 효과의 결정, 원추세포 장애의 치료를 위해, 동물의 원추세포에 유전자를 전달하는데 사용된다. 따라서, 발명의 일부 측면에서, 원추세포에서 전이유전자의 발현을 제공하기 위한 조성물은 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트를 포함하는 유전자 전달 벡터이다.

[0120] 원추세포에 폴리뉴클레오티드 서열을 전달하는데 용도를 확인한 임의의 통상의 유전자 요법 벡터가 본 발명의 유전자 전달 벡터에 포함된다. 예를 들어, 벡터는 단일 또는 이중 가닥 핵산, 예컨대 단일 가닥 또는 이중 가닥 DNA를 포함할 수 있다. 예를 들어, 유전자 전달 벡터는 네이키드 (naked) DNA, 예컨대 플라스미드, 미니서클 등일 수 있다. 또 다른 예시로서, 유전자 전달 벡터는 바이러스, 예컨대 아데노바이러스, 아데노-연관 바이러스, 또는 레트로바이러스, 예컨대 몰로니 마우스 백혈병 바이러스 (M-MuLV), 몰로니 마우스 육종 바이러스 (MoMSV), 하베이 마우스 육종 바이러스 (HaMuSV), 마우스 유방암 바이러스 (MuMTV), 긴팔원숭이 유인원 백혈병 바이러스 (GaLV), 고양이 백혈병 바이러스 (FLV), 스푸마바이러스, 프렌드 마우스 백혈병 바이러스, 마우스 줄기세포 바이러스 (MSCV) 및 라우스 육종 바이러스 (RSV) 또는 렌티바이러스일 수 있다. 아데노-연관 바이러스의 사용을 포함하는 실시양태가 이하에서 상세히 기술된다고 하더라도, 당해 분야의 유사한 지식 및 기술이 비-AAV 유전자 요법 벡터 또한 이용할 수 있음을 숙련자가 인식할 것으로 예상된다. 예를 들어, 이들의 전체 기재가 본원에 참조로서 포함되는, 예컨대 미국특허 제7,585,676호 및 미국특허 제8,900,858호에 개시된 레트로바이러스 벡터의 논의, 예컨대 미국특허 제7,858,367호에 개시된 아데노바이러스 벡터의 논의를 참고한다.

[0121] 일부 실시양태에서, 유전자 전달 벡터는 재조합 아데노-연관 바이러스 (rAAV)이다. 이러한 실시양태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트는 그의 5' 및 3' 말단이 기능성 AAV 역방향 말단 반복 (ITR) 서열로 연결된다. "기능성 AAV ITR 서열"은, ITR 서열이 AAV 비리온의 복구, 복제 및 패키징을 위해 의도된 바와 같이 기능하는 것을 의미한다. 따라서, 본 발명의 유전자 전달 벡터에 사용하기 위한 AAV ITR는 야생형 뉴클레오티드 서열을 가질 필요가 없으며, 뉴클레오티드의 삽입, 결실 또는 치환에 의해 변경될 수 있거나 AAV ITR는 몇몇 AAV 혈청형, 예컨대 AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10의 어느 하나로부터 유래될 수 있다. 바람직한 AAV 벡터는 전체 또는 부분적으로 결실되었지만, 기능성 연결 ITR 서열을 보유하는, 야생형 REP 및 CAP 유전자를 갖는다.

[0122] 이러한 실시양태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트는 제한 없이 AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6,

AAV7, AAV8, AAV9, AAV10 등을 포함하는 임의의 아테노-연관 바이러스 혈청형으로부터 유래될 수 있는 AAV 캡시드 내에 캡시드 조립된다. 예를 들어, AAV 캡시드는 야생형, 또는 천연형, 캡시드일 수 있다. 특히 흥미로운 야생형 AAV 캡시드로는 AAV2, AAV5, 및 AAV9가 포함된다. 그러나, ITR에서와 같이, 캡시드는 야생형 뉴클레오타이드 서열을 가질 필요가 없으며, 그보다는 캡시드가 원추세포를 형질도입할 수 있는 한, VP1, VP2 또는 VP3 서열에서 뉴클레오타이드의 삽입, 결실 또는 치환에 의해 변경될 수 있다. 다르게 말하면, AAV 캡시드는 변이체 AAV 캡시드일 수 있다. 특히 흥미로운 변이체 AAV 캡시드는 AAV2의 잔기 580-600 또는 다른 AAV의 상응하는 잔기, 예컨대 그의 전체 기제가 참조로서 본원에 포함되는, 미국공개특허 제2014/0294771호에 기술된 바와 같은, LGETTRP, NETITRP, KAGQANN, KDPKTTN, KDTDTTR, RAGGSVG, AVDTTKF, 또는 STGKVPN 내부에 펩티드 삽입을 포함하는 것들을 포함한다. 일부 실시양태에서, AAV 벡터는 하나의 AAV의 캡시드 (cap) 유전자 및 상이한 AAV로부터의 ITR를 사용하여 형성된 "위형 (pseudotyped)" AAV, 예컨대 AAV2 기반 벡터 함유 플라스미드와 함께 AAV2 유래의 rep 및 AAV1, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, 또는 AAV9 유래의 cap을 사용하여 형성된 위형 AAV2 이다. 예를 들어, AAV 벡터는 rAAV2/1, rAAV2/3, rAAV2/4, rAAV2/5, rAAV2/6, rAAV2/7, rAAV2/8, rAAV2/9 등일 수 있다. 바람직하게는, rAAV는 AAV 벡터가 독립적으로 추가 복제를 할 수 없고 그의 게놈을 패키징할 수 없는 복제 결함이다. 예를 들어, 원추세포가 rAAV 비리온으로 형질도입되는 경우, 유전자는 형질도입된 원추세포에서 발현되지만, 형질도입된 원추세포가 AAV rep 및 cap 유전자와 부속 기능성 유전자를 결여하고 있다는 사실로 인해, rAAV는 복제할 수 없다.

[0123] 유전자 요법 벡터, 예컨대 본 발명의 폴리뉴클레오타이드 카세트를 캡시드 조립한 rAAV 비리온은 표준 방법론을 이용하여 생산될 수 있다. 예를 들어, rAAV 비리온의 경우, 본 발명에 따른 AAV 발현 벡터는 AAV 헬퍼 작제물의 도입에 이어, 생산자 세포 내로 도입될 수 있는데, 상기 헬퍼 작제물은 생산자 세포에서 발현될 수 있는 AAV 코딩 영역을 포함하고 AAV 벡터에 부재인 AAV 헬퍼 기능을 보완한다. 이는 생산자 세포 내로 헬퍼 바이러스 및/또는 부가적인 벡터의 도입을 수반하고, 헬퍼 바이러스 및/또는 부가적인 벡터는 효율적인 rAAV 바이러스 생산을 지원할 수 있는 보조 기능을 제공한다. 그 후에 생산자 세포를 배양하여 rAAV를 생산한다. 이들 단계는 표준 방법론을 이용하여 수행된다. 본 발명의 제조할 AAV 벡터를 캡시드 조립한 복제-결함 AAV 비리온은 AAV 패키징 세포 및 패키징 기술을 이용하여 당해 분야에 공지된 표준 기술에 의해 제조된다. 이들 방법의 예시는, 이들 전체가 참조로서 본원에 명백히 포함되는, 미국특허 제5,436,146호; 제5,753,500호, 제6,040,183호, 제6,093,570호 및 제6,548,286호에서 확인할 수 있다. 패키징을 위한 추가의 조성물 및 방법이 또한 그 전체가 본원에 참조로서 포함되는, 문헌 [Wang et al., 미국특허공개 제2002/0168342호]에 기술되어 있다.

[0124] 이로 제한되는 것은 아니지만, 하기의 실시예에 기술된 것들과 같이, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드 카세트의 전달을 위한 바이러스 입자를 생산하는 임의의 적합한 방법이 사용될 수 있다. 원추세포를 효과적으로 형질도입하는데 적합한 임의의 농도의 바이러스 입자가 시험관 내 또는 생체 내에서 원추세포와의 접촉을 위해 제조될 수 있다. 예를 들어, 바이러스 입자는 10^8 벡터 게놈/ml 또는 그 이상, 예를 들어, 5×10^8 벡터 게놈/ml; 10^9 벡터 게놈/ml; 5×10^9 벡터 게놈/ml, 10^{10} 벡터 게놈/ml, 5×10^{10} 벡터 게놈/ml; 10^{11} 벡터 게놈/ml; 5×10^{11} 벡터 게놈/ml; 10^{12} 벡터 게놈/ml; 5×10^{12} 벡터 게놈/ml; 10^{13} 벡터 게놈/ml; 1.5×10^{13} 벡터 게놈/ml; 3×10^{13} 벡터 게놈/ml; 5×10^{13} 벡터 게놈/ml; 7.5×10^{13} 벡터 게놈/ml; 9×10^{13} 벡터 게놈/ml; 1×10^{14} 벡터 게놈/ml, 5×10^{14} 벡터 게놈/ml 또는 그 이상이지만, 전형적으로 1×10^{15} 벡터 게놈/ml을 초과하지 않는 농도로 제제화될 수 있다. 유사하게, 바람직한 효과를 부여하거나 질환을 치료하기 위해 망막 원추세포의 적절한 형질도입을 제공하기에 적합한 바이러스 입자의 임의의 총 개수가 포유동물 또는 영장류의 눈에 투여될 수 있다. 다양한 바람직한 실시양태에서, 적어도 10^8 ; 5×10^8 ; 10^9 ; 5×10^9 , 10^{10} , 5×10^{10} ; 10^{11} ; 5×10^{11} ; 10^{12} ; 5×10^{12} ; 10^{13} ; 1.5×10^{13} ; 3×10^{13} ; 5×10^{13} ; 7.5×10^{13} ; 9×10^{13} , 1×10^{14} 바이러스 입자, 또는 5×10^{14} 바이러스 입자 또는 그 이상이지만, 전형적으로 1×10^{15} 바이러스 입자를 초과하지 않는 입자가 한쪽 눈당 주입된다. 포유동물 또는 영장류 눈에 임의의 적합한 수의 벡터가 투여될 수 있다. 일 실시양태에서, 방법은 단일 투여를 포함하고; 다른 실시양태에서, 다수의 투여는 담당 임상가에 의해 적합한 것으로 생각되는 바와 같은 시간에 걸쳐서 이루어진다.

[0125] 본 발명의 바이러스 벡터는, 제한 없이, 1×10^8 벡터 게놈 또는 그 이상, 예를 들어, 1×10^9 , 1×10^{10} , 1×10^{11} , 1×10^{12} , 또는 1×10^{13} 벡터 게놈 또는 그 이상, 일부 경우에는, 1×10^{14} 벡터 게놈이지만, 일반적으로 4×10^{15} 벡터 게놈을 초과하지 않는 것을 포함하는, 임의의 적합한 단위 용량 내로 제제화될 수 있다. 일부 경우에, 단위 용량은 최대 약 5×10^{15} 벡터 게놈, 예컨대 1×10^{14} 벡터 게놈 또는 그 이하, 예를 들어 1×10^{13} , 1×10^{12} , $1 \times$

10^{11} , 1×10^{10} , 또는 1×10^9 배터 계놈 또는 그 이하, 일부 경우에, 1×10^8 배터 계놈 또는 그 이하이고, 전형적으로 1×10^8 배터 계놈 이상이다. 일부 경우에, 단위 용량은 1×10^{10} 내지 1×10^{11} 배터 계놈이다. 일부 경우에, 단위 용량은 1×10^{10} 내지 3×10^{12} 배터 계놈이다. 일부 경우에, 단위 용량은 1×10^9 내지 3×10^{13} 배터 계놈이다. 일부 경우에, 단위 용량은 1×10^8 내지 3×10^{14} 배터 계놈이다.

[0126] 일부 경우에, 약제학적 조성물의 단위 용량은 감염 다중도 (MOI)를 이용하여 측정될 수 있다. MOI는, 핵산이 전달될 수 있는 세포에 대한 배터 또는 바이러스 계놈의 비율, 또는 배수를 의미한다. 일부 경우에, MOI는 1×10^6 일 수 있다. 일부 경우에, MOI는 $1 \times 10^5 - 1 \times 10^7$ 일 수 있다. 일부 경우에, MOI는 $1 \times 10^4 - 1 \times 10^8$ 일 수 있다. 일부 경우에, 본 발명의 재조합 바이러스는 적어도 약 1×10^1 , 1×10^2 , 1×10^3 , 1×10^4 , 1×10^5 , 1×10^6 , 1×10^7 , 1×10^8 , 1×10^9 , 1×10^{10} , 1×10^{11} , 1×10^{12} , 1×10^{13} , 1×10^{14} , 1×10^{15} , 1×10^{16} , 1×10^{17} , 및 1×10^{18} MOI이다. 일부 경우에, 본 발명의 재조합 바이러스는 1×10^8 내지 3×10^{14} MOI이다. 일부 경우에, 본 발명의 재조합 바이러스는 최대 약 1×10^1 , 1×10^2 , 1×10^3 , 1×10^4 , 1×10^5 , 1×10^6 , 1×10^7 , 1×10^8 , 1×10^9 , 1×10^{10} , 1×10^{11} , 1×10^{12} , 1×10^{13} , 1×10^{14} , 1×10^{15} , 1×10^{16} , 1×10^{17} , 및 1×10^{18} MOI이다.

[0127] 일부 측면에서, 약제학적 조성물의 양은 약 1×10^8 내지 약 1×10^{15} 재조합 바이러스, 약 1×10^9 내지 약 1×10^{14} 재조합 바이러스, 약 1×10^{10} 내지 약 1×10^{13} 재조합 바이러스, 또는 약 1×10^{11} 내지 약 3×10^{12} 재조합 바이러스를 포함한다.

[0128] 본 발명의 rAAV 조성물의 제조 시에, rAAV 비리온의 생산을 위해, 예를 들어, 포유동물 세포 (예컨대, 293 세포), 곤충 세포 (예컨대, SF9 세포), 미생물 및 효모를 포함하는 임의의 숙주 세포가 사용될 수 있다. 숙주 세포는 또한 AAV 배터 계놈이 안정적으로 유지되고 패키징된 숙주 세포 또는 생산자 세포에서 AAV rep 및 cap 유전자가 안정적으로 유지되는 세포를 패키징할 수 있다. 예시적인 패키징 및 생산자 세포는 SF-9, 293, A549 또는 HeLa 세포로부터 유래한다. AAV 배터는 당해 분야에 공지된 표준 기술을 이용하여 정제되고 제제화된다.

[0129] 원주세포와 생체 내에서 접촉하는 경우에, 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트 또는 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트를 포함하는 유전자 전달 배터는 눈으로의 전달에 적합한 바와 같이 처리될 수 있다. 특히, 본 발명은 본원에 기술된 폴리뉴클레오티드 카세트 또는 유전자 전달 배터 및 약제학적으로-허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다. 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트 또는 유전자 전달 배터는 일반적으로 안정하고, 비독성이고, 바람직한 제형을 제조하는데 유용한 약제학적으로-허용가능한 담체, 희석제 및 시약과 조합될 수 있고, 영양류 사용에 허용가능한 부형제를 포함한다. 이러한 부형제는 고체, 액체, 반고체일 수 있고, 에어로졸의 경우에는, 기체일 수 있다. 이러한 담체 또는 희석제의 예시에는, 이로 제한되는 것은 아니지만, 물, 식염수, 링거액, 텍스트로스 용액, 및 5% 인간 혈청 알부민이 포함된다. 보조적 활성 화합물이 또한 제제 내로 혼입될 수 있다. 제제에 사용되는 용액 또는 현탁액은 주사용수, 식염수액, 고정화유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매와 같은 멸균 희석제; 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤과 같은 항생제 화합물; 아스코르브산 또는 소듐 바이설파이트와 같은 항산화제; 에틸렌디아민테트라아세트산 (EDTA)과 같은 킬레이팅 화합물; 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트와 같은 완충제; 응집 방지를 위한 트윈 20과 같은 계면활성제; 및 염화나트륨 또는 텍스트로스와 같은 장성 (tonicity) 조절을 위한 화합물을 포함할 수 있다. pH는 염산 또는 수산화나트륨과 같은 산 또는 염기로 조절될 수 있다.

[0130] 본 발명의 내복용에 적합한 약제학적 조성물은 멸균 주사액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 수용액 또는 분산액 및 멸균 분말을 추가로 포함한다. 정맥 내 투여를 위해, 적합한 담체에는 생리학적 식염수, 정균수, 또는 인산염 완충 식염수 (PBS)가 포함된다. 일부 경우에, 조성물은 멸균이고 용이한 주사능이 존재하는 정도로 유동성이어야 한다. 특정 실시양태에서, 이는 제조 및 보관 조건 하에서 안정하고 세균 및 진균과 같은 미생물의 오염 작용에 대해 보호된다. 담체는, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적합한 혼합물을 포함하는, 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적합한 유동성이, 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅제의 사용에 의해, 분산액의 경우에 요구되는 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물 작용의 방지는, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등 다양한 항생제 및 항진균제에 의해 달성될 수 있다. 다수의 경우에, 조성물 내에, 예를 들어 당류, 만니톨과 같은 다가알코올, 소르비톨, 염화나트륨을 포함하는 것이

바람직할 것이다. 경구 조성물의 연장된 흡수는 조성물 내 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어 암모늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 포함함으로써 일어날 수 있다.

[0131] 멸균 용액은 요구되는 바와 같이, 상기에 열거된 성분들의 하나 또는 이의 조합과 활성 화합물을 적합한 용매 중에 요구되는 양으로 혼입하고, 이어서 멸균 여과함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 염기성 분산 매질 및 상기에 열거된 것들로부터 요구되는 다른 성분들을 함유하는 멸균 비히클 내로 활성 화합물을 혼입함으로써 제조된다. 멸균 주사가능 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에, 제조 방법은 이의 미리 멸균 여과된 용액으로부터 활성 화합물의 분말 더하기 임의의 부가적인 바람직한 성분의 분말을 양산하는 진공 건조 및 동결-건조이다.

[0132] 일 실시양태에서, 활성 화합물은 몸체로부터의 신속한 제거로부터 화합물을 보호할 담체와 함께, 예컨대 임플란트 및 미세캡슐화된 전달 시스템을 비롯한 제어 방출 제형으로 제조된다. 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리언하이드라이드, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르, 및 폴락타산과 같은 생분해성, 생체적합성 폴리머가 사용될 수 있다. 이러한 제형의 제조 방법은 당해 분야의 숙련자에게 자명할 것이다. 재료들 또한 상업적으로 입수할 수 있다. 리포솜 현탁액 (바이러스 항원에 대한 단일클론 항체를 갖는 감염된 세포에 표적화된 리포솜 포함)이 또한 약제학적으로 허용가능한 담체로 사용될 수 있다. 이들은 당해 분야에 공지된 방법, 예를 들어 미국특허 제4,522,811호에 기술된 바와 같은 방법에 따라서 제조될 수 있다.

[0133] 투여의 용이성 및 투약의 균일성을 위해 경구 또는 비경구 조성물을 투약 단위 형태로 제제화하는 것이 특히 유리하다. 본원에 사용된 바와 같이, 투약 단위 형태는 치료되는 개체를 위한 단일 투약에 적합한 물리적으로 독립된 단위를 지칭하고; 각 단위는 요구되는 약제학적 담체와 관련하여 바람직한 치료적 효과를 나타내도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 화합물을 함유한다. 본 발명의 투약 단위 형태에 대한 설명서는 활성 화합물 및 달성되는 특정의 치료적 효과의 고유의 특성, 및 개인의 치료를 위한 활성 화합물과 같은 배합 분야에 내재적인 제한들에 의해 지시되고 직접적으로 좌우된다.

[0134] 약제학적 조성물은 용기, 팩, 또는 분배기, 예컨대 사전충전 주사기와 같은 주사기 내에 투여를 위한 사용설명서와 함께 포함될 수 있다.

[0135] 본 발명의 약제학적 조성물은 임의의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 또는 이러한 에스테르의 염, 또는 인간을 비롯한 동물에의 투여 시, 생물학적으로 활성 대사물 또는 이의 잔사를 (직접적으로 또는 간접적으로) 제공할 수 있는, 임의의 다른 화합물을 포함한다. 따라서, 예를 들어, 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 전구약물 및 약제학적으로 허용가능한 염, 이러한 전구약물의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 기타 생체-등가물에 관한 것이다.

[0136] 용어 "전구약물"은 몸체 또는 이의 세포 내에서 효소 또는 다른 화학물질 및/또는 조건의 작용에 의해 활성 형태 (즉, 약물)로 전환되는 불활성 형태로 제조되는 치료제를 나타낸다.

[0137] 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 본 발명의 화합물의 생리학적 및 약제학적으로 허용가능한 염: 즉, 모체 화합물의 바람직한 생물학적 활성을 보유하고 그에 바람직하지 않은 독성학적 효과를 부과하지 않는 염을 지칭한다. 다양한 약제학적으로 허용가능한 염이 당해 분야에 공지되어 있고, 예컨대 문헌 ["Remington's Pharmaceutical Sciences", 17th edition, Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mark Publishing Company, Easton, PA, USA, 1985 (and more recent editions thereof), in the "Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology", 3rd edition, James Swarbrick (Ed.), Informa Healthcare USA (Inc.), NY, USA, 2007, and in J. Pharm. Sci. 66: 2 (1977). Also, for a review on suitable salts, see Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002)]에 기술되어 있다.

[0138] 약제학적으로 허용가능한 염기 부가염은 금속 또는 아민, 예컨대 알칼리 및 알칼리토 금속 또는 유기 아민을 이용해 형성된다. 양이온으로 사용되는 금속은 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 등을 포함한다. 아민은 N-N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 디시클로헥실아민, 에틸렌디아민, N-메틸글루카민, 및 프로카인을 포함한다 [예를 들어, 문헌 (Berge et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharma Sci., 1977, 66, 119) 참조]. 상기 산 화합물의 염기 부가염은 통상의 방식으로 염을 생산하기에 충분한 양의 바람직한 염기와 유리 산 형태를 접촉시킴으로써 제조된다. 유리 산 형태는 통상의 방식으로 산과 염 형태를 접촉시키고 유기산을 분리함으로써 재생될 수 있다. 유리 산 형태는 극성 용매 중의 용해도와 같은 특정한 물리적 특성이 다소 이들 각각의 염과 다르지만, 그 이외에 염은 본 발명의 목적을 위해 이들 각각의 유리 산과 등가이다.

[0139] 본 발명의 폴리뉴클레오타이드 카세트 또는 유전자 전달 벡터, 예컨대 재조합 바이러스 (비리온)는 포유동물

환자, 특히 영장류, 더욱 구체적으로 인간에의 투여를 위한 약제학적 조성물 내로 도입될 수 있다. 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트 또는 유전자 전달 벡터, 예컨대 비리온은 바람직하게는 3 내지 8 범위의 pH, 더욱 바람직하게는 6 내지 8 범위의 pH에서 비독성, 불활성, 약제학적으로 허용가능한 수성 담체 내에 제제화될 수 있다. 이러한 멸균 조성물은 재구성 시 허용가능한 pH를 갖는 수성 완충제에 용해된 치료적 분자를 인코딩하는 핵산을 함유하는 벡터 또는 비리온을 포함할 것이다.

[0140] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 담체 및/또는 부형제, 예를 들어 식염수, 인산염 완충 식염수, 인산염 및 아미노산, 폴리머, 폴리올, 당류, 완충제, 보존제 및 기타 단백질과의 혼합물로서 치료학적 유효량의 벡터 또는 비리온을 포함한다. 예시적인 아미노산, 폴리머 및 당류 등은 옥틸펜옥시 폴리에톡시 에탄올 화합물, 폴리에틸렌 글리콜 모노스테아레이트 화합물, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 수크로스, 프럭토스, 말토스, 글루코스, 만니톨, 텍스트란, 소르비톨, 이노시톨, 갈락티톨, 자일리톨, 락토스, 트레할로스, 소 또는 인간 혈청 알부민, 시트레이트, 아세테이트, 링거액 및 헹크액, 시스테인, 아르기닌, 카르니틴, 알라닌, 글리신, 리신, 발린, 류신, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 및 글리콜이다. 바람직하게는, 이 제형은 4°C에서 적어도 6개월간 안정하다.

[0141] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 완충제, 예컨대 인산염 완충 식염수 (PBS) 또는 나트륨 포스페이트/나트륨 셀레이트, 트리스 완충제, 글리신 완충제, 멸균수 및 문헌 [Good et al. (1966) Biochemistry 5: 467]에 기술된 것들과 같이 숙련자에게 공지된 기타 완충제를 포함한다. 종약 억제 유전자를 포함하는 약제학적 조성물이 아데노바이러스 벡터 전달 시스템 내 포함되는 완충제의 pH는 6.5 내지 7.75, 바람직하게는 7 내지 7.5, 가장 바람직하게는 7.2 내지 7.4의 범위 내일 수 있다.

[0142] 방법

[0143] 상기에 언급된 바와 같이, 본원에서 종합적으로 "본 발명의 조성물"로 언급되는, 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트 및 유전자 전달 벡터는 동물의 원추세포에서 전이유전자를 발현하는데 있어 용도를 확인한다. 예를 들어, 본 발명의 조성물은, 예컨대 유전자가 원추세포 생존력 및/또는 기능에 미치는 효과를 결정하기 위한 연구에 사용될 수 있다. 또 다른 예시로서, 본 발명의 조성물은, 예컨대 원추세포 장애를 치료하기 위한 약제에 사용될 수 있다. 따라서, 발명의 일부 측면에서, 원추세포에서 유전자의 발현을 위한 방법이 제공되고, 이 방법은 원추세포를 본 발명의 조성물과 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 접촉은 시험관 내에서 일어난다. 일부 실시양태에서, 접촉은 생체 내에서 일어나는데, 즉, 본 발명의 조성물은 개체에 투여된다.

[0144] 원추세포가 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트 또는 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트를 포함하는 유전자 전달 벡터와 시험관 내에서 접촉되는 경우, 세포는 임의의 포유동물 종, 예컨대 설치류 (예컨대, 마우스, 래트, 모래쥐, 다람쥐), 토끼, 고양이, 개, 염소, 양, 돼지, 말, 소, 영장류, 인간 유래일 수 있다. 세포는 확립된 세포주, 예컨대 WERI 세포, 661W 세포 유래일 수 있고, 또는 이들은 일차 세포일 수 있는데, "일차 세포", "일차 세포주", 및 "일차 배양"은 개체로부터 유래되었고 제한된 회수의 계대 배양, 즉 분할 (splittings) 동안 시험관 내에서 성장이 허용되었던 세포 또는 세포 배양물을 지칭하기 위해 본원에서 호환적으로 사용된다. 예를 들어, 일차 배양은, 고비 단계를 통과하기에 충분한 회차는 아니지만, 0회, 1회, 2회, 4회, 5회, 10회, 또는 15회 계대되었을 수 있는 배양이다. 전형적으로, 본 발명의 일차 세포주는 시험관 내에서 10회 미만의 계대 동안 유지된다.

[0145] 만약 세포가 일차 세포라면, 이들은 예컨대 전체 외식체 (whole explants), 생검 등의 임의의 통상의 방법에 의해 포유동물로부터 채취할 수 있다. 적합한 용액이 채취된 세포의 분산 또는 현탁을 위해 사용될 수 있다. 이러한 용액은 일반적으로 5-25 mM의 낮은 농도에서 허용가능한 완충제와 함께, 송아지 태아 혈청 또는 다른 자연 발생적인 인자가 용이하게 보충된, 통상의 식염수, PBS, 헹크 평형화된 염 용액 등과 같은, 일반적으로 평형화된 염 용액일 것이다. 통상의 완충제에는 HEPES, 포스페이트 완충제, 락테이트 완충제 등이 포함된다. 세포는 즉시 사용될 수 있거나, 또는 장기간 동안 보관되고 냉동될 수 있고, 해동되고 재사용될 수 있다. 이러한 경우에, 세포는 보통 10% DMSO, 50% 혈청, 40% 완충된 배지, 또는 이러한 냉동 온도에서 세포를 보존하기 위해 당해 분야에서 일반적으로 사용되는 것과 같은 다른 용액 중에서 냉동되고, 냉동된 배양 세포를 해동하기 위해 당해 분야에 일반적으로 공지된 방식으로 해동될 것이다.

[0146] 전이유전자의 발현을 촉진하기 위하여, 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트 또는 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트를 포함하는 유전자 전달 벡터는 약 30분 내지 24시간 또는 그 이상, 예컨대, 1시간, 1.5시간, 2시간, 2.5시간, 3시간, 3.5시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 12시간, 16시간, 18시간, 20시간, 24시간 등 동안 세포와 접촉할 것이다. 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트 또는 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트를 포

합하는 유전자 전달 벡터는 1회 이상의 회차, 예컨대 1회, 2회, 3회, 또는 3회 초과 회차로 본 발명의 세포에 제공될 수 있고, 세포는 각각의 접촉 사건 후에 약간의 시간 동안, 예컨대 16-24시간 동안 체제(들)과 인큐베이션되게 하였고, 그 시간 후에 배지를 신선한 배지로 교체하고 세포를 더욱 배양하였다. 세포의 접촉은 임의의 배양 배지에서 세포의 생존을 촉진하는 임의의 배양 조건 하에서 일어날 수 있다. 예를 들어, 세포는 송아지 태아 혈청 또는 열 불활성화 염소 혈청 (약 5-10%), L-글루타민, 티올, 특히 2-머캅토에탄올, 및 항생제, 예컨대 페니실린 및 스트렙토마이신이 보충된 이스코브 (Iscove's) 변형 DMEM 또는 RPMI 1640과 같은, 편리한 임의의 적합한 영양 배지 중에 현탁될 수 있다. 배양은 세포가 그에 반응성인 성장 인자를 함유할 수 있다. 본원에 정의된 바와 같이, 성장 인자는 막횡단 수용체에 대한 특이적 효과를 통해서, 배양액에서 또는 원래 조직에서, 세포의 생존, 성장 및/또는 분화를 촉진할 수 있는 분자이다. 성장 인자는 폴리펩티드 및 비-폴리펩티드 인자를 포함한다.

[0147] 전형적으로, 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트 또는 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트를 포함하는 유전자 전달 벡터의 유효량이 세포에서 전이유전자의 발현을 생산하기 위해 제공된다. 본원의 다른 곳에서 논의된 바와 같이, 유효량은, 예컨대 전이유전자의 유전자 산물의 존재 또는 수준의 검출, 원주세포의 생존력 또는 기능에 대한 효과의 검출 등에 의해 실질적으로 용이하게 결정될 수 있다. 전형적으로, 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트 또는 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트를 포함하는 유전자 전달 벡터의 유효량은 당해 분야에 공지된 폴리뉴클레오티드 카세트, 예컨대 pR2.1 (서열번호 50의 뉴클레오티드 1-2274), pR1.7, pR1.5, pR1.1, 또는 IRBP/GNAT2 카세트의 동일한 양에 비해 원주세포에서 더 많은 전이유전자의 발현을 촉진할 것이다. 전형적으로, 발현은 레퍼런스, 또는 대조군, 당해 분야에 공지된 것과 같은 폴리뉴클레오티드 카세트로부터의 발현에 비해, 2배 이상, 예를 들어 3배, 4배, 또는 5배 이상, 일부 경우에는, 10배, 20배 또는 50배 이상, 예컨대 100배 증강될 것이다.

[0148] 일부 실시양태에서, 전이유전자가 선택성 마커인 경우에서와 같이, 세포의 집단은 잔여 집단으로부터 변형된 세포를 분리함으로써 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트를 포함하는 세포들에 대해 농화될 수 있다. 분리는 사용된 선택성 마커에 적합한 임의의 통상의 분리 기술에 의해서일 수 있다. 예를 들어, 전이유전자가 형광성 마커라면, 세포는 형광 활성화 세포 분류에 의해서 분리될 수 있는 반면, 전이유전자가 세포 표면 마커라면, 세포는 친화성 분리 기술, 예컨대 자기 분리, 친화성 크로마토그래피, 고체 매트릭스에 부착된 친화성 제제를 이용한 "패닝 (panning)", 또는 기타 통상의 기술에 의해 이중 집단으로부터 분리될 수 있다. 정확한 분리를 제공하는 기술에 형광 활성화 세포 분류기가 포함되는데, 이는 다양한 색깔 채널, 저 각도 및 둔감한 (obtuse) 빛 산란 검출 채널, 임피던스 채널 등과 같이, 다양한 정도의 정교함을 가질 수 있다. 세포는 사균과 연관된 염료 (예컨대, 프로피디움 요오드화물)를 사용하여 사균에 대해 선택될 수 있다. 세포의 생존력에 과도하게 해롭지 않은 임의의 기술이 이용될 수 있다. 본 발명의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 세포에 대해 고도로 농화된 세포 조성물이 이러한 방식으로 달성된다. "고도로 농화된"은, 유전적으로 변형된 세포가 세포 조성물의 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 예를 들어, 약 95% 이상, 또는 세포 조성물의 98% 이상일 것임을 의미한다. 달리 말하면, 조성물은 유전적으로 변형된 세포의 실질적으로 순수한 조성물일 수 있다.

[0149] 원주세포가 생체 내에서 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트 또는 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트를 포함하는 유전자 전달 벡터와 접촉하게 되는 경우, 개체는 임의의 포유동물, 예컨대 설치류 (예컨대, 마우스, 래트, 모래쥐), 토끼, 고양이, 개, 염소, 양, 돼지, 말, 소, 또는 영양류일 수 있다. 특정 실시양태에서, 개체는 혐비원소목 (Parvorder Catarrhini)의 영양류이다. 당해 분야에 공지된 바와 같이, 혐비원류는 고등 영양류의 2개 하류문의 하나이고 (다른 하나는 광비류임 (New World monkeys)), 구세계 원숭이 (Old World monkeys) 및 유인원류를 포함하며, 이는 다시 소형 유인원류 또는 긴팔원숭이류 및 대형 유인원류로 더욱 분류되고, 이는 오랑우탄, 고릴라, 침팬지, 보노보 (bonobos), 및 인간으로 이루어진다. 추가의 바람직한 실시양태에서, 영양류는 인간이다.

[0150] 본 발명의 조성물은 임의의 적합한 방법에 의해 개체의 망막에 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 조성물은 유리체 내 주입 또는 망막하 주입을 통해 안구 내로 투여될 수 있다. 유리체 내 주입을 통해서 또는 망막하 주입을 통해서 벡터를 전달하는 일반적인 방법은 하기의 간단한 개요에 의해 설명될 것이다. 이들 예시는 단지 방법의 특정한 특성을 설명하는 것을 의미할 뿐이고, 어떠한 방식으로든 제한하는 것이 아니다.

[0151] 망막하 투여의 경우, 벡터는 수술 현미경을 이용하면서 직접적인 관찰 하에서 망막하로 주입되는 현탁액의 형태로 전달될 수 있다. 전형적으로, 본 발명의 조성물의 1 내지 200 μL , 예컨대 50 μL , 100 μL , 150 μL , 또는 200 μL 이지만, 200 μL 를 초과하지 않는 부피가 이러한 방법에 의해 투여될 것이다. 이 과정은 망막하 공간 내로 1회 이상의 작은 망막절개 (retinotomies)를 통한 미세 캐놀라를 사용하여 벡터 현탁액의 주입에 이은 유

리체 절제술 (vitrectomy)을 포함할 수 있다. 간략히, 수술 내내 (예컨대, 식염수의) 주입에 의한 정상적인 안구 부피를 유지하기 위해 주입 캐놀라가 그 자리에서 봉합될 수 있다. 유리체 절제술은 적합한 내경 크기 (예를 들어, 20 내지 27 게이지)의 캐놀라를 사용하여 수행되고, 이때 제거되는 유리체 겔의 부피는 주입 캐놀라로부터 식염수 또는 다른 등장액의 주입으로 대체된다. (1) 그의 피질 (후유리체막)의 제거가 캐놀라에 의한 망막의 침투를 용이하게 하고; (2) 이의 제거 및 유체 (예컨대, 식염수)로의 대체가 백터의 안구 내 주입을 수용하기 위한 공간을 생성하며; (3) 그의 제어된 제거가 망막 파열 및 계획되지 않은 망막 분리의 가능성을 감소시키기 때문에, 유리체 절제술이 유리하게 실시된다.

[0152] 유리체 내 투여의 경우, 백터는 현탁액의 형태로 전달될 수 있다. 처음에, 국소 소독액에 이어서 국소 마취제를 눈의 표면에 적용한다. 기구를 사용하거나 사용하지 않고, 눈을 뜬 상태로 유지하고, 직접 관찰 하에서 짧고, 좁은, 예를 들어 30 게이지 바늘을 이용해 백터를 개체 눈의 유리체강 내로 공막을 통해 주입한다. 전형적으로, 본 발명의 조성물의 1 내지 100 μ L, 예컨대 25 μ L, 50 μ L, 또는 100 μ L, 및 보통 100 μ L 미만의 부피를 유리체의 제거 없이 유리체 내 주입에 의해 눈에 전달할 수 있다. 대안적으로, 유리체 절제술이 수행될 수 있고, 전체 부피의 유리체 겔이 본 발명의 조성물의 주입으로 대체된다. 이러한 경우에, 최대 약 4 mL의 본 발명의 조성물이, 예컨대 인간의 눈에 전달될 수 있다. 유리체 내 투여는 일반적으로 잘 용인된다. 절차가 종료되면, 종종 주입 부위에 경미한 발적이 일어난다. 때로는 함부로 다룰 수 없는 경우도 있지만, 대부분의 환자는 아무런 통증도 보고하지 않는다. 이 과정 후에 아무런 안대 또는 눈 보호구도 요구되지 않으며, 활동이 제한되지 않는다. 종종, 항생제 안약이 감염 예방을 돕기 위하여 수일간 처방된다.

[0153] 본 발명의 방법 및 조성물은, 적어도 부분적으로, 원추 광수용체 세포의 유전자 요법에 의해 해소될 수 있는 임의의 상태의 치료에 용도를 갖는다. 따라서, 본 발명의 방법 및 조성물은 원추세포 요법을 필요로 하는 개인의 치료에 있어 용도를 갖는다. 원추세포 요법을 필요로 하는 사람은, 원추세포 장애가 발병하였거나 발병할 위험에 있는 개인을 의미한다. "원추세포 장애"는, 망막 원추세포에 영향을 주는 임의의 장애를 의미하고, 이로 제한되는 것은 아니지만, 원추세포 내부의 결함, 즉 원추-내인성 결함과 연관된 눈의 시각 장애를 포함하는, 예컨대 스타가르트 황반 이영양증, 원추 이영양증, 원추-간상 이영양증, 척수소뇌성 실조증 유형 7, 및 바르데-비들 증후군-1과 같은 황반 이영양증; 뿐만 아니라 전색맹, 불완전 전색맹, 청색 원추 단색형색각, 및 적색각이상, 녹색각이상, 및 청색각이상 결함을 포함하는 색각 장애; 뿐만 아니라 (영장류에서) 원추세포를 표적함으로써 치료될 수 있는 중심 황반의 시각 장애, 예컨대 연령-관련 황반변성, 황반 모세혈관확장증, 막망 색소변성증, 당뇨병성 망막증, 망막 정맥 폐색, 녹내장, 술스비 안저 이상증, 성인 난환형 황반 이영양증, 베스트병, 간상-원추 이영양증, 레베르 선천성 흑암시, 및 X-연관 망막분리를 포함한다.

[0154] *스타가르트 황반 이영양증*. 스타가르트병 및 노란점 안저 (fundus flavimaculatus)로도 알려진, 스타가르트 황반 이영양증은 법적 실명에 이를 때까지 진행성 시력 상실을 야기하는 청소년 황반 변성의 유전적 형태이다. 증상의 개시는 일반적으로 6세 내지 30세의 나이에 나타난다 (평균 약 16-18세). ABCA4, CNGB3, ELOVL4, PROM1을 포함하는 몇몇 유전자 내 돌연변이가 이 장애와 연관이 있다. 증상은 전형적으로 스무살까지 발생하고, 파형 시야 (wavy vision), 맹점, 흐릿함, 손상된 색각, 및 회미한 조명에 적응하는데 어려움이 포함된다. 스타가르트병의 주요 증상은 20/50 내지 20/200의 범위인 시력의 상실이다. 또한, 스타가르트병 환자들은 섬광에 민감하고; 잔뜩 흐린 날이 약간의 안도를 제공한다. 황반이 손상될 때, 시력이 가장 눈에 띄게 손상되고, 이는 안저 검사에 의해 관찰될 수 있다.

[0155] *원추 이영양증*. 원추 이영양증 (COD)은 원추세포의 손실을 특징으로 하는 유전적인 안구 장애이다. 원추 이영양증의 가장 일반적인 증상은 시력 상실 (십대 후반에서 60대 범위의 개시 연령), 강한 빛에 대한 민감성, 및 불량한 색각이다. 일반적으로 시력은 점진적으로 악화되지만, 20/200으로 급격히 악화될 수 있고; 그 후에, 더 심각한 경우에는, "카운팅 핑거 (counting fingers)" 시력으로 저하된다. 색깔 검사표 (HRR 시리즈)를 이용한 색각 검사는 적-녹 및 청-황 표에서 다수의 오류를 나타낸다. 원추체 기능의 주관적 및 객관적 비경상이 검안경적 (ophthalmoscopic) 변화가 나타날 수 있기 전에 발견되기 때문에, 이영양증이 일차인 것으로 여겨진다. 그러나, 망막 색소 상피 (RPE)가 신속히 관여하게 되고, 이는 황반을 주로 포함하는 망막 이영양증을 초래한다. 검안경을 통한 안저 검사는 원추 이영양증에서 초기에는 본질적으로 정상이고, 명백한 황반 변화는 보통 시력 상실 후에 잘 일어난다. 검안경적 검사 도중에 나타난 황반 병소의 가장 일반적인 유형은 불스 아이 (bull's-eye) 외관을 가지며 중심의 더 어두운 영역을 둘러싼 위축성 색소 상피의 도넛-유사 지역으로 이루어진다. 원추 이영양증의 또 다른, 덜 빈번한 형태에서는, 황반 영역에서 얼룩덜룩한 색소 응괴를 갖는 후극부의 상당한 미만성 위축이 존재한다. 드물게, 맥락막모세혈관층 (choriocapillaris) 및 더 큰 맥락막 혈관의 위축이 초기 단계의 환자에서 보여진다. 플루오레세인 혈관촬영 (FA)은 검안경에 의해 보여지기에는 너무 미세한 망막 내

초기 변화를 검출할 수 있기 때문에 원추 이영양증을 가질 것으로 의심되는 사람의 정밀검사에서 유용한 보조술이다. 안저 변화의 광범위한 스펙트럼 및 초기 단계에서 진단하는데 있어서의 곤란성으로 인해, 망막전위도검사(ERG)는 진단을 내리기에 최선의 검사이다. ERG 상에서 비정상적 원추체 기능은 검사가 조명이 밝은(well-lit) 방(명소 ERG)에서 수행될 때 감소된 단일-섬광 및 깜박임 반응에 의해 나타난다. GUCA1A, PDE6C, PDE6H, 및 RPGR를 비롯한 여러 유전자에서의 돌연변이가 이 장애와 연관이 있다.

[0156] 원추-간상 이영양증. 원추-간상 이영양증(CRD, 또는 CORD)은 색소성 망막병증의 그룹에 속하는 유전적 망막 이영양증이다. CRD는 황반 영역에 주로 국소화된, 안저 검사에서 식별가능한 망막 색소 침착 및 원추세포 및 간상세포 둘 모두의 손실을 특징으로 한다. 간상 광수용체의 일차적 손실 및 이후에 후속된 원추 광수용체에서의 이차 손실로부터 비롯되는 간상-원추 이영양증(RCD)과는 달리, CRD는 사건의 반대 순서를 나타낸다: 일차 원추 관련, 또는, 종종, 원추체 및 간상체 둘 모두의 동시 손실에 의한. 증상은 감소된 시력, 색각 결함, 광선 공포증(photoaversion) 및 중심 시야에서 감소된 감수성을 포함하고, 이후에 주변 시력 및 야맹증의 점진적인 손실을 수반한다. ADAM9, PCDH21, CRX, GUCY2D, PITPNM3, PROM1, PRPH2, RAX2, RIMS1, RPGR, 및 RPGRIP1을 포함하는 여러 유전자에서의 돌연변이가 이 장애와 연관이 있다.

[0157] 척수소뇌성 실조증 유형 7. 척수소뇌성 실조증은 걸음걸이의 더딘 진행성의 불균형을 특징으로 하는 진행성, 퇴행성, 유전적 질환이고, 손, 말하기 및 눈 운동의 부조화와 연관된다. 다양한 유형의 SCA가 존재하는데, 척수소뇌성 실조증 유형 7(SCA-7)은 시각적인 문제가 부조화와 더불어 일어날 수 있다는 점에서 대부분의 다른 SCAs와 다르다. SCA-7은 ATXN7/SCA7 유전자에서 상염색체 우성 돌연변이와 연관이 있다. 질환이 40세 이전에 분명히 나타나는 경우, 부조화보다는 시각적인 문제가 전형적으로 질환의 최초 징후이다. 초기 증상은 색깔을 구별하는데 있어서의 곤란성과 감소된 중심 시력을 포함한다. 또한, 운동실조의 증상(불균형, 느린 눈 운동, 및 감각 및 반사예의 경미한 변화)이 검출가능할 수 있다. 운동 제어의 상실, 불명확한 말하기, 및 삼키는데 있어서의 곤란성이 이 질환이 진행함에 따라 두드러진다.

[0158] 바르데-비들 증후군-1. 바르데-비들 증후군-1(BBS-1)은 패밀리 내 및 패밀리간 모두에서 가변적인 발현도 및 광범위한 임상적 가변성을 갖는 다면발현성(pleiotropic) 장애이다. 주된 임상적 특징은 야맹증이 선행된 소아기-발병 시력 상실; 측후성 다지증; 성인기 내내 문제가 되는 유아기 동안의 몸통 비만증; 모든 개인이 아닌 일부에서 특이적 학습 장애; 남성 성적불성숙(hypogonadism) 및 복합 여성 생식기 기형; 및 이환율 및 사망률의 주된 원인인, 신장 기능장애를 갖는, 간상-원추 이영양증이다. 시력 상실은 바르데-비들 증후군의 주된 특징들 중 하나이다. 야간 시력의 문제가 유년기 중반에서 명백해지고, 이어서 주변 시력에서 발생하는 맹점이 수반된다. 시간의 경과에 따라서, 이들 맹점은 확대되고 병합되어 터널성 시야(tunnel vision)를 만든다. 바르데-비들 증후군을 갖는 대부분의 사람들은 또한 흐려진 중심 시야(불량한 시력)가 발병하고 청소년기 또는 초기 성인기에 법적으로 실명이 된다. 바르데-비들 증후군은 섬모 기능에 결정적인 역할을 하는 것으로 알려지거나 의심되는 14개 상이한 유전자들(종종 BBS 유전자로 불림)에서의 돌연변이에서 비롯될 수 있으며, BBS1 및 BBS10에서의 돌연변이가 가장 일반적이다.

[0159] 전색맹. 전색맹, 또는 간상 단색형색각(Rod monochromatism)은 개체가 색깔 인식의 완전한 결여를 경험하고, 그로써 개체가 흑색, 백색, 및 회색의 음영만을 보는 장애이다. 다른 증상에는 감소된 시력, 광선공포증, 안구 진탕, 작은 중심 암점, 및 중심의 주시가 포함된다. 이 장애는 이들의 광회피 활성 및/또는 이들의 안구진탕에 의해 대략 6개월 정도의 어린이에서 빈번하게 나타난다. 시력 및 눈 운동의 안정성은 일반적으로 생애의 처음 6-7년 동안에 향상된다(그러나 여전히 20/200의 상태임). CNGB3, CNGA3, GNAT2, PDE6C, 및 PDE6H에서의 돌연변이가 이 장애와 연관이 있었다.

[0160] 불완전 전색맹. 불완전 전색맹은 전색맹과 유사하지만 더 낮은 침투도를 갖는다. 불완전 전색맹에서, 증상은 감소된 형태에서를 제외하고 완전 전색맹의 증상과 유사하다. 불완전 전색맹을 갖는 개인은 안구진탕 또는 광선공포증 존재 또는 부재의 감소된 시력을 갖는다. 나아가, 이들 개인은 원추세포 기능의 단지 부분적인 손상을 나타내지만 여전히 간상세포 기능을 보유하고 있다.

[0161] 청색 원추 단색형색각. 청색 원추(S 원추체) 단색형색각(BCM)은 대략 100,000명 개인 중 1명이 걸리는, 드문 X-연관 선천적 정지상 원추 기능장애 증상이다. BCM에 걸린 남성은 L 및 M-옵신 유전자에 대한 유전적 유전자 좌에서의 돌연변이로 인해, 망막에서 기능적 장파장 감수성(L) 또는 중파장 감수성(M) 원추체를 갖지 않는다. 색깔 식별은 출생시부터 심각하게 손상되고, 시력은 잔존하는 보존된 S 원추 및 간상 광수용체로부터 유도된다. BCM은 전형적으로 감소된 시력(6/24 내지 6/60), 진자 안구진탕, 광선공포증을 나타내고, 환자는 종종 근시를 갖는다. 간상체-특이적 및 최대 망막전도(ERG)는 보통 아무런 명백한 이상도 나타내지 않는 반면, 30 Hz 원추

ERG는 검출될 수 없었다. 단일 섬광 명순응 ERG가, 미미하고 후기이지만, 종종 관독가능하고, S 원추 ERG는 잘 보존된다.

[0162] **색각 결함.** 색각 결함 (CVD), 또는 색맹은 조명 조건하에서 색깔을 보거나, 색깔 차이를 인지하는데 있어 무능력 또는 감소된 능력이다. 색맹을 앓고 있는 개인은 다수의 색각 검사, 예컨대, 색깔 ERG (cERG), 가성동색표 (pseudoisochromatic plates) [이시하라표 (Ishihara plates), 하디-랜드-리터 다색표 (Hardy-Rand-Ritter polychromatic plates)], FM 100 색상 검사 (Farnsworth-Munsell 100 hue test), 판즈워쓰 패널 (Farnsworth's panel) D-15, 씨티 유니버시티 검사 (City University test), 콜너의 규칙 (Kollner's rule) 등의 어느 하나를 사용한 것과 같이 동정될 수 있다. 색각 결함의 예시에는 적색각이상 결함, 녹색각이상 결함, 및 청색각이상 결함이 포함된다. 적색각이상 결함은 적색맹 (적색 광에 무감각) 및 적색약 (적색 광에 감소된 감수성)을 포함하고, L-옵신 유전자 (OPN1LW)에서의 돌연변이와 연관된다. 녹색각이상 결함은 녹색맹 (녹색 광에 무감각) 및 녹색약 (녹색 광에 감소된 감수성)을 포함하고, M-옵신 유전자 (OPN1MW)에서의 돌연변이와 연관된다. 청색각이상 결함은 청색맹 (청색 광에 무감각) 및 청색약 (청색 광에 감소된 감수성)을 포함하고, S-옵신 유전자 (OPN1SW)에서의 돌연변이와 연관된다.

[0163] **연령-관련 황반변성.** 연령-관련 황반변성 (AMD)은 50대 이상의 사람들에게 시력 상실을 야기하는 주된 요인중 하나이다. AMD는 주로 독서, 운전, 및 안면 인식과 같은 섬세한 작업에 요구되는 중심 시력에 영향을 미친다. 이 상태에서의 시력 상실은 황반 내 광수용체의 점진적인 악화로부터 비롯된다. 측면 (주변) 시력 및 야간 시력은 일반적으로 영향을 받지 않는다.

[0164] 건식, 또는 "비삼출" 형태, 및 습식, 또는 "삼출" 또는 "신생혈관" 형태로 알려진 2가지 주된 유형의 연령-관련 황반변성이 연구자들에 의해 기술되었고, 이 두가지 형태 모두는 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트의 맥락에서 전이유전자를 전달함으로써 치료될 수 있다.

[0165] 건식 AMD는 망막 색소 상피와 황반의 기저 맥락막 사이에 결정체라 불리는 황색 침착물의 증가를 특징으로 하는데, 이는 안저 촬영에 의해 관찰될 수 있다. 이는 서서히 진행되는 시력의 상실을 초래한다. 이 상태는 시력 상실이 종종 다른 쪽보다 한쪽 눈에서 먼저 일어난다고 하더라도, 전형적으로 양쪽 눈 모두에 영향을 미친다. 다른 변화에는 색소 변화 및 RPE 위축이 포함된다. 예를 들어, 중심 지도모양 위축, 또는 "GA"라고 불리는 특정 경우에, 눈의 중심부에서 망막 색소 상피의 위축 및 광수용체의 후속 상실이 관찰된다. 건식 AMD는 보체 캐스케이드에서 CD59 및 유전자에서의 돌연변이와 연관되어 있다.

[0166] 습식 AMD는 건식 AMD의 진행된 상태로, 건식 AMD 환자의 약 10%에서 야기된다. 병리학적 변화에는 망막 색소 상피 세포 (RPE) 기능장애, RPE 아래 유체 집합, 및 황반 영역 내 맥락막 혈관신생 (CNV)이 포함된다. 심각한 경우에는 유체 누출, RPE 또는 신경 망막 박리 및 파열된 혈관으로부터의 출혈이 일어날 수 있다. 건식 AMD의 증상은 직선이 물결 또는 구부러져 보이거나, 출입구 또는 도로 표지판이 편향적으로 보이거나, 사물이 원래보다 더 작거나 더 멀리 보이는 것과 같은 시력 왜곡; 감소된 중심 시력; 색깔의 감소된 강도 또는 광도; 및 시야에서 윤곽이 뚜렷한 흐릿한 점 또는 맹점을 포함할 수 있다. 갑작스럽게 발병하여 급격히 악화될 수 있다. 진단은 개체의 중심 시력에서의 결함을 검사하기 위한 암슬러 격자 (Amsler grid)의 사용 (황반 변성은 격자 내의 직선이 색 바래고, 부러지고, 또는 왜곡되게 보이게 할 수 있음), 혈관 또는 망막 이상을 관찰하기 위한 플루오레세인 혈관조영술, 및 망막 종창 (swelling) 또는 누수 혈관을 검출하기 위한 광간섭 단층촬영 (광간섭 단층촬영)의 사용을 포함할 수 있다. 다수의 세포성 인자가 CNV의 생성에 관련되어 있는데, 이들 중에는 혈관내피성장인자 (VEGF), 혈소판-유도 성장인자 (PDGF), 색소 상피-유도 인자 (PEDF), 저산소증 유발 인자 (HIF), 안지오펀텐 (Ang), 및 다른 사이토카인, 미토겐-활성화 단백질 키나아제 (MAPK) 및 기타가 있다.

[0167] **황반 모세혈관확장증.** 황반 모세혈관확장증 (MacTel)은 황반의 중심와부근 영역 내 병적으로 확장된 혈관의 형태 (모세혈관확장증)이다. 액체-충진된 낭종의 발생으로 인해 조직이 악화되고 망막 구조는 상처를 입게 되며, 이는 광수용체 세포의 영양을 손상시키고 시력을 영구적으로 파괴한다. MacTel, 유형 1 및 유형 2의 2가지 유형의 MacTel이 있다. 황반 모세혈관확장증 유형 2는 양측성 질환으로, 최근에 40세 이상의 사람들에게서 0.1%의 높은 유병률을 갖는 것으로 나타났다. 생체현미경검사서 감소된 망막 투명도, 결정 침착, 중등의 확장 모세혈관, 둔화된 세정맥, 망막 색소 플라크, 중심와 위축, 및 신생혈관 복합체가 나타날 수 있다. 플루오레세인 혈관촬영은 초기에는 중심와에 주로 일시적인 혈관확장성 모세혈관을, 후기에는 미만성 과다형광을 보여준다. 고-해상 광간섭 단층촬영 (OCT)은 광수용체 내분절-외분절 경계의 파열, 내부 또는 외부 망막의 수준에서 저반사 (hyporeflexive) 강, 및 후기에서 망막의 위축을 나타낼 수 있다. 유형 1 황반 모세혈관확장증의 경우, 이 질환은 거의 항상 한쪽 눈에서 일어나는데, 이는 유형 2와 구별된다. MacTel은 일반적으로 완전 실명을 초래하

지 않는 반면, 보통 10-20년의 기간에 걸쳐서 독서 및 운전 시력에 요구되는, 중심 시력의 상실을 초래한다.

[0168] **막막 색소변성증.** 막막 색소변성증 (RP)은 중심 시력 상실을 초래할 수 있는 점진적인 주변 시력 상실 및 야간 시력 장애 (야맹증)를 특징으로 하는 일군의 유전적 장애이다. RP의 제시되는 징후 및 증상은 다양하지만, 전형적인 것들에는 야맹증 (야간 실명, RP에서 가장 일반적인 초기 증상); 시력 상실 (보통 주변, 그러나 진행된 경우에는, 중심 시력 상실); 및 광시증 (빛의 번쩍임 보기)이 포함된다. RP가 다수의 유전적 질환의 집합이기 때문에, 상당한 다양성이 건강진단 소견에 존재한다. 안구 검사는 안구 앞부분, 막막, 및 안저 평가뿐만 아니라, 시력 및 동공 반응의 평가를 포함한다. 일부 경우에, RP는 일 측면의 증후군, 예컨대 청각 상실과 또한 연관된 증후군 (아서 증후군, 바르텐부르크 증후군, 알포트 증후군, 레프슈병); 컨스-세이어 증후군 (외안근마비, 안검하수, 심장 차단, 및 색소성 망막병증); 무베타지질단백혈증 (지방 흡수장애, 지용성 비타민 결핍, 척수소뇌 변성, 색소성 망막 변성); 뮤코다당질축적증 (예컨대, 혈터 증후군, 쉐이에 증후군, 산필리포 증후군); 바르테-비들 증후군 (다지증, 몸통 비만증, 신장 기능장애, 단신, 및 색소성 망막병증); 및 신경 세로이드 리포푸스신증 (치매, 발작, 및 색소성 망막병증; 영아기 형태는 안스키-비엘슈보스키병으로 알려지고, 청소년기 형태는 보그트-스필라이어-배튼병이고, 성인기 형태는 쿠프스 증후군임)이다. 막막 색소변성증은 RHO, RP2, RPGR, RPGRIP1, PDE6A, PDE6B, MERTK, PRPH2, CNGB1, USH2A, ABCA4, BBS 유전자에서의 돌연변이와 가장 일반적으로 연관된다.

[0169] **당뇨병성 망막증.** 당뇨병성 망막증 (DR)은 당뇨병의 합병증에 의해 야기되는 망막에의 손상으로서, 이는 결국 실명을 초래할 수 있다. 이론에 의해 구속됨이 없이, 고혈당증-유도성 벽내 혈관주위세포 사멸 및 기저막의 비후가 혈관 벽의 부전 (incompetence)을 초래하는 것으로 생각된다. 이들 손상은 혈액-망막 장벽의 형성을 변화시키고 또한 망막 혈관이 더욱 투과성이 되게 만든다.

[0170] 2단계의 당뇨병성 망막증이 존재하는데: 비-증식성 당뇨병성 망막증 (NPDR), 및 증식성 당뇨병성 망막증 (PDR)이 있다. 비증식성 당뇨병성 망막증은 당뇨병성 망막증의 제1 단계이고, 안저 검사 및 공존하는 당뇨병에 의해 진단된다. 감소된 시력의 경우, 눈 후면의 혈관 및 존재할 수 있는 임의의 망막 허혈을 가시화하기 위해 플루오레세인 혈관촬영을 수행할 수 있다. 당뇨병을 앓는 모든 사람은 NPDR이 발병할 위험이 있으며, 따라서 본 발명의 벡터를 이용한 예방적 치료의 후보자일 것이다. 증식성 당뇨병성 망막증은 당뇨병성 망막증의 제2 단계로서, 망막의 혈관신생, 유리체 출혈, 및 시야 흐려짐을 특징으로 한다. 일부 경우에, 섬유혈관 증식은 견인성 (tractional) 망막 박리를 야기한다. 일부 경우에, 혈관은 또한 눈의 전방각 내로 성장할 수 있고 신생혈관 녹내장을 초래할 수 있다. NPDR을 갖는 개인은 PDR이 발병할 증가된 위험이 있으며, 그로써 본 발명의 벡터를 이용한 예방적 치료의 후보자일 것이다.

[0171] **당뇨병성 황반 부종.** 당뇨병성 황반 부종 (DME)은 적어도 20년 동안 당뇨병을 앓고 있는 환자의 거의 30%에 영향을 미치는 당뇨병성 막막증의 진행성, 시력-제한 합병증이고, DR로 인한 대부분의 시력 상실에 대해 원인이 된다. 이는 혈액-망막 장벽을 손상시키는 망막 미세혈관 변화로부터 기인하여, 주변 망막 내로 혈장 구성물의 누출, 및 결과적으로, 망막 부종을 초래한다. 이론에 의해 구속됨이 없이, 고혈당증, 세포 신호전달 경로에서의 지속적인 변경, 및 백혈구-매개 손상을 수반하는 만성적 미세혈관 염증이 만성적 망막 미세혈관 손상을 초래하고, 이것이 VEGF의 안구 내 수준의 증가를 촉발하고, 이는 다시 혈관구조의 투과성을 증가시키는 것으로 생각된다.

[0172] DME가 발병할 위험에 처한 환자는 긴 시간 동안에 당뇨병을 앓고 있고 중증의 고혈압 (높은 혈액 압력), 체액 저류, 저알부민혈증, 또는 고지질혈증의 하나 이상을 경험하는 환자를 포함한다. DME의 통상의 증상은 시야 흐려짐, 비문증, 및 상태가 치료되지 않고 계속 진행되는 경우에는 결국 실명이다. DME는 황반 중심의 2 디스크 직경 내에서 망막 비후와 같은 안저 검사에 의해 진단된다. 사용될 수 있는 다른 방법에는 망막 종창, 낭포 부종, 및 장액 망막 박리를 검출하기 위한 광간섭 단층촬영 (OCT); 국소 대 미만 누출의 영역을 구별하고 위치를 파악하여, 레이저 광응고가 부종을 치료하기 위해 사용되는 경우 레이저 광응고의 배치를 인도하는, 플루오레세인 혈관촬영; 및 망막에서 장기간의 변화를 평가하는데 사용될 수 있는, 색깔 입체 안저 사진술이 포함된다. 특히 본 발명의 약제학적 조성물의 투여 후 황반 부종의 진행을 추적하고 그의 치료를 관찰하기 위하여 시력이 또한 측정될 수 있다.

[0173] **망막 정맥 폐색.** 망막 정맥 폐색 (RVO)은 망막의 혈액을 배출시키는 순환의 일부의 차단이다. 이 차단은 모세혈관에서 백업 (back-up) 압력을 일으킬 수 있고, 이는 출혈, 및 체액과 혈액의 다른 구성물의 누출을 초래할 수 있다.

[0174] **녹내장.** 녹내장은 종종 눈 안에서 증가된 유체 압력 (안구내 압력)(IOP)과 연관이 있는 시신경 손상을 초래하

는, 일군의 안구 (눈) 장애를 기술하는 용어이다. 이 장애는 대략 2개의 주된 카테고리, "개방-각" 및 "폐쇄-각" (또는 "각 폐쇄") 녹내장으로 구분될 수 있다. 개방-각 녹내장은 미국에서 녹내장 사례의 90%를 차지한다. 이는 통증이 없고 급작스럽게 발병하지 않는다. 유일한 징후는 서서히 진행되는 시력 상실, 및 시신경 변화 (안저 검사에서 증가된 함몰-대비-시신경유두 (cup-to-disc ratio) 비율)이다. 폐쇄-각 녹내장은 미국에서 녹내장 사례의 10% 미만을 차지하지만, 다른 나라 (특히 아시아 국가)에서는 녹내장 사례의 절반 정도로 많다. 폐쇄 각을 갖는 환자의 약 10%는 갑작스런 눈 통증, 빛 주변의 후광 보기, 붉은 눈, 매우 높은 안구 내 압력 (>30 mmHg), 메스꺼움 및 구토, 갑작스럽게 감소한 시력, 및 고정된, 중간-확장된 동공을 특징으로 하는 급성 각 폐쇄를 나타낸다. 이는 또한 일부 경우에 타원 동공과 연관이 있다. DLK, NMDA, INOS, CASP-3, Bcl-2, 또는 Bcl-x1에 의해 인코딩된 단백질의 활성을 조절하는 것이 이 상태를 치료할 수 있다.

[0175] **솔스비 안저 이상증.** 솔스비 안저 이상증은 TIMP3 유전자에서의 돌연변이와 연관된 상염색체 우성, 망막 질환이다. 임상적으로, 조기의, 중간-주변, 결정체 및 색각 결손이 발견된다. 일부 환자는 야맹증을 호소한다. 가장 일반적으로, 나타나는 증상은 갑작스런 시력 상실이고, 치료 불가능한 황반하 혈관신생으로 인해, 인생의 30대 내지 40대에서 나타난다. 병리학적으로, 부르크막 (Bruch's membrane)의 수준에서 30 μ m 두께로 재료를 함유하는 융합성 지질의 축적이 존재한다.

[0176] **난황형 (Vitelliform) 황반 이영양증.** 난황형 황반 이영양증은 진행성 시력 상실을 초래할 수 있는 유전적 눈 장애이다. 난황형 황반 이영양증은 황반 아래에 있는 세포에서 지방 황색 색소 (리포푸신)의 증가와 연관이 있다. 시간의 경과에 따라서, 이 물질의 비정상적 축적이 명확한 중심 시력에 결정적인 세포를 손상시킬 수 있다. 그 결과, 이 장애를 갖는 사람들은 종종 이들의 중심 시력을 상실하고, 이들의 시야는 흐릿해지거나 왜곡될 수 있다. 난황형 황반 이영양증은 전형적으로 측면 (주변) 시력 또는 야간 시력에 영향을 미치지 않는다.

[0177] 유사한 특징을 갖는 2가지 유형의 난황형 황반 이영양증이 연구자들에 의해 기술되었다. 조기-발병 형태 (베스트병)는 보통 유년기에 나타나고; 증상의 개시 및 시력 상실의 중증도는 크게 다르다. 이는 VMD2/BEST1 유전자의 돌연변이와 연관이 있다. 성인-발병 형태 (성인 난황형 황반 이영양증)는 이후에, 보통 중기-성인기에서 시작하고, 시간의 경과에 따라서 서서히 악화되는 시력 상실을 초래하는 경향이 있다. 이는 PRPH2 유전자에서의 돌연변이와 연관이 있다. 2가지 형태의 난황형 황반 이영양증 각각은 눈 검사 동안에 검출될 수 있는 황반에서의 특징적 변화를 갖는다.

[0178] **간상-원추 이영양증.** 간상-원추 이영양증은, 야맹증 및 주변 시야 확대의 상실을 초래하는, 간상 기능장애가 지배적인 문제이거나 적어도 원추 기능장애만큼 심각하게 발생하는, 일군의 진행성 질환이다. 물결 모양으로 경계를 이룬 (scallop-bordered) 부분 (lacunar) 위축이 망막의 망막중심부에서 보여질 수 있다. 모든 사례에서 중심 망막 세절화 (thinning)이 나타나기는 하지만 황반은 임상적 검사에 의해 단지 약간 관련된다. 색각이상 (Dyschromatopsia)은 초기에는 중등 정도이고 일반적으로 점점 심각해진다. 더 어린 개인에서 전형적인 고리암점이 존재하더라도 시야는 중등에서 중증으로 수축된다. 주변 망막은 '백점 (white dots)'을 함유하고 종종 망막염 반점 알베센스 (retinitis punctate albescens)에서 보여지는 망막 변화와 비슷하다. 막망 색소변성증은 이 정의 하에 포함되는 질환의 주요 그룹이고, 전체적으로, 대략 3,500명당 한 명씩 영향을 미치는 것으로 추정된다. 사용된 분류 기준에 따라서, 모든 막망 색소변성증 환자의 약 60-80%는 망막 질환의 뚜렷한 (clear cut) 간상-원추 이영양증 양상을 가지며, 다른 증후군 형태를 고려하면, 모든 막망 색소변성증의 약 50-60%가 간상-원추 이영양증 비증후군 카테고리에 속한다.

[0179] **레베르 선천성 흑암시.** 레베르 선천성 흑암시 (LCA)는 전형적으로 생애 첫 해에 분명해지는 망막의 심각한 이영양증이다. 시각적 기능은 일반적으로 불량하고 종종 안구진탕, 부진하거나 거의-부재인 동공 반응, 광선공포증, 고도 원시, 및 고도망막을 동반한다. 시력은 20/400에 불과하다. 특징적 소견은 눈 찌르기, 누르기, 및 비비기를 포함하는 프란세티의 눈-디지털 신호 (Franceschetti's oculo-digital sign)이다. 안저의 출현은 지극히 가변적이다. 망막이 초기에는 정상적으로 보일 수 있지만, 막망 색소변성증을 연상케 하는 색소성 망막병증이 유년기 후반에 종종 관찰된다. 망막전도 (ERG)는 특징적으로 "검출할 수 없는" 또는 지극히 보통 이하이다. 17개 유전자에서의 돌연변이가 LCA를 야기하는 것으로 알려져 있다: GUCY2D (유전자좌명: LCA1), RPE65 (LCA2), SPATA7 (LCA3), AIPL1 (LCA4), LCA5 (LCA5), RPGRIP1 (LCA6), CRX (LCA7), CRB1 (LCA8), NMNAT1 (LCA9), CEP290 (LCA10), IMPDH1 (LCA11), RD3 (LCA12), RDH12 (LCA13), LRAT (LCA14), TULP1 (LCA15), KCNJ13 (LCA16), 및 IQCB1. 요컨대, 이들 유전자에서의 돌연변이는 모든 LCA 진단의 절반 이상을 차지하는 것으로 추정된다. LCA에 대해 적어도 하나의 다른 질환 유전자좌가 보고되었으나 그 유전자는 알려지지 않았다.

- [0180] X-연관 망막분리. X-연관 망막분리 (XLRS)는 생애의 처음 10년 내에, 일부 경우에는 빠르면 3개월째에 발병하는, 전신적 양측성 황반 병발을 특징으로 한다. 안저 검사는 때로 스포크 휠 패턴 (spoke wheel pattern)의 인상을 남기는, 황반 내 분리 (schisis) (망막의 신경 섬유층의 분열)의 영역을 나타낸다. 주변 망막의 분리는, 주로 측두하에서 (inferotemporally), 대략 개인의 50%에서 일어난다. 이환된 남성은 전형적으로 20/60 내지 20/120의 시력을 갖는다. 시력은 종종 생애의 10대 및 20대 동안에 악화되지만 그 후에는 50대 또는 60대까지 상대적으로 안정하게 유지된다. X-연관 청소년 망막분리의 진단은 안저 소견, 전기생리학적 검사 결과, 및 분자유전학적 검사에 근거한다. RS1은 X-연관 청소년 망막분리와 연관된 유일한 유전자이다.
- [0181] 원추세포 장애에 걸렸거나 원추세포 장애가 발병할 위험에 처한 개인은, 제한 없이, 안저 촬영; 공간섭 단층촬영 (OCT); 적응 광학 (AO); 망막전위도검사, 예컨대 ERG, 색깔 ERG (cERG); 색상 검사, 예컨대 가성동색표 (이시하라표, 하디-랜드-리터 다색표), FM 100 색상 검사 (Farnsworth-Munsell 100 hue test), 판즈워쓰 패널 (Farnsworth's panel) D-15, 씨티 유니버시티 검사 (City University test), 콜너의 규칙 (Kollner's rule); 시력 검사, 예컨대 ETDRS 문자 검사, 스넬른 (Snellen) 시력 검사, 시야 검사, 대비 감도 검사 (contrast sensitivity test) 등을 포함하는, 당해 분야에 공지되고; 숙련자에 의해 알려질 것인 바와 같이 장애의 증상을 검출하기 위한 기술을 사용하여 용이하게 식별될 수 있다. 부가적으로 또는 대안적으로, 원추세포 장애에 걸렸거나 원추세포 장애가 발병할 위험이 있는 개인은, 제한 없이, PCR, DNA 서열 분석, 제한 소화 (restriction digestion), 서던 블롯 혼성화, 질량 분광분석 등을 포함하는, 당해 분야에 공지된 바와 같은 원추세포 장애와 연관된 유전자 돌연변이를 검출하기 위한 기술을 이용하여 용이하게 식별될 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법은 원추세포 요법을 필요로 하는 개인을 식별하는 단계를 포함한다. 이러한 경우에, 예를 들어 본원에 기술되거나 당해 분야에 공지된 증상의 검출, 본원에 기술되거나 당해 분야에 공지된 바와 같은 유전자에서 돌연변이의 검출 등에 의해 개인이 원추세포 장애의 증상(들)을 갖는지 또는 원추세포 장애를 발병할 위험이 있는지를 결정하기 위한 임의의 편리한 방법이 원추세포 요법을 필요로 하는 개인을 식별하기 위해 이용될 수 있다.
- [0182] 본 발명의 방법을 실시함에 있어서, 본 발명의 조성물은 전형적으로 원추세포에서 전이유전자의 발현을 초래하기에 효과적인 양으로 개체의 망막에 전달된다. 일부 실시양태에서, 방법은 원추세포에서 전이유전자의 발현을 검출하는 단계를 포함한다.
- [0183] 전이유전자의 발현을 검출하기 위한 다양한 방법이 존재하는데, 이들 중 하나가 본 발명의 실시양태에 사용될 수 있다. 예를 들어, 발현은 직접적으로, 예를 들어 RNA 수준에서, 예컨대 RT-PCR, 노던 블롯, RNase 보호에 의해서; 또는 단백질 수준에서, 예컨대 웨스턴 블롯, ELISA, 면역조직화학 등에 의해서 유전자 산물의 양을 측정함으로써 검출될 수 있다. 또 다른 예시로서, 발현은 간접적으로, 즉 개체에서 원추 광수용체의 생존력 또는 기능에 대한 유전자 산물의 영향을 검출함으로써 검출될 수 있다. 예를 들어, 만약 전이유전자에 의해 인코딩된 유전자 산물이 원추세포의 생존력을 향상시킨다면, 전이유전자의 발현은, 예컨대 안저 촬영, 공간섭 단층촬영 (OCT), 적응 광학 (AO) 등에 의해 원추세포의 생존력에서의 향상을 검출함으로써 검출될 수 있다. 만약 전이유전자에 의해 인코딩된 유전자 산물이 원추세포의 활성을 변경한다면, 전이유전자의 발현은, 전달된 폴리뉴클레오티드의 존재를 검출하는 방법으로, 예컨대 망막전도 (ERG) 및 색깔 ERG (cERG); 기능성 적응 광학; 색상 검사, 예컨대 가성동색표 (이시하라표, 하디-랜드-리터 다색표), FM 100 색상 검사, 판즈워쓰 패널 D-15, 씨티 유니버시티 검사, 콜너의 규칙; 시력 검사, 예컨대 ETDRS 문자 검사, 스넬른 (Snellen) 시력 검사, 시야 검사, 대비 감도 검사 (contrast sensitivity test) 등에 의해 원추세포의 활성에서의 변화를 검출함으로써 검출될 수 있다. 일부 경우에, 생존력의 향상 및 원추세포 기능의 변형 둘 모두가 검출될 수 있다.
- [0184] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은, 예컨대 장애의 발병을 예방하고, 장애의 진행을 정지시키고, 장애의 진행을 역전시키는 등의 치료적 이익을 초래한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 치료적 이익이 달성되었음을 검출하는 단계를 포함한다. 숙련자는 치료적 효능의 이러한 측정이 변형되는 특정 질환에 적용가능할 것임을 이해할 것이고, 치료적 효능을 측정하기 위해 사용되는 적합한 검출 방법을 인식할 것이다. 예를 들어, 황반 변성의 치료에 있어 치료적 효능은 황반 변성 속도의 감소 또는 황반 변성 진행의 중단으로 관찰될 수 있고, 그의 효과는, 예컨대 안저 촬영, OCT, 또는 AO에 의해, 본 발명의 조성물의 투여 후의 검사 결과를 본 발명의 조성물의 투여 전의 검사 결과에 비교함으로써 관찰될 수 있다. 또 다른 예시로서, 진행성 원추 기능장애의 치료에 있어 치료적 효능은 원추 기능장애 진행 속도의 감소, 원추 기능장애 진행 중단, 또는 원추체 기능의 향상으로서 관찰될 수 있고, 그의 효과는, 예컨대 ERG 및/또는 cERG; 색상 검사; 기능성 적응 광학; 및/또는 시력 검사에 의해, 예를 들어 본 발명의 조성물의 투여 후의 검사 결과를 본 발명의 조성물의 투여 전의 검사 결과에 비교하고 원추체 생존력 및/또는 기능에 있어서의 변화를 검출함으로써 관찰될 수 있다. 세 번째 예시로서, 색각 결함의 치료에 있어 치료적 효능은 개인의 색깔 인지, 예컨대 적색 파장의 인지, 녹색 파장의 인지, 청색 파

장의 인지에서의 변경으로서 관찰될 수 있고, 그의 효과는, 예컨대 cERG 및 색각 검사에 의해, 예를 들어, 본 발명의 조성물의 투여 후의 검사 결과를 본 발명의 조성물의 투여 전의 검사 결과에 비교하고 원추체 생존력 및 /또는 기능에 있어서의 변화를 검출함으로써 관찰될 수 있다.

[0185] 본 발명의 전이유전자를 이용한 전이유전자의 발현은 강력할 것으로 예상된다. 따라서, 일부 경우에, 예컨대 유전자 산물의 수준 측정, 치료적 효능의 측정 등에 의해 검출되는 바와 같은, 전이유전자의 발현은 투여 후 2개월 이하에, 예컨대 투여 후 4, 3 또는 2주 이하에, 예를 들어 본 발명의 조성물의 투여 1주 후에 관찰될 수 있다. 전이유전자의 발현은 또한 시간의 경과에 따라서 지속될 것으로 예상된다. 따라서, 일부 경우에, 예컨대 유전자 산물의 수준 측정, 치료적 효능의 측정 등에 의해 검출되는 바와 같은, 전이유전자의 발현은 본 발명의 조성물의 투여 후 2개월 이상, 예컨대, 4, 6, 8, 또는 10개월 이상, 일부 경우에 1년 이상, 예를 들어 2, 3, 4, 또는 5년, 특정 경우에, 5년을 초과하여 관찰될 수 있다.

[0186] 특정 실시양태에서, 방법은 원추세포에서 전이유전자의 발현을 검출하는 단계를 포함하고, 이때 발현은 본 발명의 하나 이상의 향상된 요소들을 포함하지 않는 폴리뉴클레오티드 카세트, 즉 레퍼런스 대조군, 예컨대 이들의 전체 기제가 참조로서 본원에 포함되는, 미국특허공개 제2013/0317091호에 기술된 바와 같은 pR2.1 프로모터 또는 이의 변이체 (예컨대, pR1.7, pR1.5, pR1.1 등), 또는 예컨대 미국특허공개 제2014/0275231호에 기술된 바와 같은 합성 IRBP/GNAT2 프로모터로부터의 발현에 비해 증강된다. 전형적으로, 발현은, 예컨대 조기 검출, 더 높은 수준의 유전자 산물, 세포에 대한 더 강력한 기능적 영향 등에 의해 입증되는 바와 같이, 레퍼런스, 즉 예컨대 당해 분야에 공지된 바와 같은 대조군 폴리뉴클레오티드 카세트로부터의 발현에 비해 2배 이상, 예를 들어 3배, 4배, 또는 5배 이상, 일부 경우에 10배, 20배 또는 50배 이상, 예컨대 100배 증강될 것이다.

[0187] 전형적으로, 만약 본 발명의 조성물이 본 발명의 폴리뉴클레오티드 카세트를 포함하는 rAAV라면, 변화를 달성하기에 효과적인 양은 약 1×10^8 벡터 게놈 또는 그 이상, 일부 경우에 1×10^9 , 1×10^{10} , 1×10^{11} , 1×10^{12} , 또는 1×10^{13} 벡터 게놈 또는 그 이상, 특정 경우에, 1×10^{14} 벡터 게놈 또는 그 이상이고, 보통 1×10^{15} 벡터 게놈 이하일 것이다. 일부 경우에, 전달되는 벡터 게놈의 양은 최대 약 1×10^{15} 벡터 게놈, 예컨대 1×10^{14} 벡터 게놈 또는 그 이하, 예를 들어 1×10^{13} , 1×10^{12} , 1×10^{11} , 1×10^{10} , 또는 1×10^9 벡터 게놈 또는 그 이하, 특정 경우에 1×10^8 벡터 게놈이고, 전형적으로 1×10^8 벡터 게놈 이상이다. 일부 경우에, 전달되는 벡터 게놈의 양은 1×10^{10} 내지 1×10^{11} 벡터 게놈이다. 일부 경우에, 전달되는 벡터 게놈의 양은 1×10^{10} 내지 3×10^{12} 벡터 게놈이다. 일부 경우에, 전달되는 벡터 게놈의 양은 1×10^9 내지 3×10^{13} 벡터 게놈이다. 일부 경우에, 전달되는 벡터 게놈의 양은 1×10^8 내지 3×10^{14} 벡터 게놈이다.

[0188] 일부 경우에, 투여되는 약제학적 조성물의 양은 다중 감염도 (MOI)를 사용하여 측정될 수 있다. 일부 경우에, MOI는 핵산이 전달될 수 있는 세포에 대한 벡터 또는 바이러스 게놈의 비율, 또는 배수를 지칭한다. 일부 경우에, MOI는 1×10^6 일 수 있다. 일부 경우에, MOI는 $1 \times 10^5 - 1 \times 10^7$ 일 수 있다. 일부 경우에, MOI는 $1 \times 10^4 - 1 \times 10^8$ 일 수 있다. 일부 경우에, 본 발명의 재조합 바이러스는 적어도 약 1×10^1 , 1×10^2 , 1×10^3 , 1×10^4 , 1×10^5 , 1×10^6 , 1×10^7 , 1×10^8 , 1×10^9 , 1×10^{10} , 1×10^{11} , 1×10^{12} , 1×10^{13} , 1×10^{14} , 1×10^{15} , 1×10^{16} , 1×10^{17} , 및 1×10^{18} MOI이다. 일부 경우에, 본 발명의 재조합 바이러스는 1×10^8 내지 3×10^{14} MOI이다. 일부 경우에, 본 발명의 재조합 바이러스는 최대 약 1×10^1 , 1×10^2 , 1×10^3 , 1×10^4 , 1×10^5 , 1×10^6 , 1×10^7 , 1×10^8 , 1×10^9 , 1×10^{10} , 1×10^{11} , 1×10^{12} , 1×10^{13} , 1×10^{14} , 1×10^{15} , 1×10^{16} , 1×10^{17} , 및 1×10^{18} MOI이다.

[0189] 일부 측면에서, 약제학적 조성물의 양은 재조합 바이러스의 약 1×10^8 내지 약 1×10^{15} 입자, 재조합 바이러스의 약 1×10^9 내지 약 1×10^{14} 입자, 재조합 바이러스의 약 1×10^{10} 내지 약 1×10^{13} 입자, 또는 재조합 바이러스의 약 1×10^{11} 내지 약 3×10^{12} 입자를 포함한다.

[0190] 개별 용량은 전형적으로 개체에서 측정가능한 효과를 생산하는데 요구되는 양 이상이고, 본 발명의 조성물 또는 그의 부산물의 흡수, 분포, 대사, 및 배출 ("ADME")에 대한 약동학 및 약리학을 근거로, 따라서 개체 내에서 조성물의 소인을 근거로 측정될 수 있다. 이는 망막하 (작용이 주로 국소적 효과에 적합한 곳에 직접적으로 적용됨), 유리체 내 (범-망막 효과를 위해 유리체에 적용됨), 또는 비경구 (정맥 내, 근육 내 등과 같은 전신적 경

로에 의해 적용됨) 적용에 적합할 수 있는, 투여량뿐만 아니라 투여 경로의 고려를 포함한다. 효과적인 투여량 및/또는 투여 용법 (regimen)은 전임상 분석, 안전성 및 단계적 확대 및 용량 범위 검사, 개별적 임상-환자 관계, 뿐만 아니라 본원에 기술되고 하기 실험 항목에서 예시된 것들과 같은 시험관 내 및 생체 내 분석으로부터 실증적으로 용이하게 결정될 수 있다.

[0191] 본 명세서에 인용되고/되거나, 이로 제한되는 것은 아니지만, [삽입 목록]을 비롯한 출원 데이터 시트에 열거된 상기 미국특허, 미국특허출원공개, 미국특허출원, 외국특허, 외국특허출원 및 비특허 간행물 모두는 그 전체가 참조로서 본원에 포함된다.

[0192] 전술한 바로부터 발명의 특정 실시양태가 예시를 목적으로 본원에 기술되었다고 하더라도 다양한 변형이 발명의 요지 및 범주를 벗어나지 않으면서 이루어질 수 있음이 인식될 것이다. 따라서, 본 발명은 첨부하는 특허청구 범위에 의해서와 같은 경우를 제외하고는 제한되지 않는다.

[0193] 실시예

[0194] 하기 실시예는 본 발명을 구성하고 만들고 사용하는 방법의 완전한 기술 및 설명을 숙련자에게 제공하기 위해 개시되고, 발명자가 그들의 발명으로서 고려하는 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않으며, 또한 하기 실험이 전부이거나 단지 실시된 실험만인 것을 나타내는 것으로 의도되지 않는다. 사용된 수 (예컨대, 양, 온도 등)와 관련하여 정확성을 보장하기 위한 노력이 이루어졌지만 일부 실험적 오차 및 편차가 이에 대해 고려되어야 한다. 달리 지시되지 않는 한, 부 (parts)는 중량부이고, 분자량은 중량평균 분자량이고, 온도는 섭씨의 도이고, 압력은 대기압이거나 이에 근접한다.

[0195] 분자 및 세포 생화학의 일반적 방법을 문헌 [Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd Ed. (Sambrook et al., HaRBor Laboratory Press 2001); Short Protocols in Molecular Biology, 4th Ed. (Ausubel et al. eds., John Wiley & Sons 1999); Protein Methods (Bollag et al., John Wiley & Sons 1996); Nonviral Vectors for Gene Therapy (Wagner et al. eds., Academic Press 1999); Viral Vectors (Kaplift & Loewy eds., Academic Press 1995); Immunology Methods Manual (I. Lefkovits ed., Academic Press 1997); and Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures in Biotechnology (Doyle & Griffiths, John Wiley & Sons 1998)]과 같은 표준 교과서에서 확인할 수 있으며, 이들의 기재는 참조로서 본원에 포함된다. 본 발명의 개시에 언급된 유전자 조작을 위한 시약, 클로닝 벡터, 및 키트는 바이올라드 (BioRad), 스트라타진 (Stratagene), 인비트로젠 (Invitrogen), 시그마-알드리치 (Sigma-Aldrich), 및 클론텍 (ClonTech)과 같은 상업적 판매자로부터 이용가능하다.

[0196] 배경

[0197] 황반 이영양증, 예컨대 원추-간상 이영양증, 원추 이영양증, 스타가르트 황반 이영양증, 및 전색맹; 색각 장애, 예컨대 적색각이상, 녹색각이상, 및 청색각이상 결함; 및 중심 황반의 시각 장애, 예컨대 연령-관련 황반변성, 황반 모세혈관확장증, 막막 색소변성증, 당뇨병성 망막증, 망막 정맥 폐색, 녹내장, 술스비 안저 이상증, 성인 난환형 황반 이영양증, 베스트병, 및 X-연관 망막분리를 포함하는, 다수의 원추 광수용체 연관 장애의 치료를 위한 신규 요법이 요구된다. 이들 시각 장애는 원추 광수용체의 기능 및/또는 생존력의 상실과 연관이 있기 때문에, 이들 장애가 원추체 생존력 및 기능을 복구하기 위해 원추 광수용체에 치료적 유전자를 전달함으로써 치료될 수 있을 것으로 가정된다.

[0198] 이를 달성하기 위해, 인헨서, 프로모터, 5'UTR, 인트론, 코작, 및 폴리아데닐화 서열이 원추체-특이적 발현용으로 설계된 폴리뉴클레오티드 카세트 "pMNTC"를 고안하였다 (도 10a). 이 카세트는 전사 개시 부위 상류에 약 140개 뉴클레오티드를 포함하는, L- 및 M-오피신 게놈 유전자와 유래의 LCR 인헨서 서열 및 M-오피신 유전자 유래의 절두된 (truncated) 프로모터 서열을 포함한다. 또한, 카세트는 M-오피신 5'UTR에 근거하지만 최소한의 이차 구조를 갖고 (도 3 참조) 그로 인트론이 삽입된 그의 3' 말단에 부가적인 서열을 포함하도록 변형된 5' 비번역 영역 (5' UTR)을 포함한다. 사용된 인트론성 서열은 인간 β -글로빈 유전자의 제1 인트론으로부터의 5'-공여체 부위 및 면역글로불린 유전자 중쇄 가변 영역의 리더 및 주요부 사이에 존재하는 인트론의 3'-수용체 부위를 갖는 pSI 키메라 인트론이었다 (Bothwell, A.L. et al. (1981) Heavy chain variable region contribution to the NPb family of antibodies: Somatic mutation evident in a gamma 2a variable region. Cell, 24, 625-37). 공여체 및 수용체 부위의 서열을, 분지점 부위와 함께, 스플라이싱을 위한 컨센서스 서열에 매치하도록 변화시켰다 (Senapathy, P., Shapiro, M.B. and Harris, N.L. (1990) Meth. Enzymol. 183, 252-78). pMNTC 폴리뉴클레오티드 카세트는 또한 강력한 코작 서열 및 SV40 폴리아데닐화 서열을 포함하였다.

- [0199] 또한, 원추세포에 전이유전자를 전달하는데 최선의 AAV를 동정하기 위해 실험을 수행하였다. 유전자 요법을 위해 망막 세포에 폴리뉴클레오티드의 성공적인 전달이 AAV 및 렌티바이러스와 같은 바이러스 벡터를 사용하여 달성되고 있다. 그러나, 이들 바이러스는 비-인간 영장류 (NHP) 망막의 세포에 도달하기 위해 망막하로 주입되어야만 하고, 이 과정은 망막 손상의 위험성을 안고 수행된다. 덜 파괴적인 접근법이 유리체 내 주입에 의해 이루어진다. 그러나, AAV 또는 렌티바이러스의 유리체 내 전달에 이은 원추 광수용체의 효율적인 형질도입은 전혀 입증된 바 없으며: 고효율로 망막 원추세포를 형질도입하는 능력을 갖는 AAV의 존재가 보고되었으나 (Merigan et al. IOVS 2008, 49 E-abstract 4514), 이후 보고는 이들 벡터의 효능에 의문을 제시하였다 (Yin et al. IOVS 2011, 52(5): 2775-2783).
- [0200] 결과
- [0201] AAV2의 유도된 진화는 야생형 AAV2보다 우수하게 광수용체를 형질도입할 수 있는 바이러스 변이체 "7m8"의 식별을 초래하였다 (Dalkara et al. Sci Transl Med 2013). 그러나, 망막은 2가지 유형의 광수용체, 간상체 및 원추체를 함유하고, AAV2-7m8은 원추 광수용체를, 더욱 구체적으로는 중심와의 고도의 원추체-농화된 영역에서 원추 광수용체를, 그 자체로서, 형질도입할 수 있는지 여부를 입증한 보고는 존재하지 않는다. 이러한 가능성을 검사하기 위하여, 본 발명자들은 GFP에 작동가능하게 연결된 편재성 프로모터 CMV의 발현 카세트를 보유하는 AAV2-7m8을 유리체 내 주입에 의해 아프리카 녹색 원숭이의 망막에 전달하였다. 유리체 내로 전달된 AAV2-7m8.CMV.GFP는 망막 세포를 형질도입하는 것으로 당해 분야에 이전에 보고된 유리체 내로-전달된 AAV2 또는 다른 AAV 변이체보다 더욱 효율적으로 영장류의 중심와 (중심와 오목의 중심에서 망막의 0.35 mm 직경 간상체-부재 영역) 및 중심와부근 (함몰의 가장자리)에서 망막 세포를 형질도입하는 것으로 나타났다. 검사된 AAV2-7m8도 다른 AAV도 속오목 (중심와)을 둘러싸고 오목의 경사를 형성하는 망막의 1.5 mm-직경 원추체-농화된 영역인 영장류 중심와의 원추체를 형질도입할 수는 없는 것으로 나타났다 (도 5).
- [0202] 이어서 본 발명자들은 GFP에 작동가능하게 연결된 pMNTC를 포함하는 계놈을 AAV2-7m8 캡시드 내에 패키징하고 유리체 내로 주입되는 경우 생체 내에서 GFP 전이유전자를 원추세포에서 발현하는 이 벡터 조성물의 능력을 평가하였다. 발현을 마우스 (3% 원추체), 래트 (1% 원추체), 모래쥐 (gerbil) (13% 원추체), 및 비인간 영장류 (5% 원추체)를 포함하는, 전체 광수용체 중에 망막 원추세포의 수를 달리하면서 다수의 종에서 평가하였다. 도 5에서의 본 발명의 결과와 대조적으로, 강력한 유전자 발현이 비인간 영장류 중심와 전체에서 검출될 수 있었다 (도 6). 이들 데이터는 유리체 내로 전달된 AAV2-7m8이, 실제로, 망막 원추체를 형질도입할 수 있고, pMNTC가 원추세포에서 강력한 발현 카세트로서 작용함을 나타낸다. 강력한 리포터 유전자의 발현이 또한 래트 (데이터 미제시) 및 모래쥐 (도 8A)의 유리체 내로 주입된 망막에서 나타났는데, 발현 수준 및 해부학적 위치는 모든 종에서 원추체 양 및 위치와 서로 연관되어 있었다.
- [0203] pMNTC-유도된 발현의 세포-특이성을 결정하기 위하여, 형질도입된 마우스 망막의 온조직 표본 (whole mount)을 원추 L 및 M 읍신에 특이적인 항체를 사용한 면역조직화학으로 분석하였다. 원추 광수용체의 외분절만을 표지하는, L/M 읍신의 발현이 AAV2-7m8.MNTC.GFP 벡터로부터 GFP를 발현한 마우스 망막의 원추체 모두에서 시각적으로 관찰되었는데 (도 7), 이는 전이유전자의 MNTC-유도된 발현이 고도로 원추체-특이적임을 나타낸다. 나아가, L/M 읍신-특이적 항체에 의해 표지되었던 원추 외분절의 80% 이상이 또한 GFP 전이유전자를 발현하였는데, 이는 AAV2-7m8이 매우 효율적으로 원추체를 형질도입한다는 것을 나타낸다 (도 7).
- [0204] 본 발명자들은 이어서 원추세포에서 발현을 촉진하는 pMNTC의 능력을 pR2.1과 비교하였다. pR2.1은 인간 L/M 읍신 인핸서 ("LCR") 및 인간 L-읍신 유전자 유래의 프로모터 영역을 포함한다. 또한, pR2.1은 변형된 SV40 후기 16s 인트론성 서열이 삽입되어 있는, 그의 3' 말단에서 부가적인 5'UTR 서열에 융합된 L-읍신 5'UTR을 포함한다. 이는 L-읍신 코작 서열이 수반되고, 그 후에 전형적으로 전이유전자에 인-프레임 연결된다. 카세트의 말단에 SV40 폴리A 테일이 있다.
- [0205] AAV2-7m8.MNTC.GFP 및 AAV2-7m8.pR2.1.GFP의 바이러스 제조물을 생체 내에서 모래쥐 및 비인간 영장류의 망막에 유리체 내로 전달하고, 망막을 안저 자가형광 및 OCT로 생체 내에서 2주, 4주, 8주, 및 12주 후에 이미지화하였다. GFP 리포터 발현은 pR2.1.GFP 발현 카세트를 보유하는 모래쥐 망막에 비해 pMNTC.GFP 발현 카세트를 보유하는 rAAV로 형질도입된 모래쥐 망막에서 더 빨리, 더 강력히, 더 많은 원추체에서 검출되었다 (도 8B). 유사하게, GFP 리포터 발현은 pR2.1 발현 카세트로 형질도입된 NHP 망막에 비해 pMNTC.GFP 발현 카세트를 보유하는 rAAV로 형질도입된 비인간 영장류 망막에서 더 빨리 더 많은 원추체에서 검출되었다 (도 9, n = 4개 눈). 모래쥐 및 NHP 둘 모두에서, GFP는 연구 기간 내내 pR2.1로부터보다 pMNTC로부터 더 강력한 것으로 일관되게 관찰되었다.

- [0206] 발현의 전반적인 향상에 대한 pMNTC 발현 카세트 내 각 요소의 기여를 결정하기 위하여, pMNTC 내 각 요소가 하나씩 pR2.1 발현 카세트로부터의 상응하는 요소로 대체되어 있는 일련의 발현 작제물을 클로닝하였다. 이들 작제물을 그 후에 AAV2-7m8 내로 패키징하고 모래취 망막에 유리체 내 주입으로 전달하였다. 모래취 망막을 4주 및 8주 후에 생체 내에서 생체내 생체발광으로 평가하였고 (IVIS 이미징 시스템, PerkinElmer), 이는 전체 눈에 걸쳐서 리포터 발현의 정량적 판독을 제공한다.
- [0207] 예상되는 바와 같이, pMNTC의 제어 하에서 루시퍼라제 리포터의 발현이 pR2.1 제어 하의 루시퍼라제 리포터의 발현보다 더 높았다. pR2.1의 5'UTR에 더 멀리 존재하는 pR2.1 프로모터 서열 (서열번호 82)의 포함에서 그러한 바와 같이 (작제물 pMNTC_pR2.1-L5'P), 그에 대해 최대 서열 상동성을 갖는 pR2.1 프로모터 서열 (서열번호 83)로 pMNTC 프로모터 서열의 대체는 발현을 감소시켰다 (작제물 pMNTC_pR2.1 L3'P). pR2.1 5'UTR에서 관찰되었던 2개의 위 개시 서열 ("AUG1" 및 "AUG2")의 pMNTC 5'UTR 내로의 도입에 의해 발현이 또한 감소되었다 (작제물 pMNTC_2.1-AUG1/2). 흥미롭게도, pMNTC 5'UTR이 이들 위 개시 서열이 제거되어 있는 변형된 pR2.1 5'UTR 서열로 대체되었을 경우에는 발현이 감소하지 않았는데 (서열번호 87, 뉴클레오타이드 17이 C로 변경되고, nt 61 및 62가 CA로 변경됨) (pMNTC_pR2.1-5'UTR), 이는 pR2.1 5'UTR이 pR2.1 5'UTR 요소에서 위 AUG가 없다면 원추 세포에서 강력한 발현을 촉진할 것임을 제안한다. 또한 흥미롭게도, pR2.1 인트론 (서열번호 59)은 pMNTC의 pSI 키메라 인트론보다 더욱 강력한 발현을 제공하는 것으로 나타났는데, 이는 본 발명의 폴리뉴클레오타이드 카세트 내 pR2.1 인트론의 함유가 원추세포에서의 발현을 더욱 향상시키기 위해 사용될 수 있음을 제안한다. 마지막으로, L/M 인헨서의 제거 (pR2.1 및 pMNTC 둘 모두에서 확인됨)가 또한 발현을 감소시켰다. 폴리A 테일이 처음에는 발현에 유의미한 영향을 미치는 것처럼 보였다고 하더라도, 이 pR2.1 요소를 포함하는 pMNTC 작제물의 재-서열분석은 폴리A 테일이 전이유전자에 작동가능하게 연결되지 않았음을 규명하였고, 그로 인해 왜 오로지 배경 수준의 발현만이 이 작제물로부터 관찰되었는지를 설명하였다. 따라서, L/M 읍신 LCR, L 읍신 프로모터보다 M 읍신 코어 프로모터의 함유, 및 5'UTR에서 위 개시 서열의 배제 모두가 pMNTC 프로모터를 사용하여 달성되는 유전자 발현에서의 증대에 기여한다.
- [0208] 결론적으로, 본 발명자들은 망막 원추체로 폴리뉴클레오타이드의 유리체 내 전달을 위해 사용될 수 있는, GH 루프 내에 7m8 펩티드를 포함하는 AAV 변이체를 확인하였다. 유사하게, 본 발명자들은 원추 광수용체에서 강력한 발현을 촉진하기 위해 사용될 수 있는 다수의 폴리뉴클레오타이드 카세트 요소들을 확인하였다. 종합하면, 이들 발견은 원추체-연관 장애를 위한 치료제의 개발을 촉진할 수 있는 향상을 나타낸다.
- [0209] 재료 및 방법
- [0210] **WERI-RB-1 세포에서 시험관 내 전이유전자의 발현.** 원추 광수용체 색소 세포를 발현하는 WERI-Rb-1 망막모세포 종 세포를 문헌 [Shaaban and Deeb, 1998; IOVS 39(6): 885-896]에 기술된 방법에 따라서 본 발명의 폴리뉴클레오타이드 카세트에 형질감염시킨다. 폴리뉴클레오타이드 카세트를 클로닝 (Maniatis et al.)과 같은 분자 생물학의 잘 확립된 기술을 이용하거나 또는 드 노보 (*de novo*) DNA 합성을 통해서 플라스미드 DNA로서 형질감염시킨다. 모든 조절성 요소는 카세트 내에 배치되고 증강된 GFP 단백질을 유도하기 위해 사용된다. 플라스미드 DNA가 그 후에 비-바이러스 형질감염을 위한 확립된 기술을 이용하여, 예를 들어 지질-계 형질감염 시약 (Altogen Biosystems, NV) 또는 리포펙타민 LTX (Life Technologies)를 사용하여 세포 내로 도입된다. 그 후에 세포를 72시간 동안 배양하고 eGFP 발현을 유세포 분석기 및 형광 현미경을 사용하여 측정한다. 본 발명의 폴리뉴클레오타이드 카세트 (즉, 원추 광수용체 발현을 위해 고안된 작제물)로 형질감염된 세포에서의 전이유전자 발현을 비-최적화 대응물 (즉, pR2.1에 근거한 것들)과 비교하고 개선된 요소들을 보유하는 카세트로부터 더 강력한 것을 확인하였다.
- [0211] 661W 세포와 같이, 원추 읍신을 발현하는 다른 포유동물 세포주를 사용하여 시험관 내 발현을 또한 평가하였다 (Tan et al., IOVS 2004; 45(3) 764-768).
- [0212] 유사하게, 원추 광수용체-특이적 단백질을 발현하도록 조작되어 있는 비-광수용체 세포주를 사용하여 시험관 내 발현을 평가하였다. 이러한 시스템은 CRX/Sp1을 발현하도록 유전적으로 조작되어 있는 HEK293 세포를 이용하여 기술되어 있다 (Khani et al., IOVS 2007; 48: 3954). 마커 유전자 (eGFP, dsRed, mCherry, 루시퍼라제)뿐만 아니라 생리적 유전자 (읍신, ACHR 유전자)가 또한 사용된다. 생리적 유전자는 mRNA 수준 (예컨대, RT-PCR에 의해) 또는 단백질 수준 (예컨대, ELISA 또는 웨스턴 블롯에 의해)을 조사함으로써 검사된다.
- [0213] **동물 관리.** 모든 실험은 미국생리학협회 (American Physiological Society) 및 신경과학협회 (Society for Neuroscience)에 의해 채택된 동물 관리 및 사용에 관한 원칙에 따랐으며, 동물실험윤리위원회(Institutional

Animal Care and Use Committee: IACUC)에 의해 승인받았다.

- [0214] **소동물 연구.** 발현 카세트의 코딩 서열에 의해 인코딩되는 유전자 산물의 발현을 마우스, 래트 및 모래쥐에서 생체 내에서 평가하였다. 이는 발현 카세트를 포함하는 rAAV 제조물의 생체 내로의 유리체 내 주입에 의해 달성된다 (Li et al., 2008; Mol Vis 48: 332-338). 플라스미드 DNA의 전기천공이 대신 실시될 수 있음에 주목한다 (Matsuda/Cepko).
- [0215] **마우스 연구.** 이 연구에 사용된 마우스는 C57BL/6이었다. 동물을 케타민/자일라진 (110 mg/kg 복강 내)으로 안락사시켰다. 검사 품목으로 채워진 경사형 (beveled) 34 게이지 일회용 바늘을 눈의 유리체 내로 삽입하고, 1.5 μ l 부피의 5.04×10^{10} 벡터 게놈의 rAAV를 유리체 내로 주입하였다.
- [0216] **모래쥐 및 래트 연구.** 모래쥐 (*Meriones unguiculatus*) 및 갈색 노르웨이 래트를 이 연구에 사용하였다. 동공을 10% 페닐에프린 및 0.5% 트로피카미드를 사용하여 팽창시켰다. 동물을 0.1-0.2 mL의 케타민/자일라진 용액의 복강 내 또는 근육 내 주입으로 안락사시켰다 (래트의 경우 70 mg/mL 케타민 및 10 mg/mL 자일라진; 모래쥐의 경우 25 mg/mL 케타민 및 0.3 mg/mL 자일라진). 100 μ L 헤밀튼 주사기 내에 검사 품목으로 채워진 경사형 34 게이지 일회용 바늘을 가장자리로부터 약 1 mm 떨어진 최적화된 상측두 지점 (superior-temporal point)에서 공막을 통해 눈의 유리체 내로 삽입하였다. 5 μ l 부피로 $1 \times 10^{10} - 2 \times 10^{10}$ 벡터 게놈의 검사 품목 (2×10^{10} vg의 rAAV.GFP, 또는 1.15×10^{10} vg의 rAAV.루시페라제)을 유리체 내로 미세-주입 펌프를 이용하여 서서히 주입하고, 그 후에 검사 품목의 적절한 분배를 보장하기 위하여 바늘 팁을 10초간 주입된 위치에서 주입된 눈에 유지하였다. 그 후에 바늘을 제거하였다.
- [0217] **비-인간 영장류 (NHP) 연구.** 폴리뉴클레오티드 카세트 및 발현 벡터를 또한 대동물에서 검사하였다. 이는 AAV를 사용하여, 예를 들어 Mancuso 등의 기술을 이용하여 수행된다. 간략히, AAV 카세트를 만들고, 발현 카세트를 캡시드 조립한 AAV를 제조하고, 바이러스 제조물을 비인간 영장류에서 유리체 내로 (유리체에서 최대 170 μ L) 또는 망막하로 (다른 위치에서 최대 3회, 100 μ L 주입; 유리체 절제가 주입 전에 실시될 수 있음) 주입한다. 발현을 리포터 (GFP), 색깔 ERG에 의해, 및/또는 캠브리지 색깔 테스트 (Cambridge Color Test)를 이용한 행동 검사에 의해 또는 표적이 가시 영역 내로 들어올 때 단속적 운동 (saccade) (안구 운동)을 하도록 훈련된 동물에 대해 평가하였다. 단속적 운동을 눈 추적기를 사용하여 모니터링하였다. 처리 전에, 채색된 표적을 볼 때 색깔 검사를 수행하거나 단속적 운동을 하도록 동물을 훈련시킨다. 존재하는 원추체의 분광 감수성을 평가하기 위해 ERG를 수행한다. 색깔 검사 성능 및 ERG로부터의 데이터는 동물이 이색성 (색맹)이라는 증거를 제공한다. GFP 유전자를 보유하는 벡터가 투여된 동물의 경우, GFP의 여기를 초래하는 빛 하에서 RetCam II 또는 유사한 장치를 사용한 안저 이미지화를 이용하여 발현을 모니터링하였다. 동물의 내인성 색소에 비해 분광 감수성이 다른 광색소 유전자를 투여받은 동물의 경우, 최대 10^6 상이한 망막 위치에서 분광 감수성을 측정하기 위한 다초점 색깔 ERG를 사용하고 행동 검사에 의해 발현을 모니터링하였다.
- [0218] 개코원숭이를 10-15 mg/kg 케타민에 이어 세보플루오란으로 진정시켰다. 아프리카 녹색 원숭이를 5:1 케타민:자일라진 혼합물 (100 mg/ml 케타민 및 20 mg/ml 자일라진의 0.2 ml/kg)의 근육 내 주입으로 진정시켰다. 동공 확대 (mydriasis)를 국소 10% 페닐에프린으로 달성하였다. 주입을 용이하게 하기 위해 눈벌리개 (eye speculum)를 눈에 설치하였다. 한 방울의 프로파라카인 (proparacaine) 염산염 0.5% 및 이어서 5% 베타딘 용액을 적용하였고, 이어서 멸균 식염수로 세정하였다. 개코원숭이 (도 6)는 눈당 2.02×10^{12} vg의 최종 투여량을 생산하기 위해 유리체 내 주입에 의해 rAAV의 3.4×10^{13} vg 제조물 60 μ l를 투여받았다. 아프리카 녹색 원숭이는 눈당 5×10^{11} vg의 최종 투여량을 생산하기 위해 ITV 주입에 의해 rAAV 벡터의 1×10^{13} vg 제조물 50 μ l를 투여받았다. 중심 유리체로의 ITV 주입은 안구의 및 안구내 바늘 배치의 완전한 가시화를 가능케 하는 수술적 배율 하에서 가장자리에서 ~2.5 mm 떨어진 거상연 (ora serrata)의 수준에서 측두하로 삽입된 31-게이지 0.375 인치 바늘 (Terumo)을 사용하여 투여된다. 중심 유리체 배치는 주입 시점에 바늘 팁의 직접적인 관찰에 의해 확인하였다. ITV 주입에 이어서 국소 삼중 항생제 연고를 투여하였다.
- [0219] **세극-등 현미경검사 (Slit-lamp biomicroscopy).** 각 원숭이 눈의 안구 앞부분을 염증을 모니터링하기 위하여 기저선 스크리닝 도중 및 주입-후 4주째 (28일째), 8주째 (56일째) 및 12주째 (84일째)에 세극-등 현미경검사로 검사하였다. 어떠한 비정상도 관찰되지 않았다.
- [0220] **안저 검사 및 촬영술.** 래트 및 모래쥐 망막의 안구 검사 및 안저 촬영을 피닉스 미크론 (Phoenix Micron) IV

안저 현미경을 사용하여 수행하였다. 모든 동물은 안구 건강상태를 확인하기 위해 기저선 스크리닝/촬영을 실시하였고, 그 후에 GFP 전이유전자의 발현을 모니터링하기 위하여 지정된 시점에서 촬영하였다. 시신경 및 망막에의 임의의 변화 또는 육안 병소의 출현을 색깔 안저 촬영에 의해 기록하였고 GFP의 발현을 플루오르세인 필터를 이용한 형광 안저 이미징으로 가시화하였다.

[0221] 망막 검사, 안저 색깔 및 형광 촬영술, 및 NHP의 자가형광 OCT를 캐논 6D 디지털 이미징 하드웨어 및 뉴비전 (New Vision) 안저 이미지 분석 소프트웨어 및 스펙트랄리스 (Spectralis) OCT 플러스가 구비된 탑콘 (Topcon) TRC-50EX 망막 카메라를 사용하여 수행하였다. 모든 동물에 기저선 이미지화를 수행하였다. GFP 발현을 또한 유리체 내 백터 주입-후 2, 4, 8 및 12주째에 기록하였다.

[0222] **IVIS 이미징 시스템.** rAAV.루시페라제의 전달 이후 망막에서 루시페라제의 발현을 유리체 내 주입-후 2, 4, 및 8주째에 생체 내에서 IVIS 이미징 시스템을 사용하여 정량하였다. 모래쥐에 150 mg/kg의 루시페린 (PerkinElmer) (15 ml/kg의 용량으로 15 mg/ml의 루시페린)을 피하로 주입하였다. 대략 22분 후에, 동물을 3-5분간 4% 이소플루란을 흡입시켜 진정시켰다. 그 후에 즉시, 동물을 쌍으로 이미징 플랫폼 위에 놓아두고, 각 동물의 한쪽 눈의 발광을 반대쪽 눈의 이미지화에 이어서 즉시 정량하였다. 전형적으로 1×10^4 광자/초의 발광을 기록하는 발광 배경 수준을 갖는 나이브 (naive) 모래쥐를 음성 표준으로 사용하였다. 이미징 시스템의 보정을 보장하기 위해 유령 마우스 (생체발광 이미징용 XPM-2 퍼킨 엘머 유령 마우스)를 이용한 생체발광 확인을 이미지화 전에 수행하였다.

[0223] **면역조직화학.** 마우스를 치사량의 펜토바르비탈 나트륨염으로 안락사시키고 먼저 mL당 2 유닛의 헤파린을 함유하는 0.13 M 인산염 완충 식염수 (PBS) (pH 7.2-7.4)로, 이어서 PBS 중의 4% 파라포름알데히드 (PFA), 이어서 PBS 중의 4% 파라포름알데히드 플러스 1% 글루타르알데히드를 이용한 심장 관류를 통해 조직을 고정시켰다. 글루타르알데히드는 원추체 외분절이 온전한 상태로 남을 수 있도록 신경 망막을 RPE에 부착된 상태로 유지하기 위해 제공된다. 각 용액을 투여 전에 $\sim 37^\circ\text{C}$ 로 가온하였고 $\sim 35\text{-}40$ mL의 관류액을 각 단계에서 전달하였다. 일단 관류가 중단되면, 마우스를 축축한 종이 수건으로 감싸고 안구적출 및 절개 전에 2-3시간 동안 추가로 고정되게 놔두었다.

[0224] 영구적인 잉크를 사용하여 눈의 방향을 표시하고, 안구 앞부분을 제거하고, 아이-컵 (eye-cup)을 4°C 에서 밤새 4% PFA 중에서 고정한 후, 4°C 에서 PBS 중에서 보관하였다. 망막 온조직 표본을 2시간 동안 4% PFA 중에 함침된 조직들 사이에 절개된 망막을 편평화한 후 이들을 6시간 이상의 고정화를 위해 배양 플레이트로 옮겼다. 그 후에, PFA를 0.03% 아지드화 나트륨 함유 PBS (Sigma)로 교체하였다.

[0225] 회전 테이블 진탕기 상에서 항체 표지를 수행하였다. 비-특이적 표지를 차단하기 위하여, 온조직 표본을 PBS (pH 7.4) 중에 5% 당나귀 혈청 (Jackson ImmunoResearch, Cat #004-000-120), 1 mg/ml BSA (Jackson ImmunoResearch, Cat #001-000-161), 및 0.03% 트리톤 X-100을 함유하는 용액과 4°C 에서 밤새 인큐베이션하였다. 이 연구에 사용된 일차 항체는 1:200으로 희석된 토끼 항 적-녹색 (L/M) 읍신 (Millipore, Cat # AB5405)이었다. 표본을 각 30분간 3회 PBS로 세척한 후, DAPI (4',6-디아미디노-2-페닐인돌, 염산염 1:10,000; Invitrogen, Cat # D-21490) 플러스 이차 항체와 4°C 에서 밤새 인큐베이션하였다. L/M-읍신 항체에 대한 이차 항체는 항체 희석 완충제 (Invitrogen, Cat # A21206)로 1:200 희석된 알렉사 플루오르 (Alexa Fluor) 488 표지된 당나귀 항-토끼 IgG(H+L)였다. 이차 항체와의 인큐베이션에 이어 30분간 PBS로 3회 세척하고, 4% 파라포름알데히드로 30분간 후-고정하고, 30분간 PBS로 3회 더 세척하였다. 마지막으로, 망막 절편을 글리세롤 중의 2% DABCO와 함께 슬라이드 위에 놓아두고 커버 슬립으로 덮었다.

[0226] **현미경검사법.** 마우스 망막 온조직 표본의 광각 이미지를 $20\times$ (open-air) 대물렌즈를 구비한 니콘 이클립스 (Nikon Eclipse) E1000 및 $1.5\times$ 광학 줌을 구비한 카메라 세트를 사용하여 획득하였다. 각 표본에 대해, 50개의 광학 절편을 $0.5\ \mu\text{m}$ 사이를 두고 취하고 M-읍신 Z-스택 (stack)을 ImageJ로 재구성하였다. Z-스택을 외분절의 길이가 먼 내에 있도록 배양하였고, 항체 염색이 시작되고 끝난 사이의 거리를 외분절의 길이의 척도로서 평가하였다. 또한, Z-스택의 3D 프로젝션을 생성하였고 외분절에서 시각적 M-읍신을 갖는 원추체의 개수를 정량할 수 있었다.

[0227] 공초점 이미지 슬라이스를 Olympus FluoViewTM FV1000을 사용하여 획득하였다. 절편을 $20\times$ 유침 (oil immersion) 렌즈 ($0.5\ \mu\text{m}$ 사이를 두고 40개 이미지를 취함)를 사용하여 이미지화하였고 Z-스택을 ImageJ로 재구성하였다. 채널 노출 수준을 어도비 포토샵 (Adobe Photoshop)을 사용하여 이미지 내 및 이미지간에 평형화하였다. 망막 온조직 표본의 경우, 이미지를 $10\times$ 오픈-에어 렌즈를 사용하여 취하였고 모자이크를 어도비 포토

토샵 고유의 모자이크 컨스트럭션 소프트웨어를 이용하여 구성하였다.

[0228]

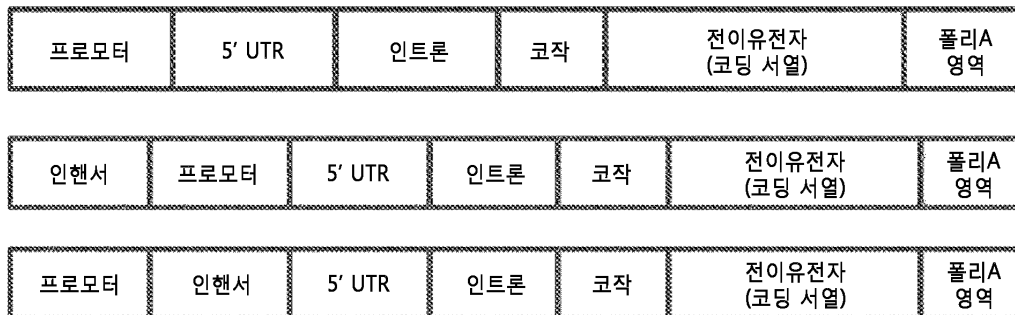
폴리뉴클레오타이드 카세트의 조직 특이성을 검사하는 실험. 이 경우에, GFP를 인코딩하는 작제물을 유리체 내, 망막하, 또는 근육 내와 같은 하나 이상의 투여 경로를 통해 주입한다. 그 후에 동물을 희생시키고 조직을 - 작제물의 존재를 나타내는 DNA 서열을 검출하기 위해 - qPCR 및 - 작제물이 활발히 발현되는 영역을 검출하기 위해 - GFP 발현으로 분석하였다. DNA 서열의 부재는 소정의 조직에 대한 생체분포의 결여를 나타내는 반면, 전이유전자 발현 (mRNA 또는 단백질 수준)의 결여와 함께 DNA 서열의 존재는 그 조직에서 발현의 부재이지만 벡터의 존재를 나타낸다. 이 방식으로, 원추 광수용체에 대한 특이성의 수준을 확립할 수 있고, 시신경, 간, 비장, 또는 뇌 조직과 같은 비-표적 조직에서의 발현 없이 원추 광수용체 세포로 발현을 제한하는 측면에서 본 발명의 유용성을 결정하는데 사용될 수 있다. 유리체 내 AAV는 뇌에 생체분포하는 것으로 알려져 있고 (Provost et al) 그래서 다원추 광수용체를 표적하는 고도로 발현된, 향상된 작제물이 망막의 표적 세포로 발현을 제한하고 비-표적 전이유전자 발현과 연관된 가능한 부정적인 효과를 제한하는데 유용할 것이다.

[0229]

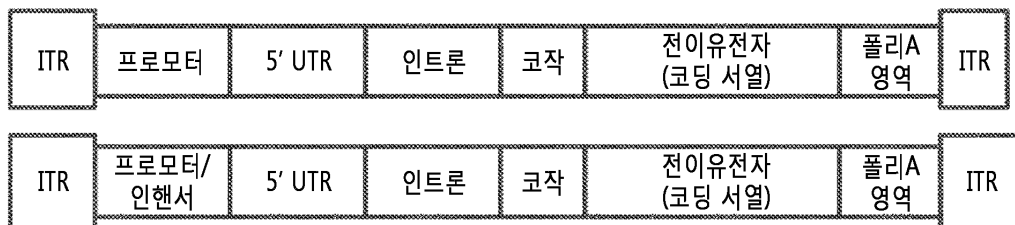
전술한 바는 단지 본 발명의 원리를 설명한다. 당해 분야의 숙련자는, 본원에 명백히 기술되거나 나타나지 않더라도, 발명의 원리를 구현하고 그의 요지 및 범주 내에 포함되는 다양한 배합을 고안할 수 있을 것으로 이해될 것이다. 나아가, 본원에 언급된 모든 예시 및 조건부 용어는 주로 독자가 발명의 원리 및 발명자들에 의해 당해 분야를 발전시키는데 기여한 원리를 이해하는 것을 보조하기 위한 것으로 의도되고, 이렇게 특별히 언급된 예시 및 조건으로 제한되지 않는 것으로 해석될 것이다. 더욱이, 발명의 원리, 측면, 및 실시양태뿐만 아니라 이의 특정한 예시를 언급하는 본원의 모든 진술은 이들의 구조적 및 기능적 등가물 모두를 포함하는 것으로 의도된다. 또한, 이러한 등가물에는 현재 알려진 등가물과 미래에 개발될 등가물, 즉 구조와 무관하게, 동일한 기능을 수행하는 개발된 임의의 요소들 모두를 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, 본 발명의 범주는 본원에 나타나고 기술된 예시적인 실시양태로 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 그보다, 본 발명의 범주 및 요지는 첨부된 특허청구범위에 의해 구현된다.

도면

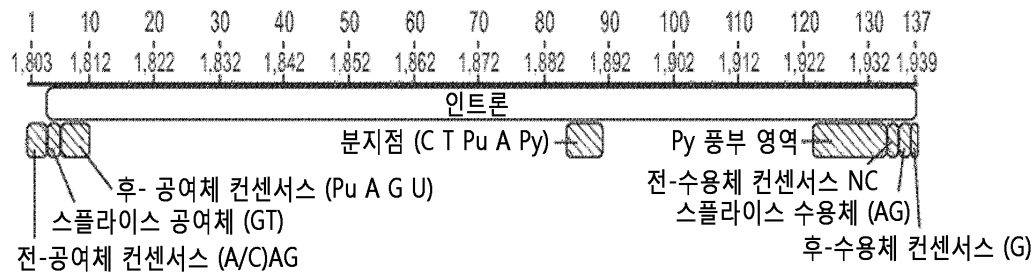
도면1a



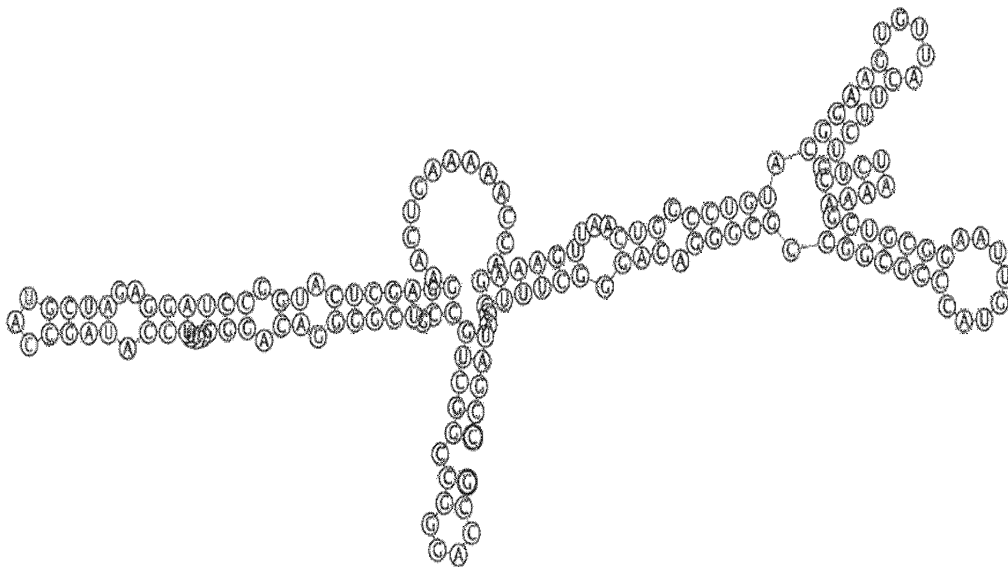
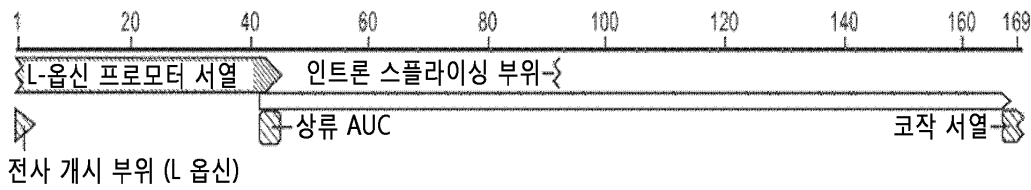
도면1b



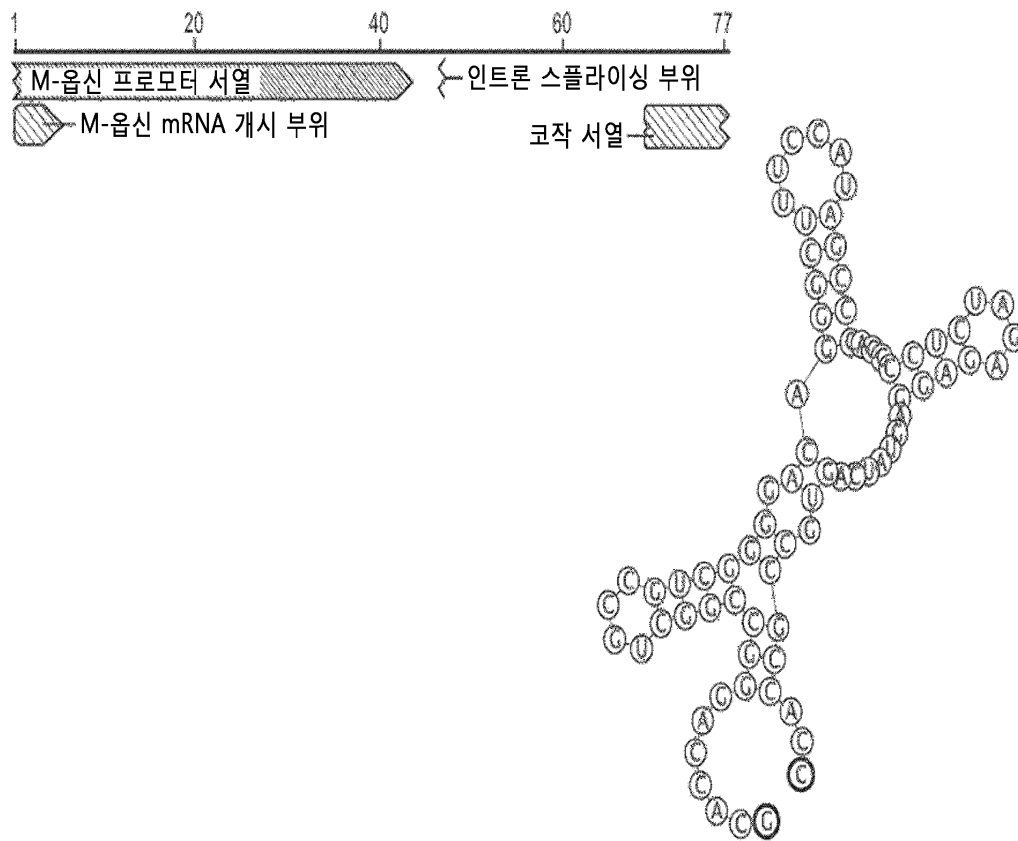
도면2



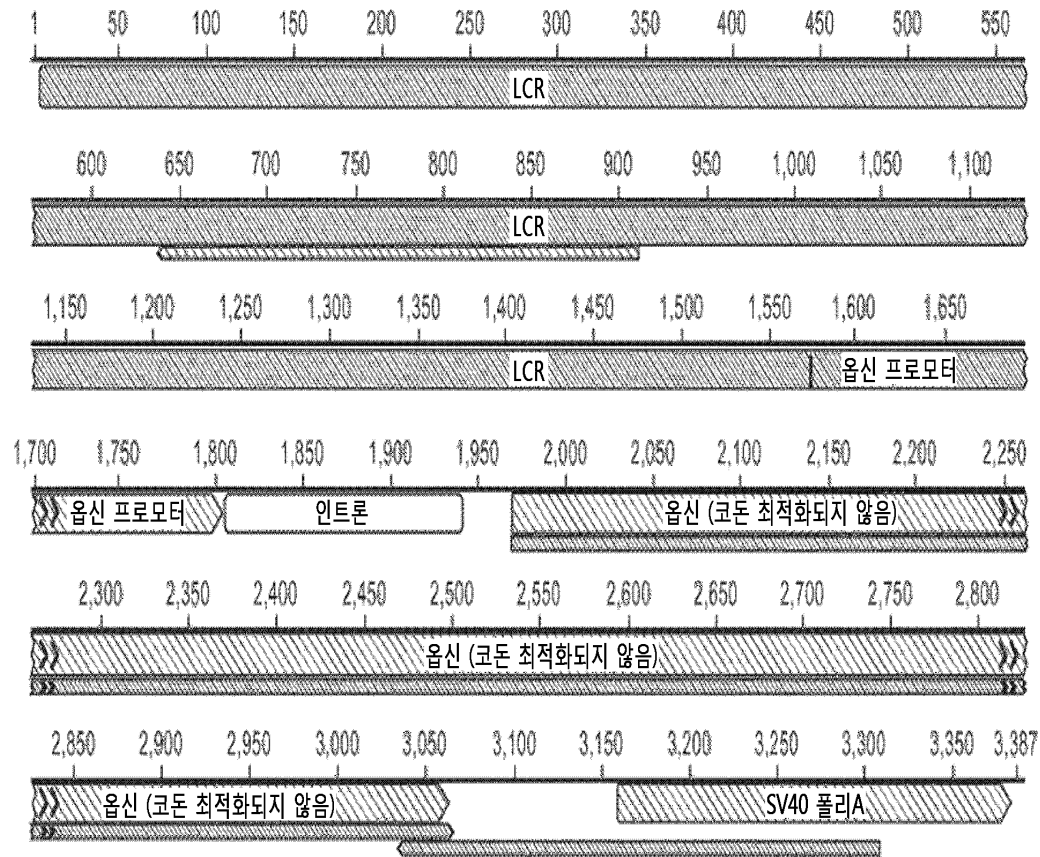
도면3a



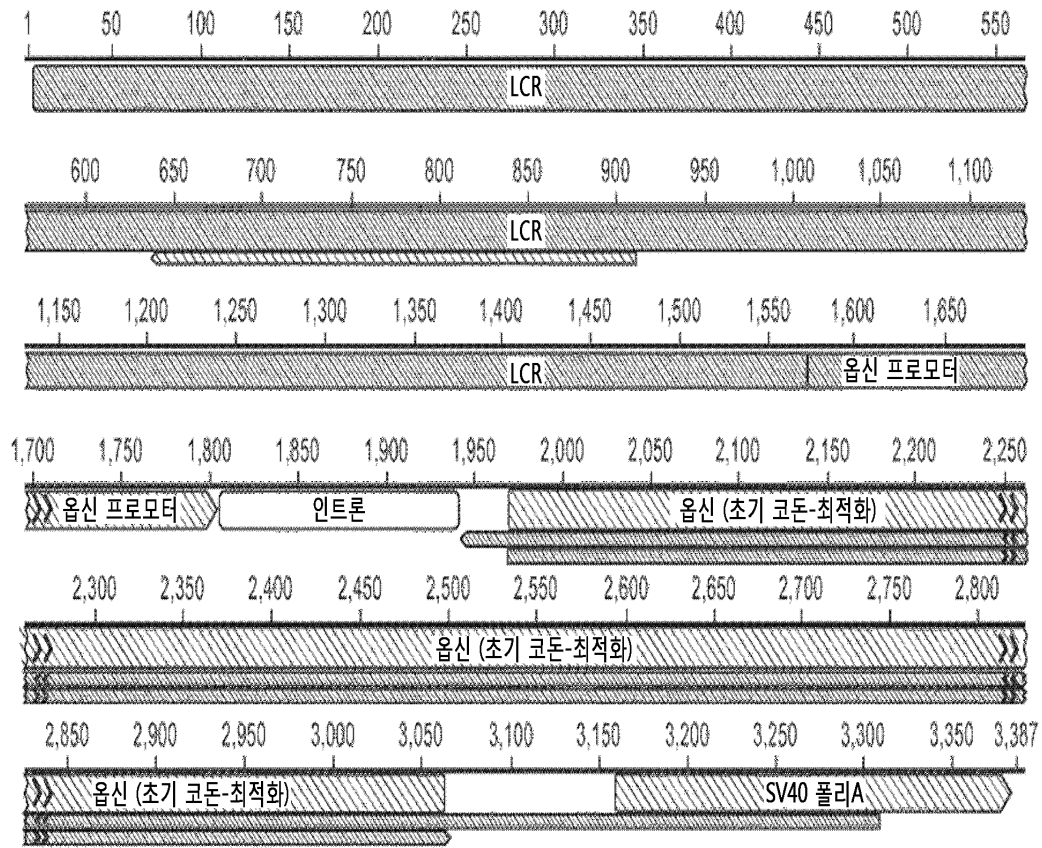
도면3b



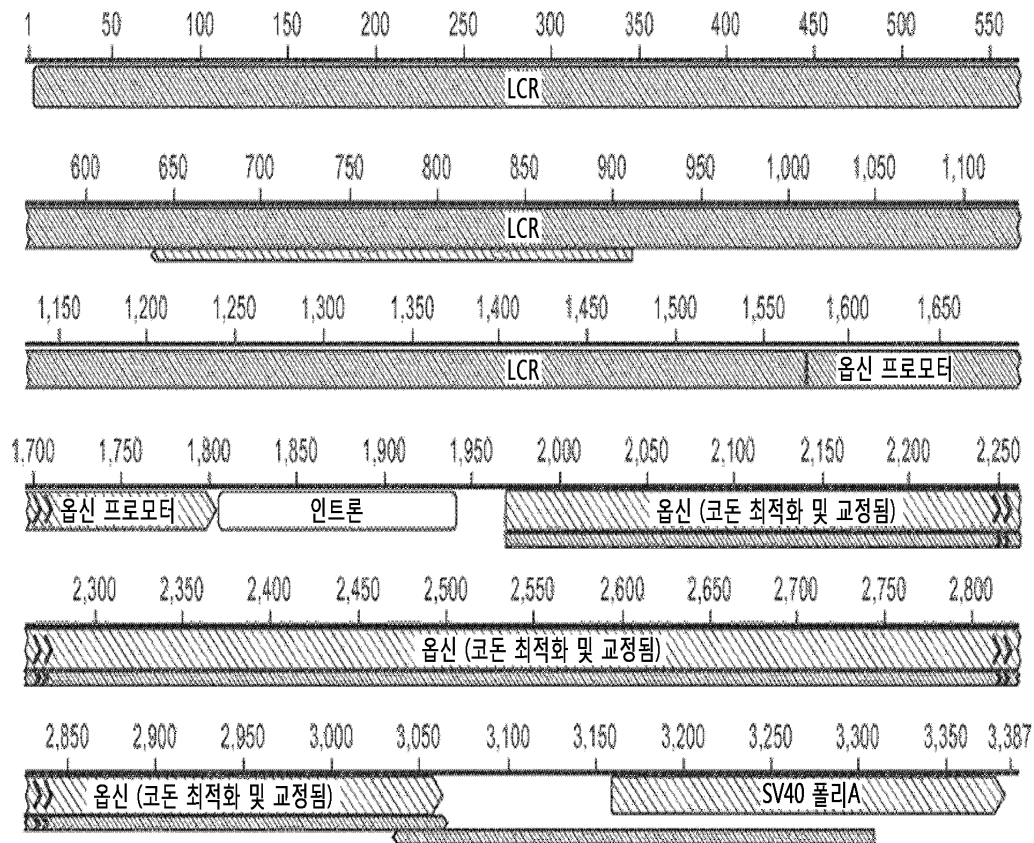
도면4a



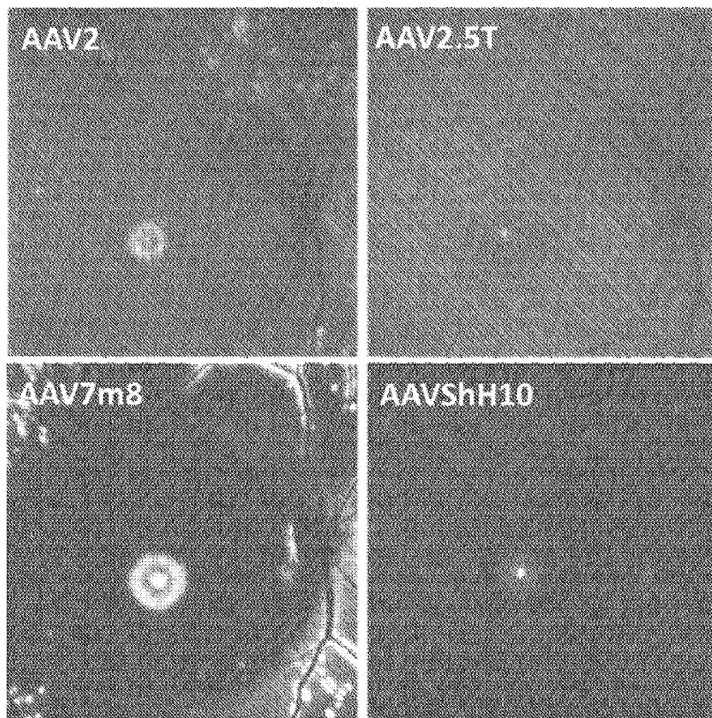
도면4b



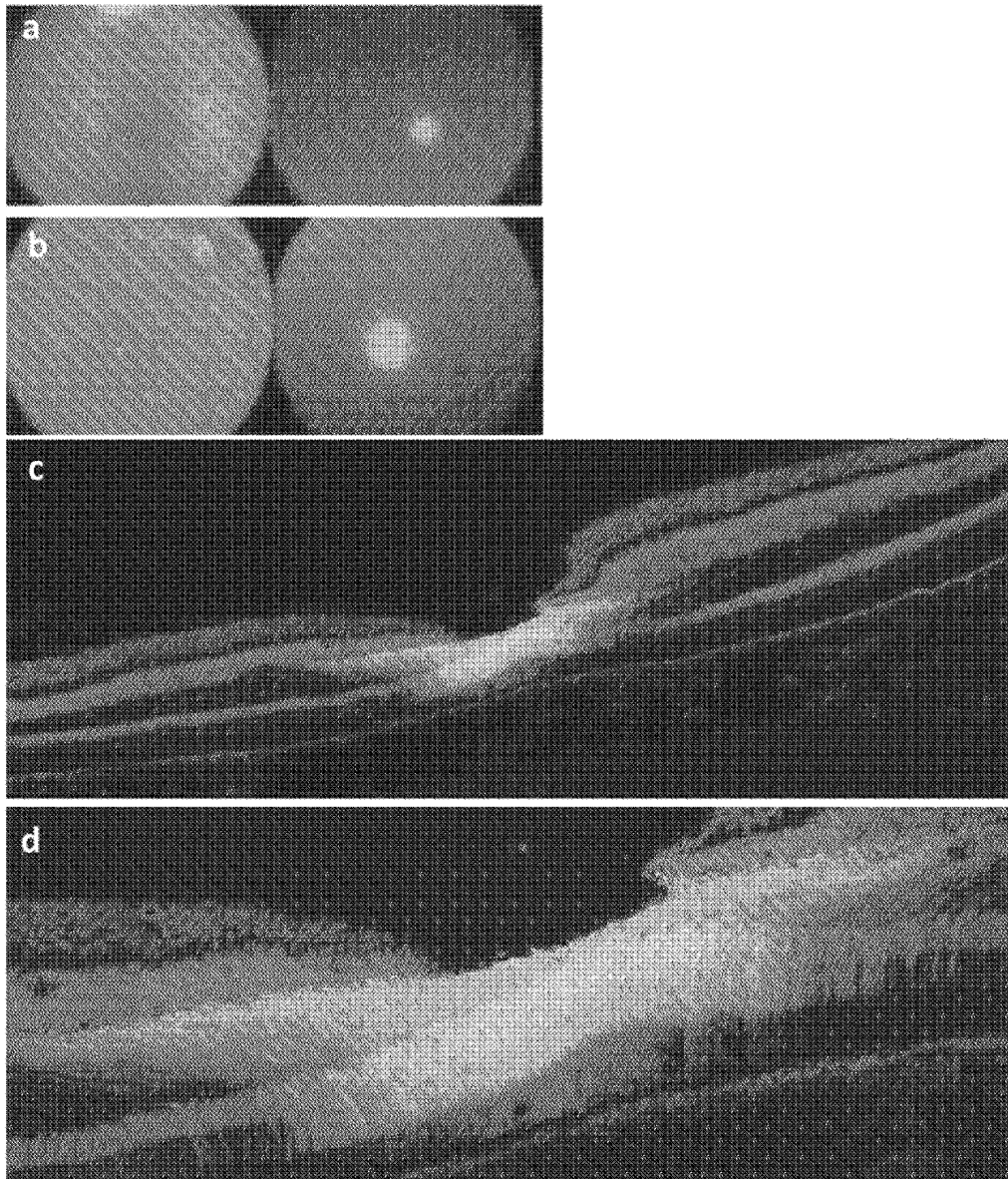
도면4c



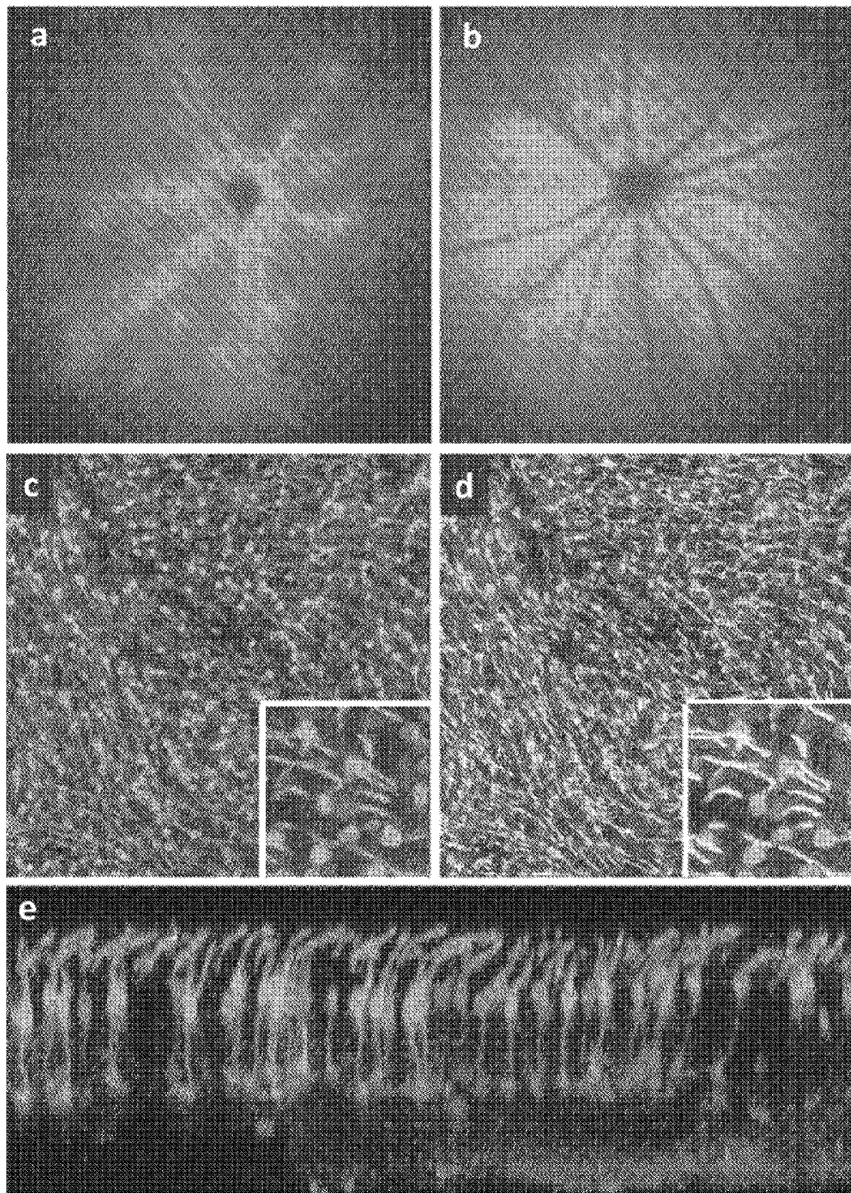
도면5



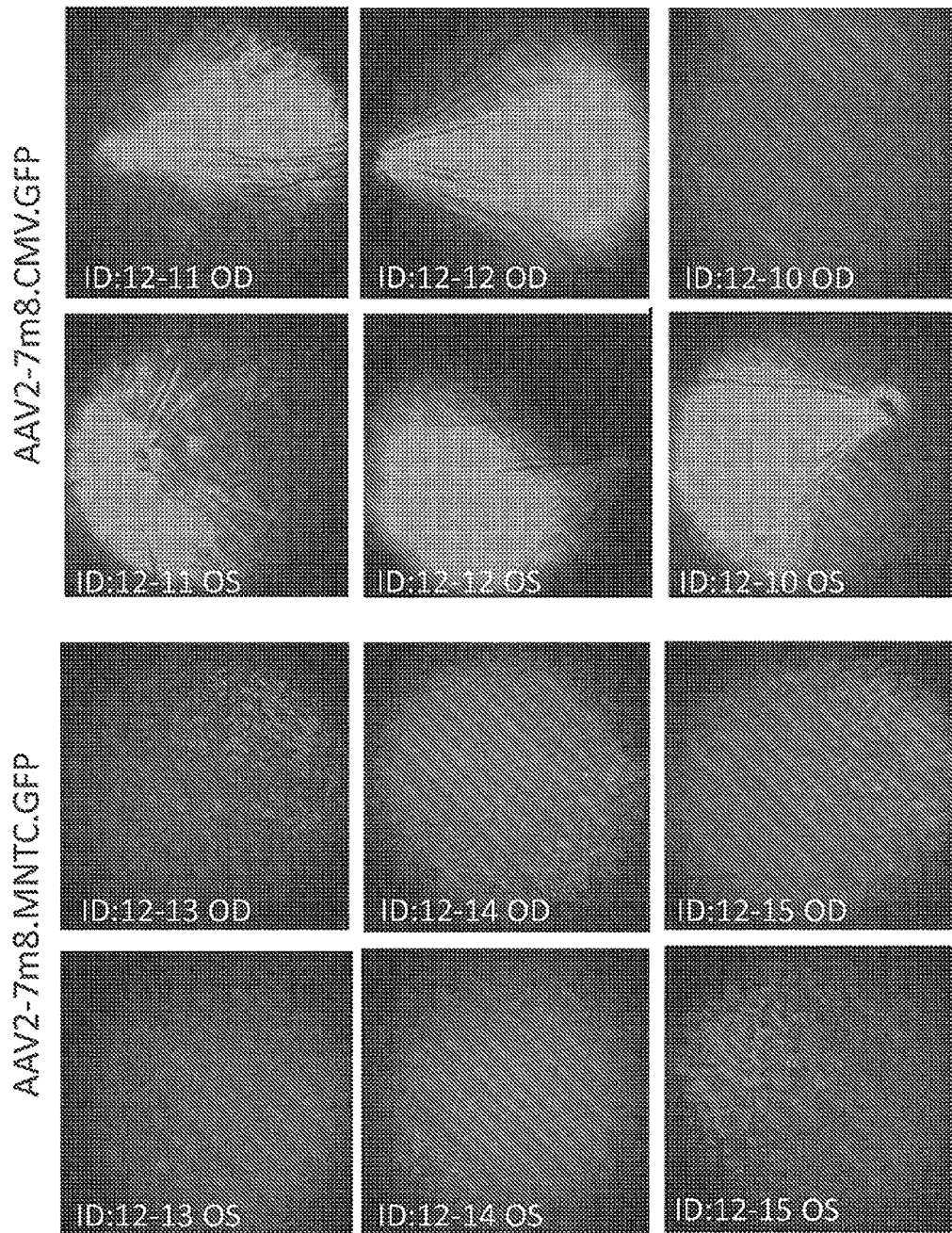
도면6



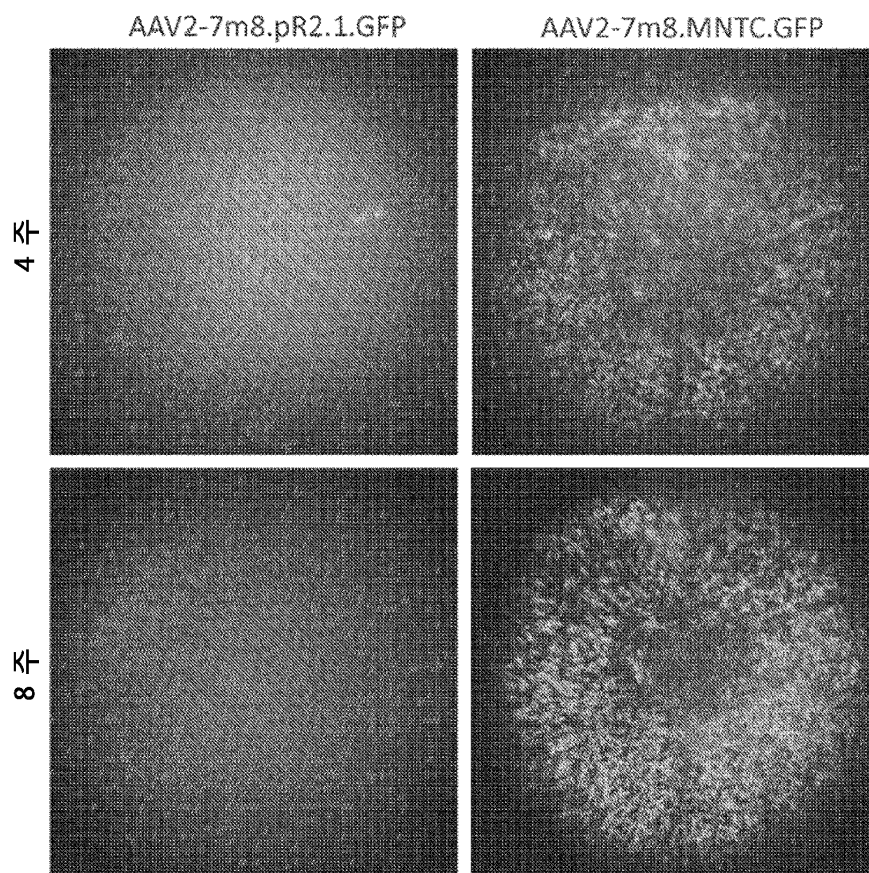
도면7



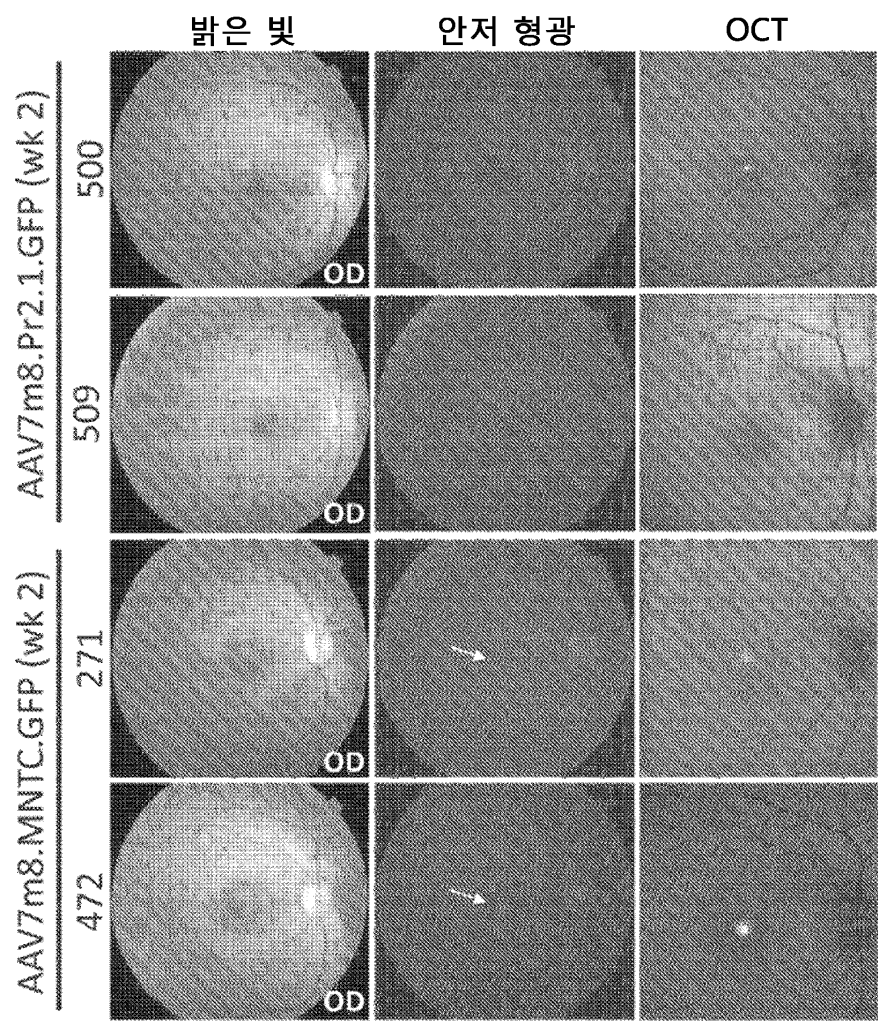
도면8a



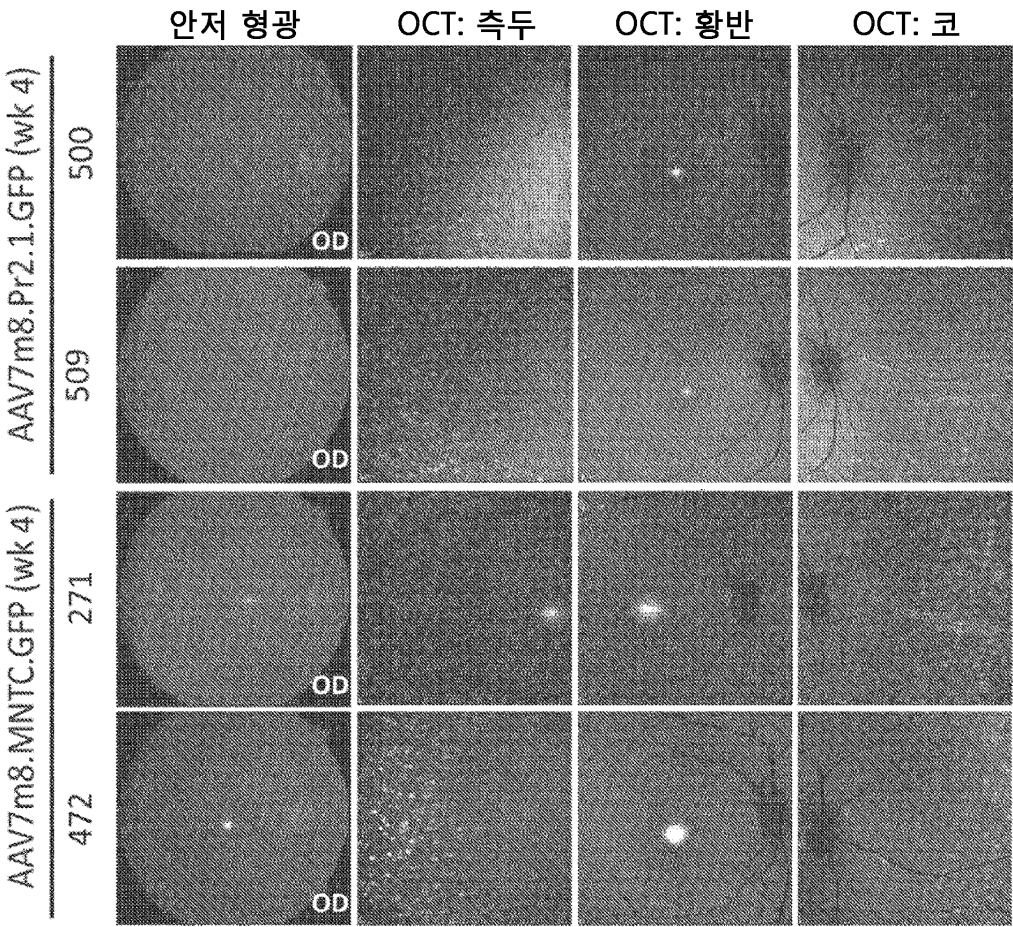
도면8b



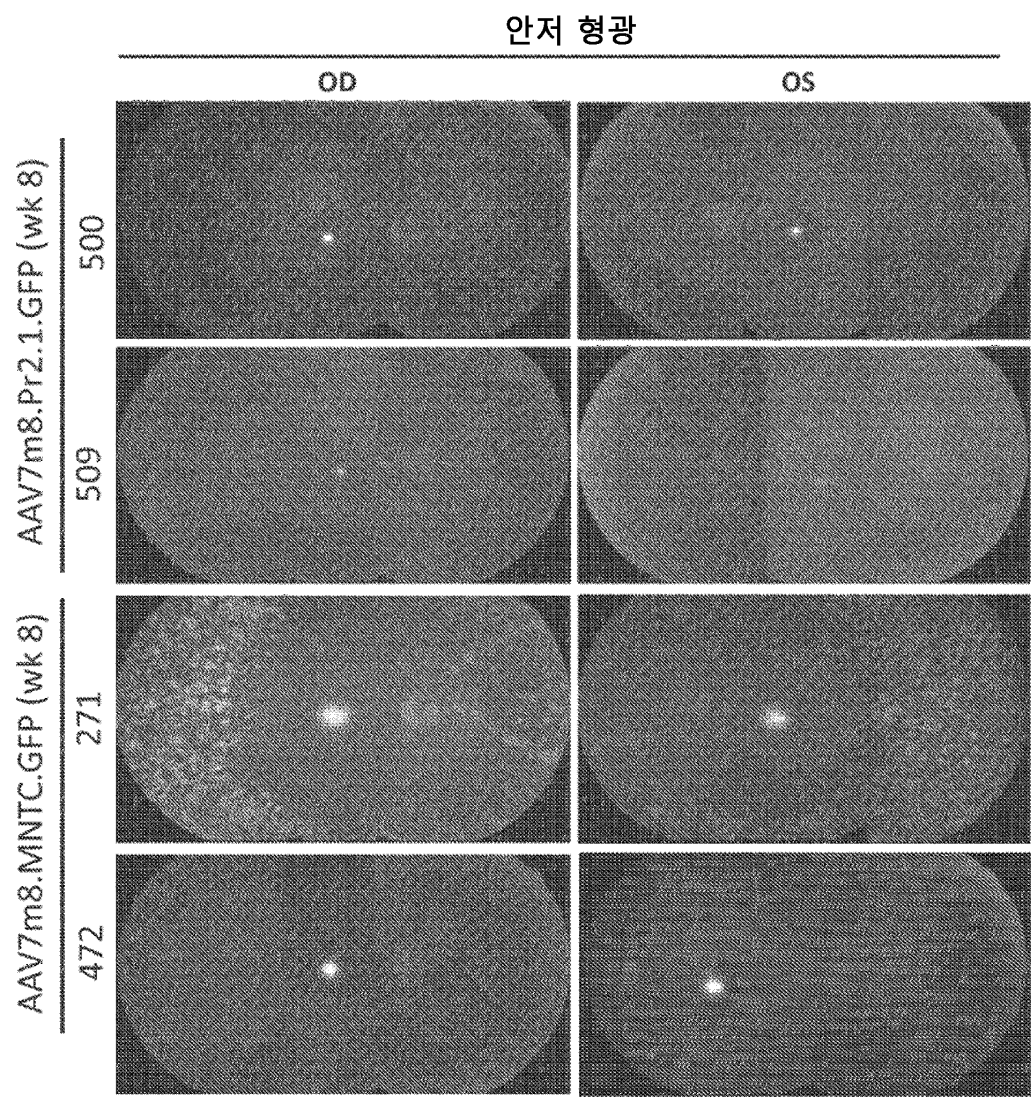
도면9a



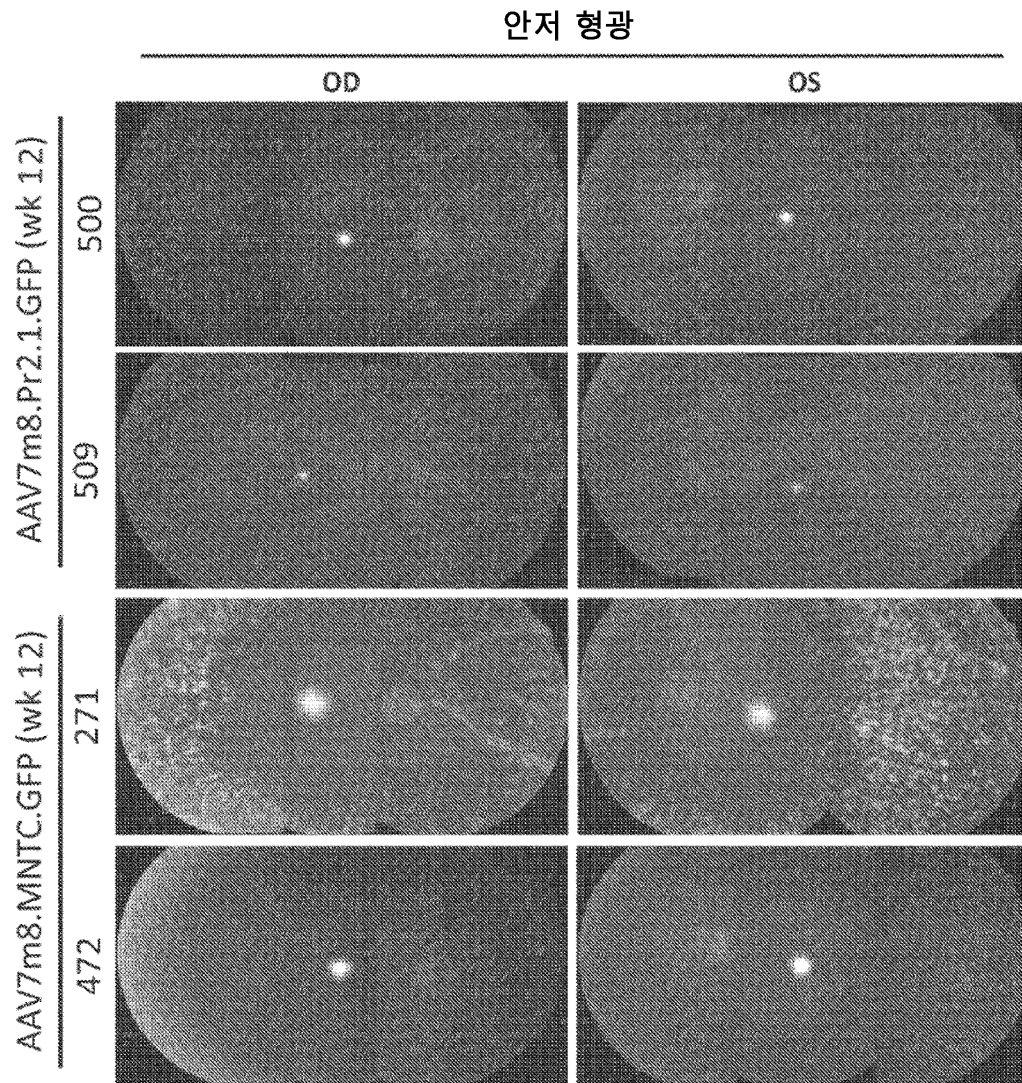
도면9b



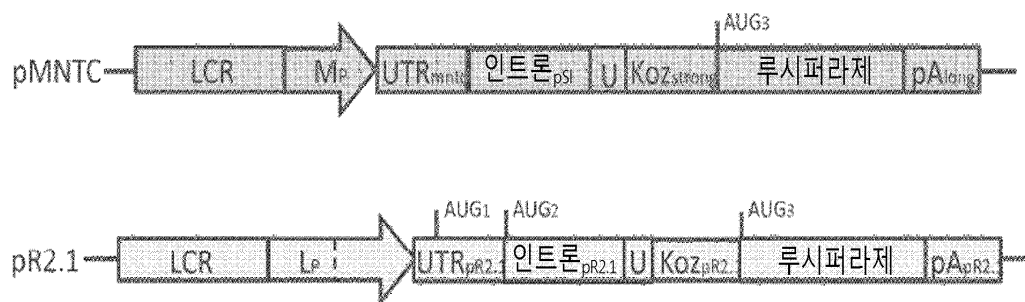
도면9c



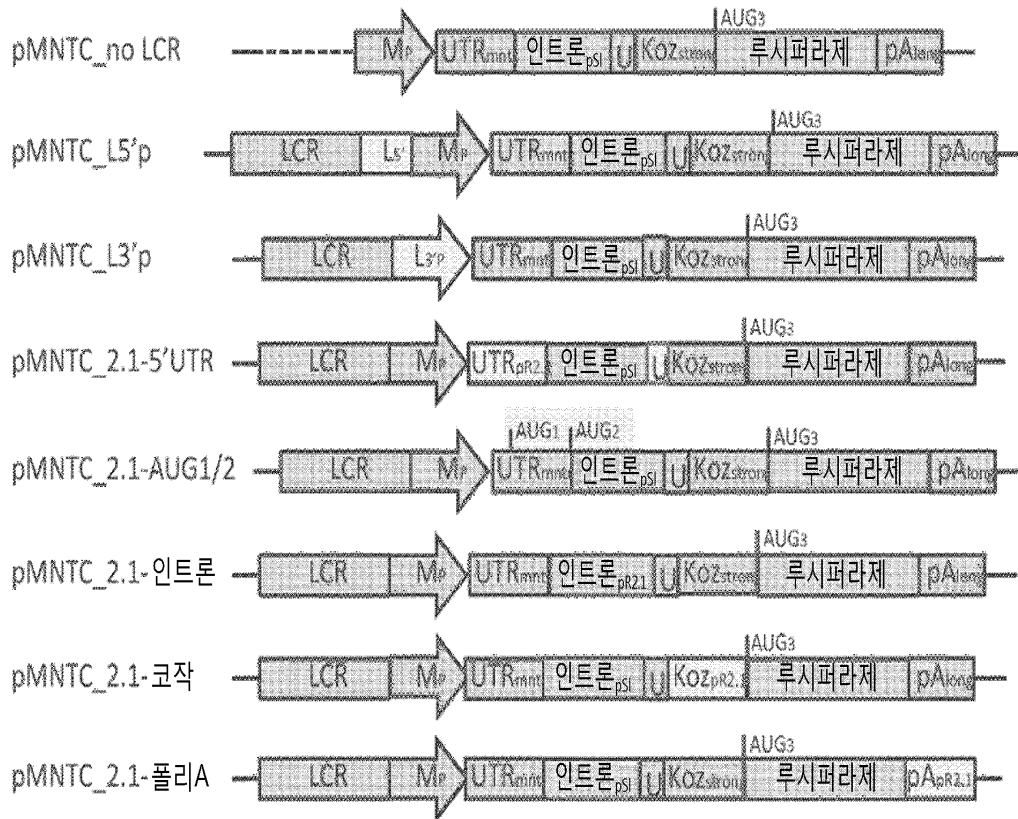
도면9d



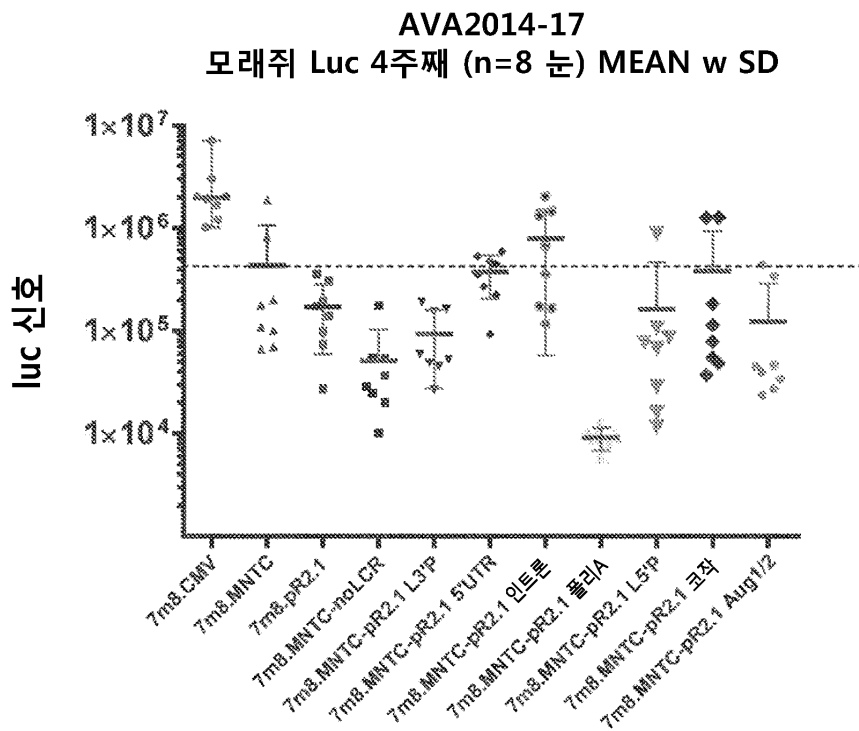
도면10a



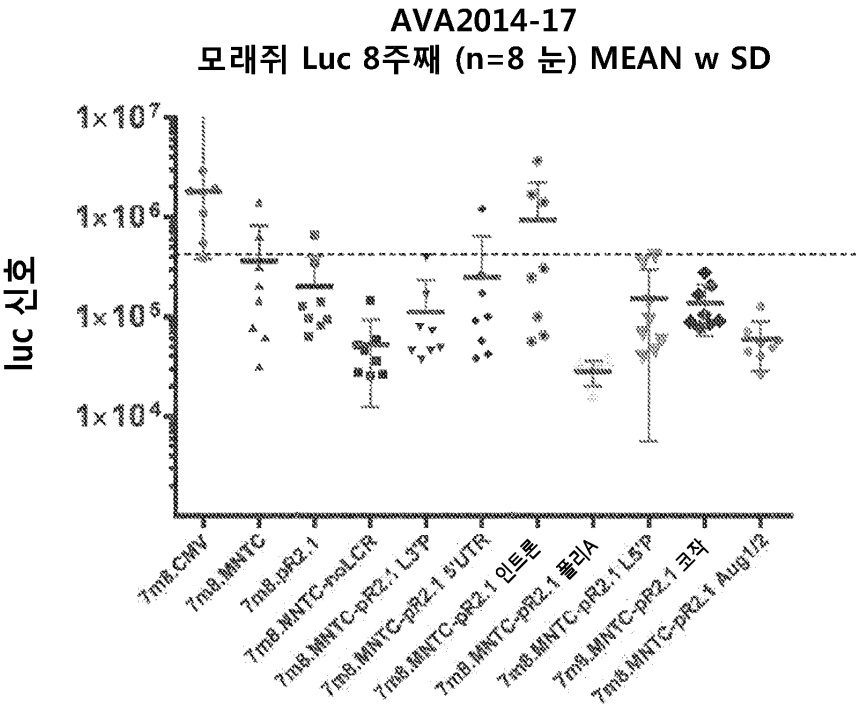
도면10b



도면10c



도면10d



서열 목록

SEQUENCE LISTING

- <110> Adverum Biotechnologies, Inc.
University of washington
- <120> COMPOSITIONS AND METHODS FOR ENHANCED GENE EXPRESSION IN CONE CELLS
- <130> IPA161278-US
- <150> US 61/954,330
- <151> 2014-03-17
- <150> US 62/127,185
- <151> 2015-03-02
- <160> 103
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 494
- <212> DNA
- <213> Homo sapiens
- <400> 1

ggatccggtt ccaggcctcg gccctaaata gtctccctgg gctttcaaga gaaccacatg 60
 agaaaggagg attcgggctc tgagcagttt caccacccac cccccagtct gcaaatcctg 120
 acccgtgggt ccacctgccc caaaggcgga cgcaggacag tagaaggga cagagaacac 180
 ataaacacag agagggccac agcggctccc acagtcaccg ccaccttcct ggcggggatg 240
 ggtggggcgt ctgagtttgg ttccagcaa atccctctga gccgcccttg cgggctcgcc 300
 tcaggagcag gggagcaaga ggtgggagga ggaggtctaa gtcccaggcc caattaagag 360
 atcagtagt gtagggtttg ggagctttta aggtgaagag gcccgggctg atccacagg 420
 ccagtataaa gcgccgtgac cctcaggtga tgcgccaggg ccggtgccc tcggggacag 480
 ggctttccat agcc 494

<210> 2

<211> 494

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

ttatttagta gaaacggggt ttcacatgt tagtcaggct ggtcgggaac tctgacctc 60
 aggagatcta cccgccttgg cctcccaaag tctgggatt acaggcgtgt gccactgtgc 120
 ccagccactt ttttttagac agagtcttgg tctgttggcc aggctagagt tcagtggcgc 180
 catctcagct cactgcaacc tccgcctccc agattcaagc gattctctg cctcgacctc 240
 ccagtagctg ggattacagg ttccagcaa atccctctga gccgccccg ggggctcgcc 300
 tcaggagcaa ggaagcaagg ggtgggagga ggaggtctaa gtcccaggcc caattaagag 360
 atcagatggt gtaggatttg ggagctttta aggtgaagag gcccgggctg atccactgg 420
 ccggtataaa gcaccgtgac cctcaggtga cgcaccaggg ccggtgccc tcggggacag 480
 ggctttccat agcc 494

<210> 3

<211> 568

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

ctaggcattg tcaagttgcc taagtctgt tccatcaagg ctgtttactg atgtgcttcc 60
 agggcactcc ccactccag ccctttctg cagcccaggg ctggttcta gcctctcagc 120
 agacttaaga tgggcacctt ccacaaagg gcagatgagt tgaggaaaac ttaactgata 180

cagttgtgcc agaagccaaa ataagaggcg tgccctttct atagcccat taaaagaaca 240
 aaaaagtga agcatcttca gtgaatatgg gtcagcacct cccagacctc agggagtcca 300
 ctctgttca tcccagcacc cagcattgca tatccagatt atttgagccc aatctcttat 360
 cctctgaaga acacaatcgg ctttggggcc acaaaagggt taggtagtgg tttagggatt 420
 tctaatccca aactttgtcc ttgggagggt taggattagt attgatcatt cacagagccc 480
 aagtgttttt agaggagggg ttttgtgggg tgggaggatc acctataaga ggactcagag 540
 gggggtgttg ggcattcatg agaaaaat 568

<210> 4

<211> 1555

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

ccagggtgag attatgaggc tgagctgaga atatcaagac tgtaccgagt agggggcctt 60
 ggcaagtgtg gagagcccg gagctggggc agaggcgga gtacggtgtg cgtttacgga 120
 cctcttcaaa cgaggttaga aggtcagaag tcaaaaagg aacaaatgat gttaaccac 180
 acaaaatga aaatccaatg gttgatatc cattccaat acacaaaggc aacggataag 240
 tgatccgggc caggcacaga aggccatgca ccgtaggat tgcaactcaga gctcccaat 300
 gcataggaat agaagggtgg gtgcaggagg ctgagggtg gggaaagggc atgggtgttt 360

catgaggaca gagcttccgt ttcattgcaat gaaaagagtt tggagacgga tgggtgtgac 420
 tggactatac acttacacac ggtagcgatg gtacactttg tattatgtat attttaccac 480
 gatcttttta aagtgtcaaa ggcaaatggc caaatggttc cttgtcctat agctgtagca 540
 gccatcggtt gttagtga aagccctga gtcaagatga cagcagcccc cataactcct 600
 aatcggtctt cccgcgtgga gtcatttagg agtagtcgca ttagagacaa gtccaacatc 660
 taatcttcca cctggccag ggccccagct ggcagcgagg gtgggagact ccgggcagag 720
 cagagggcgc tgacattggg gcccgccctg gcttgggtcc ctctggcctt tccccagggg 780

ccctctttcc ttggggcttt cttgggccgc cactgtctcc gctcctctcc ccccatccca 840
 cccctcacc cctcgttct tcatatcctt ctctagtgt cctccactt tcatccacc 900
 ttctgcaaga gtgtgggacc acaaatgagt ttccacctgg cctggggaca cacgtgcccc 960
 cacaggtgct gagtgacttt ctaggacagt aatctgcttt aggctaaaat gggacttgat 1020
 ctctgttag ccctaatcat caattagcag agccggtgaa ggtgcagaac ctaccgcctt 1080
 tccaggcctc ctccacctc tgccacctcc actctcttc ctgggatgtg ggggctggca 1140

cacgtgtggc ccagggcatt ggtgggattg cactgagctg ggtcattagc gtaatcctgg 1200

acaagggcag acagggcgag cggagggcca gctccggggc tcaggcaagg ctgggggctt 1260

ccccagaca cccactcct cctctgctgg accccactt catagggcac ttcgtgttct 1320

caaagggtt ccaaatagca tggtagcctt ggatgccag ggaagcctca gagttgctta 1380

tctccctcta gacagaagg gaatctcgt caagaggag aggtcgcct gttcaaggcc 1440

accagccag ctcatggcgg taatgggaca aggtggcca gccatccac ctcagaagg 1500

gacccgttg ggcaggtgat ctgaggag gctcacttct gggtctcaca ttctt 1555

<210> 5

<211> 189

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified SV40 intron

<400> 5

gatccgttac tcgaggaact gaaaaaccag aaagttaact ggtaagtta gtctttttgt 60

cttttatttc aggtcccgga tccgttggtg gtgcaaatca aagaactgct ctcagtga 120

tgttgctttt acttctagc ctgtacggaa gtgttacttc tgctctaaaa gctgcggaat 180

tgtaccgc 189

<210> 6

<211> 1114

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 6

atgagaaaaa tgcggagga agagttttat ctgttcaaaa atatctcttc agtggggccg 60

tgggatgggc ctcagtacca cattgccct gtctgggcct tctacctca ggcagcttc 120

atgggcactg tcttcttat agggttccca ctcaatgcca tggctgctgt ggccacactg 180

cgctacaaaa agttgcggca gccctcaac tacattctgg tcaacgtgtc cttcggaggc 240

ttctctctct gcatcttctc tgtcttcct gtcttcgtcg ccagctgtaa cggatacttc 300

gtcttcggtc gccatgtttg tgctttggag ggcttcttg gcactgtagc aggtctggtt 360

acaggatggt cactggcctt cctggccttt gagcgctaca ttgtcatctg taagcccttc 420

ggcaacttcc gcttcagctc caagcatgca ctgacggtgg tcttggtac ctggaccatt 480

ggtattggcg tctccatccc acccttcttt ggtggagcc ggttcatccc tgagggcctg 540

cagtgttcct gtggccctga ctgggtacacc gtgggcacca aataccgcag cgagtcctat 600
acgtggttcc tcttcatctt ctgcttcatt gtgcctctct cctcatctg cttctcctac 660
actcagctgc tgagggccct gaaagctgtt gcagctcagc agcaggagtc agctacgacc 720
cagaaggctg aacgggaggt gagccgcatg gtggttgtga tggtaggata cttctgtgtc 780
tgctacgtgc cctacgcggc cttcgccatg tacatggta acaaccgtaa ccatgggctg 840
gacttacggc ttgtcaccat tcttcattc ttctccaaga gtgcttgcac ctacaatccc 900
atcatctact gcttcatgaa taagcagttc caagcttgca tcatgaagat ggtgtgtggg 960

aaggccatga cagatgaatc cgacacatgc agctcccaga aaacagaagt ttctactgtc 1020
tcgtctaccc aagtggccc caactgagga cccaatattg gcctgtttgc aacagctaga 1080
attaaatttt acttttaaaa aaaaaaaaaa aaaa 1114

<210> 7

<211> 348

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Met Arg Lys Met Ser Glu Glu Glu Phe Tyr Leu Phe Lys Asn Ile Ser

1 5 10 15

Ser Val Gly Pro Trp Asp Gly Pro Gln Tyr His Ile Ala Pro Val Trp

20 25 30

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

35 40 45

Phe Pro Leu Asn Ala Met Val Leu Val Ala Thr Leu Arg Tyr Lys Lys

50 55 60

Leu Arg Gln Pro Leu Asn Tyr Ile Leu Val Asn Val Ser Phe Gly Gly

65 70 75 80

Phe Leu Leu Cys Ile Phe Ser Val Phe Pro Val Phe Val Ala Ser Cys

85 90 95

Asn Gly Tyr Phe Val Phe Gly Arg His Val Cys Ala Leu Glu Gly Phe

100 105 110

Leu Gly Thr Val Ala Gly Leu Val Thr Gly Trp Ser Leu Ala Phe Leu

115 120 125

Ala Phe Glu Arg Tyr Ile Val Ile Cys Lys Pro Phe Gly Asn Phe Arg

130 135 140
Phe Ser Ser Lys His Ala Leu Thr Val Val Leu Ala Thr Trp Thr Ile
145 150 155 160

Gly Ile Gly Val Ser Ile Pro Pro Phe Phe Gly Trp Ser Arg Phe Ile
165 170 175
Pro Glu Gly Leu Gln Cys Ser Cys Gly Pro Asp Trp Tyr Thr Val Gly
180 185 190
Thr Lys Tyr Arg Ser Glu Ser Tyr Thr Trp Phe Leu Phe Ile Phe Cys
195 200 205
Phe Ile Val Pro Leu Ser Leu Ile Cys Phe Ser Tyr Thr Gln Leu Leu
210 215 220

Arg Ala Leu Lys Ala Val Ala Ala Gln Gln Gln Glu Ser Ala Thr Thr
225 230 235 240
Gln Lys Ala Glu Arg Glu Val Ser Arg Met Val Val Val Met Val Gly
245 250 255
Ser Phe Cys Val Cys Tyr Val Pro Tyr Ala Ala Phe Ala Met Tyr Met
260 265 270
Val Asn Asn Arg Asn His Gly Leu Asp Leu Arg Leu Val Thr Ile Pro
275 280 285

Ser Phe Phe Ser Lys Ser Ala Cys Ile Tyr Asn Pro Ile Ile Tyr Cys
290 295 300
Phe Met Asn Lys Gln Phe Gln Ala Cys Ile Met Lys Met Val Cys Gly
305 310 315 320
Lys Ala Met Thr Asp Glu Ser Asp Thr Cys Ser Ser Gln Lys Thr Glu
325 330 335
Val Ser Thr Val Ser Ser Thr Gln Val Gly Pro Asn
340 345

<210> 8

<211

> 1998

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 8

cccactggcc ggtataaagc accgtgaccc tcaggtgacg caccagggcc ggctgccgtc	60
ggggacaggg ctttccatag ccatggccca gcagtggagc ctccaaagc tgcaggccg	120
ccatccgcag gacagctatg aggacagcac ccagtccagc atcttcacct acaccaacag	180
caactccacc agaggccctt tcgaaggccc gaattaccac atcgctccca gatgggtgta	240
ccacctcacc agtgtctgga tgatctttgt ggtcattgca tccgtcttca caaatgggct	300
tgtgctggcg gccacatga agttcaagaa gctgcgccac ccgctgaact ggatcctggt	360
gaacctggcg gtcgctgacc tggcagagac cgtcatcgcc agcactatca gcgttgtgaa	420
ccaggcttat ggctacttgc tgctgggcca cctatgtgt gtcttgagg gctacaccgt	480
ctccctgtgt gggatcacag gtctctggtc tctggccatc atttctggg agagatggat	540
ggtggtctgc aagcccttg gcaatgtgag atttgatgcc aagctggcca tctgggcat	600
tgccttctcc tggatctggg ctgctgtgtg gacagcccg cccatctttg gttggagcag	660
gtactggccc caggccctga agacttcatg cggcccagac gtgttcagcg gcagctcgta	720
ccccggggtg cagtcttaca tgattgtcct catggtcacc tgctgcatca cccactcag	780
catcatcgtg ctctgtacc tccaagtgtg gctggccatc cgagcgggtg caaagcagca	840
gaaagagtct gaatccacc agaaggcaga gaaggaagt acgcgcatgg tgggtgtgat	900
ggtcttgga ttctgttct gctggggacc atacgccttc ttcgcatgct ttgctgtgc	960
caacctggc tacccttcc accctttgat ggctgccctg ccggccttct ttgccaaaag	1020
tgccactatc tacaaccccg ttatctatgt ctttatgaac cggcagtttc gaaactgcat	1080
cttgacgtt ttcggaaga aggttgacga tggctctgaa ctctccagcg cttccaaaac	1140
ggaggtctca tctgtgtcct cggtatcgcc tgcatgaggt ctgcctcta cccatccgc	1200
ccaccggggc ttggccacc tctcttttcc cctccttct ccatccctgt aaaataaatg	1260
taatttatct ttgccaaaac caacaaagtc acagaggctt tactgcagt gtgggaccac	1320
ctgagcctct gcgtgtgcag gcactgggtc tcgagagggt gcaaggggga taaagaggag	1380
agagcgcttc atagacttta agttttcccg agcctcatgt ctaccgatgg cgtgaaagga	1440
tcctggcaaa acagaagtg gaggcagggt ggcgtctata tccatttcac caggctggtg	1500
gttacataat cggcaagcaa gagctgtgga ggggcttgct ggatgccctc agcaccagg	1560
aggaggagg gagctagcaa gctaaggcag gtggccctcc tggccctta aggtccatct	1620
gctggaggcc cagagtcctt ggagtacagt ctacacctgg aggggacca ttcctgccag	1680
tctgtggcag ggatggcgcg ccacctctgc caggccagga cccaagccc gatcagcatc	1740
agcatggtgc aggtgcacag gcgtgagctg atcagtacg aggggcaggc acacaaggtg	1800

gagacaaaga ccaagaggac gggtgccagt gagaggcgcg gactcaggaa ctgaacaac 1860
atctgcgggg gacggctttg gaggtgctcc gctgcctcca gttgggtgac ttgctgtagc 1920
atctccagct tggatatctg gctcttgaag gtctccgtga tctcctgcag gagacgaaaa 1980
tgcacgcacc agaagtca 1998

<210> 9

<211> 364

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Met Ala Gln Gln Trp Ser Leu Gln Arg Leu Ala Gly Arg His Pro Gln

1 5 10 15

Asp Ser Tyr Glu Asp Ser Thr Gln Ser Ser Ile Phe Thr Tyr Thr Asn

20 25 30

Ser Asn Ser Thr Arg Gly Pro Phe Glu Gly Pro Asn Tyr His Ile Ala

35 40 45

Pro Arg Trp Val Tyr His Leu Thr Ser Val Trp Met Ile Phe Val Val

50 55 60

Ile Ala Ser Val Phe Thr Asn Gly Leu Val Leu Ala Ala Thr Met Lys

65 70 75 80

Phe Lys Lys Leu Arg His Pro Leu Asn Trp Ile Leu Val Asn Leu Ala

85 90 95

Val Ala Asp Leu Ala Glu Thr Val Ile Ala Ser Thr Ile Ser Val Val

100 105 110

Asn Gln Val Tyr Gly Tyr Phe Val Leu Gly His Pro Met Cys Val Leu

115 120 125

Glu Gly Tyr Thr Val Ser Leu Cys Gly Ile Thr Gly Leu Trp Ser Leu

130 135 140

Ala Ile Ile Ser Trp Glu Arg Trp Met Val Val Cys Lys Pro Phe Gly

145 150 155 160

Asn Val Arg Phe Asp Ala Lys Leu Ala Ile Val Gly Ile Ala Phe Ser

165 170 175

Trp Ile Trp Ala Ala Val Trp Thr Ala Pro Pro Ile Phe Gly Trp Ser

180 185 190
Arg Tyr Trp Pro His Gly Leu Lys Thr Ser Cys Gly Pro Asp Val Phe
195 200 205
Ser Gly Ser Ser Tyr Pro Gly Val Gln Ser Tyr Met Ile Val Leu Met
210 215 220
Val Thr Cys Cys Ile Thr Pro Leu Ser Ile Ile Val Leu Cys Tyr Leu
225 230 235 240
Gln Val Trp Leu Ala Ile Arg Ala Val Ala Lys Gln Gln Lys Glu Ser

245 250 255
Glu Ser Thr Gln Lys Ala Glu Lys Glu Val Thr Arg Met Val Val Val
260 265 270
Met Val Leu Ala Phe Cys Phe Cys Trp Gly Pro Tyr Ala Phe Phe Ala
275 280 285
Cys Phe Ala Ala Ala Asn Pro Gly Tyr Pro Phe His Pro Leu Met Ala
290 295 300
Ala Leu Pro Ala Phe Phe Ala Lys Ser Ala Thr Ile Tyr Asn Pro Val

305 310 315 320
Ile Tyr Val Phe Met Asn Arg Gln Phe Arg Asn Cys Ile Leu Gln Leu
325 330 335
Phe Gly Lys Lys Val Asp Asp Gly Ser Glu Leu Ser Ser Ala Ser Lys
340 345 350
Thr Glu Val Ser Ser Val Ser Ser Val Ser Pro Ala
355 360

<210> 10

<211> 1234

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 10

cggctgccgt cggggacagg gctttccata gccatggccc agcagtggag cctccaaagg 60

ctcgcaggcc gccatccgca ggacagctat gaggacagca cccagtccag catcttcacc 120

tacaccaaca gcaactccac cagaggcccc ttcgaaggcc cgaattacca catcgctccc 180
 agatgggtgt accacctcac cagtgtcttg atgatctttg tggctactgc atccgtcttc 240
 acaaatgggc ttgtgctggc ggccaccatg aagtccaaga agctgcgcca cccgctgaac 300
 tggatcctgg tgaacctggc ggtcgtgac ctacgagaga ccgtcatcgc cagcactatc 360
 agcattgtga accaggcttc tggctacttc gtgctgggcc accctatgtg tctcctggag 420
 ggctacaccg tctccctgtg tgggatcaca ggtctctggt ctctggccat catttcctgg 480

gagaggtggc tgggtgtgtg caagcccttt ggcaatgtga gatttgatgc caagctggcc 540
 atcgtgggca ttgccttctc ctggatctgg tctgctgtgt ggacagcccc gcccatcttt 600
 ggttggagca ggtactggcc ccacggcctg aagacttcat gcggcccaga cgtgttcagc 660
 ggcagctcgt accccggggt gcagtcttac atgattgtcc tcatggtcac ctgctgcatc 720
 atccactcg ctatcatcat gctctgctac ctccaagtgt ggctggccat ccgagcgggtg 780
 gcaaagcagc agaaagagtc tgaatccacc cagaaggcag agaaggaagt gacgcgcatg 840
 gtggtggtga tgatctttgc gtactgcgtc tgctggggac cctacacctt cttcgcagtc 900

tttgcgtctg ccaacctgg ttacgccttc caccctttga tggetgcct gccggcctac 960
 ttgccaataa gtgccactat ctacaacccc gttatctatg tctttatgaa ccggcagttt 1020
 cgaaactgca tcttgagct tttcggaag aaggttgacg atggctctga actctccagc 1080
 gcctccaaaa cggaggtctc atctgtgtcc tcggtatcgc ctgcatgagg tctgctcct 1140
 accatcccc ccacccgggg ctttggccac ctctccttc cccctccttc tccatccctg 1200
 taaaataaat gtaatttate ttgccaataa ccaa 1234

<210> 11

<211> 364

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Met Ala Gln Gln Trp Ser Leu Gln Arg Leu Ala Gly Arg His Pro Gln

1 5 10 15

Asp Ser Tyr Glu Asp Ser Thr Gln Ser Ser Ile Phe Thr Tyr Thr Asn

20 25 30

Ser Asn Ser Thr Arg Gly Pro Phe Glu Gly Pro Asn Tyr His Ile Ala

35 40 45

Pro Arg Trp Val Tyr His Leu Thr Ser Val Trp Met Ile Phe Val Val

50	55	60	
Thr Ala Ser Val Phe Thr Asn Gly Leu Val Leu Ala Ala Thr Met Lys			
65	70	75	80
Phe Lys Lys Leu Arg His Pro Leu Asn Trp Ile Leu Val Asn Leu Ala			
	85	90	95
Val Ala Asp Leu Ala Glu Thr Val Ile Ala Ser Thr Ile Ser Ile Val			
	100	105	110
Asn Gln Val Ser Gly Tyr Phe Val Leu Gly His Pro Met Cys Val Leu			
	115	120	125
Glu Gly Tyr Thr Val Ser Leu Cys Gly Ile Thr Gly Leu Trp Ser Leu			
	130	135	140
Ala Ile Ile Ser Trp Glu Arg Trp Leu Val Val Cys Lys Pro Phe Gly			
145	150	155	160
Asn Val Arg Phe Asp Ala Lys Leu Ala Ile Val Gly Ile Ala Phe Ser			
	165	170	175
Trp Ile Trp Ser Ala Val Trp Thr Ala Pro Pro Ile Phe Gly Trp Ser			
	180	185	190
Arg Tyr Trp Pro His Gly Leu Lys Thr Ser Cys Gly Pro Asp Val Phe			
	195	200	205
Ser Gly Ser Ser Tyr Pro Gly Val Gln Ser Tyr Met Ile Val Leu Met			
	210	215	220
Val Thr Cys Cys Ile Ile Pro Leu Ala Ile Ile Met Leu Cys Tyr Leu			
225	230	235	240
Gln Val Trp Leu Ala Ile Arg Ala Val Ala Lys Gln Gln Lys Glu Ser			
	245	250	255
Glu Ser Thr Gln Lys Ala Glu Lys Glu Val Thr Arg Met Val Val Val			
	260	265	270
Met Ile Phe Ala Tyr Cys Val Cys Trp Gly Pro Tyr Thr Phe Phe Ala			
	275	280	285
Cys Phe Ala Ala Ala Asn Pro Gly Tyr Ala Phe His Pro Leu Met Ala			
	290	295	300

Ala Leu Pro Ala Tyr Phe Ala Lys Ser Ala Thr Ile Tyr Asn Pro Val
305 310 315 320

Ile Tyr Val Phe Met Asn Arg Gln Phe Arg Asn Cys Ile Leu Gln Leu
325 330 335
Phe Gly Lys Lys Val Asp Asp Gly Ser Glu Leu Ser Ser Ala Ser Lys
340 345 350
Thr Glu Val Ser Ser Val Ser Ser Val Ser Pro Ala
355 360

<210> 12

<211> 7326

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 12

aggacacagc gtccggagcc agaggcgctc ttaacggcgt ttatgtcctt tgctgtctga 60

ggggcctcag ctctgaccaa tctggtcttc gtgtgggtcat tagcatgggc ttcgtgagac 120

agatacagct ttgtctctgg aagaactgga ccctgcggaa aaggcaaaag attcgttttg 180

tggtggaact cgtgtggcct ttatctttat ttctggtctt gatctggtta aggaatgcca 240

accgctcta cagccatcat gaatgccatt tcccaacaa ggcatgccc tcagcaggaa 300

tgctgccgtg gctccagggg atcttctgca atgtgaacaa tccctgtttt caaagcccca 360

ccccaggaga atctcctgga attgtgtcaa actataacaa ctccatcttg gcaagggtat 420

atcgagattt tcaagaactc ctcatgaatg caccagagag ccagcacctt ggccgtattt 480

ggacagagct acacatcttg tcccaattca tggacaccct ccggactcac ccggagagaa 540

ttgcaggaag aggaatacga ataaggata tcttgaaaga tgaagaaaca ctgacactat 600

ttctcattaa aaacatcggc ctgtctgact cagtgggtcta ccttctgac aactctcaag 660

tccgtccaga gcagttcgct catggagtcc cggacctggc gctgaaggac atcgctgca 720

gcgaggccct cctggagcgc ttcatcatct tcagccagag acgcggggca aagacggtgc 780

gctatgccct gtgtccctc tcccagggca ccctacagtg gatagaagac actctgtatg 840

ccaacgtgga ctctttcaag ctcttccgtg tgcttccac actcctagac agccgttctc 900

aaggtatcaa tctgagatct tggggaggaa tattatctga tatgtacca agaattcaag 960

agtttatcca tcggccgagt atgcaggact tgcgtgggt gaccaggccc ctcatgcaga 1020

atggtggtcc agagaccttt acaaagctga tgggcatcct gtctgacctc ctgtgtggct 1080

accccgaggg aggtggctct cgggtgctct ccttcaactg gtatgaagac aataactata 1140
 aggcctttct ggggattgac tccacaagga aggatcctat ctattcttat gacagaagaa 1200
 caacatcctt ttgtaatgca ttgatccaga gcctggagtc aaatccttta accaaaaatcg 1260
 ctggaggggc ggcaaagcct ttgctgatgg gaaaaatcct gtacactcct gattcacctg 1320

 cagcacgaag gatactgaag aatgccaact caacttttga agaactggaa cacgttagga 1380
 agtttgtcaa agcctgggaa gaagtagggc cccagatctg gtacttcttt gacaacagca 1440
 cacagatgaa catgatcaga gataccctgg ggaaccaac agtaaaagac tttttgaata 1500
 ggagcttgg tgaagaaggt attactgctg aagccatcct aaacttcttc tacaagggcc 1560
 ctgggaaag ccaggctgac gacatggcca acttcgactg gagggacata tttaacatca 1620
 ctgatcgac cctccgctg gtcaatcaat acctggagtg cttggctctg gataagtttg 1680
 aaagctacaa tgatgaaact cagctcacc aacgtgcct ctctctactg gagggaaaaca 1740

 tgttctgggc cggagtggta ttccctgaca tgtatccctg gaccagctct ctaccacccc 1800
 acgtgaagta taagatccga atggacatag acgtgggtga gaaaaccaat aagattaaag 1860
 acaggatttg ggattctggt cccagagctg atcccgtgga agatttccgg tacatctggg 1920
 gcgggtttgc ctatctgcag gacatgggtg aacaggggat cacaaggagc caggtgcagg 1980
 cggaggtcc agttggaatc tacctccagc agatgcccta cccctgcttc gtggacgatt 2040
 ctttcatgat catcctgaac cgctgtttcc ctatcttcat ggtgctggca tggatctact 2100
 ctgtctccat gactgtgaag agcatcgtct tggagaagga gttgcgactg aaggagacct 2160

 tgaaaaatca ggggtgtctc aatgcagtga tttgggttac ctggttctg gacagcttct 2220
 ccatcatgtc gatgagcatc ttccctctga cgatattcat catgcatgga agaactctac 2280
 attacagca cccattcatc ctcttctgt tcttgttggc tttctccact gccaccatca 2340
 tgctgtgctt tctgctcagc acctttctt ccaaggccag tctggcagca gcctgtagtg 2400
 gtgtcatcta tttaccctc tacctgccac acatcctgtg cttcgcctgg caggaccgca 2460
 tgaccgtga gctgaagaag gctgtgagct tactgtctcc ggtggcattt ggatttggca 2520
 ctgagtacct ggttcgcttt gaagagcaag gcctggggct gcagtggagc aacatcgga 2580

 acagtccac ggaaggggac gaattcagct tctgctgtc catgcagatg atgctccttg 2640
 atgctgctgt ctatggctta ctcgcttgg acccttgatca ggtgtttcca ggagactatg 2700
 gaacccact tccttggta tttcttctac aagagtcgta ttggcttggc ggtgaagggt 2760
 gttcaaccag agaagaaaga gccctggaaa agaccgagcc cctaacagag gaaacggagg 2820
 atccagagca cccagaagga atacacgact ctttcttga acgtgagcat ccagggtggg 2880
 ttccctgggt atgcgtgaag aatctggtaa agatttttga gccctgtggc cggccagctg 2940

tggaccgtct gaacatcacc ttctacgaga accagatcac cgatttcctg ggccacaatg	3000
gagctgggaa aaccaccacc ttgtccatcc tgacgggtct gttgccacca acctctggga	3060
ctgtgctcgt tgggggaagg gacattgaaa ccagcctgga tgcagtcagg cagagccttg	3120
gcatgtgtcc acagcacaac atcctgttcc accacctcac ggtggctgag cacatgctgt	3180
tctatgcccc gctgaaagga aagtcccagg aggaggcccc gctggagatg gaagccatgt	3240
tggaggacac aggcctccac cacaagcggga atgaagagge tcaggaccta tcaggtggca	3300
tgcagagaaa gctgtcgggt gccattgcct ttgtgggaga tgccaaggtg gtgattctgg	3360
acgaaccac cctcggggtg gaccttact cgagacgtc aatctgggat ctgctcctga	3420
agtatcgctc aggcagaacc atcatcatgt ccactcacca catggacgag gccgacctcc	3480
ttggggaccg cattgccatc attgcccagg gaaggctcta ctgctcaggc accccactct	3540
tcctgaagaa ctgctttggc acaggcttgt acttaacctt ggtgcgcaag atgaaaaaca	3600
tccagagcca aaggaaaggc agtgagggga cctgcagctg ctgctctaag ggtttctcca	3660
ccacgtgtcc agcccacgtc gatgacctaa ctccagaaca agtcctggat ggggatgtaa	3720
atgagctgat ggatgtagt ctccaccatg ttccagagge aaagctgggtg gagtgcattg	3780
gtcaagaact tatcttctt cttccaaata agaacttcaa gcacagagca tatgccagcc	3840
ttttcagaga gctggaggag acgtgggtg accttggtct cagcagtttt ggaatttctg	3900
acactccctt ggaagagatt ttctgaagg tcacggagga ttctgattca ggacctctgt	3960
ttgcgggtgg cgctcagcag aaaagagaaa acgtcaacct cgcacacccc tgcttgggtc	4020
ccagagagaa ggtggacag acaccccagg actccaatgt ctgctccca ggggcgccgg	4080
ctgctcacc agagggccag cctccccag agccagagtg cccaggcccc cagctcaaca	4140
cggggacaca gctggtctc cagcatgtgc aggcgtgct ggtcaagaga ttccaacaca	4200
ccatccgcag ccacaaggac ttctgggcgc agatcgtgct cccggctacc tttgtgttt	4260
tggctctgat gctttctatt gttatccctc cttttggcga ataccccgct ttgaccttc	4320
accttggtat atatgggcag cagtacacct tcttcagcat ggatgaacca ggcagtgagc	4380
agttcacggt acttgacag gtcctcctga ataagccagg ctttggcaac cgctgcctga	4440
aggaagggtg gcttcggag taccctgtg gcaactcaac accttgaag actccttctg	4500
tgtecccaaa catcaccag ctgttccaga agcagaaatg gacacaggtc aaccttcac	4560
catcctgcag gtgcagcacc agggagaagc tcaccatgct gccagagtgc cccgagggtg	4620
ccgggggcct cccgcccc cagagaacac agcgcagcac ggaaattcta caagacctga	4680

cggacaggaa catctccgac ttcttggttaa aaacgtatcc tgctcttata agaagcagct 4740
 taaagagcaa attctgggtc aatgaacaga ggtatggagg aatttccatt ggaggaaagc 4800
 tcccagtcgt ccccatcacg ggggaagcac ttgttgggtt ttttaagcgac ctggccgga 4860
 tcatgaatgt gagcgggggc cctatcacia gagaggcctc taaagaaata cctgatttcc 4920
 ttaaaccatct agaaactgaa gacaacatta aggtgtggtt taataacaaa ggctggcatg 4980
 ccctggtcag ctttctcaat gtggcccaca acgcatctt acgggccagc ctgcctaagg 5040
 acaggagccc cgaggaglat ggaatcaccg tcattagcca acccctgaac ctgaccaagg 5100

 agcagctctc agagattaca gtgctgacca cttcagtga tgctgtggtt gccatctgcg 5160
 tgattttctc catgtccttc gtcccagcca gctttgtcct ttatttgatc caggagcggg 5220
 tgaacaaatc caagcacctc cagtttatca gtggagtga cccaccacc tactgggtga 5280
 ccaacttctc ctgggacatc atgaattatt ccgtgagtgc tgggctggtg gtgggcatct 5340
 tcatcgggtt tcagaagaaa gcctacactt ctccagaaaa ctttctgcc ctgtggcac 5400
 tgctcctgct gtatggatgg gcggtcattc ccatgatga cccagcatcc ttctgtttg 5460
 atgtccccag cacagcctat gtggctttat ctgtgtctaa tctgttcac ggcatcaaca 5520

 gcagtgctat taccttcac tttgaattat ttgagaataa ccggacgctg ctacaggttca 5580
 acgccgtgct gaggaagctg ctcatgtct tccccactt ctgcctgggc cggggcctca 5640
 ttgaccttgc actgagccag gctgtgacag atgtctatgc ccggtttggt gaggagcact 5700
 ctgcaaatcc gtccactgg gacctgattg ggaagaacct gtttgccatg gtggtggaag 5760
 ggggtggtga cttctctctg accctgctgg tccagcgcca cttcttctc tcccaatgga 5820
 ttgccgagcc cactaaggag ccattgttg atgaagatga tgatgtggct gaagaaagac 5880
 aaagaattat tactggtgga aataaaactg acatcttaag gctacatgaa ctaaccaaga 5940

 tttatccagg cacctccagc ccagcagtgg acaggctgtg tgtcggagtt cgccctggag 6000
 agtgcttttg cctcctggga gtgaatggtg ccggcaaac aaccacattc aagatgctca 6060
 ctggggacac cacagtgacc tcaggggatg ccaccgtagc aggcaagagt attttaacca 6120
 atatttctga agtccatcaa aatatgggtc actgtctca gtttgatgca attgatgagc 6180
 tgctcacagg acgagaacat ctttaccttt atccccggtc tcgaggtgta ccagcagaag 6240
 aaatcgaaaa ggttgcaaac tggagtatta agagcctggg cctgactgtc tacgccgact 6300
 gcctggctgg cactacagt gggggcaaca agcggaact ctccacagcc atcgactca 6360

 ttggctgccc accgctggtg ctgctggatg agcccaccac agggatggac ccccaggcac 6420
 gccgcatgct gtggaacgtc atcgtgagca tcatcagaga agggagggtc gtggtcctca 6480
 catccacag catggaagaa tgtgaggcac tgtgtaccg gctggccatc atggtaaagg 6540

gcgcctttcg atgtatgggc accattcagc atctcaagtc caaatTTgga gatggctata 6600
tcgtcacaat gaagatcaaa tccccgaagg acgacctgct tctgacctg aacctgtgg 6660
agcagttctt ccaggggaac ttcccaggca gtgtgcagag ggagaggcac tacaacatgc 6720
tccagttcca ggctctctcc tcttcctgg cgaggatctt ccagctctc ctctccaca 6780

aggacagcct gctcatcgag gagtactcag tcacacagac cacactggac caggtgtttg 6840
taaattttgc taaacagcag actgaaagtc atgacctccc tctgcacct cgagctgctg 6900
gagccagtcg acaagcccag gactgatctt tcacaccgct cgttcctgca gccagaaagg 6960
aactctgggc agctggaggc gcaggagcct gtgccatat ggtcatccaa atggactggc 7020
cagcgtaa at gacccactg cagcagaaaa caaacacacg aggagcatgc agcgaattca 7080
gaaagaggtc tttcagaagg aaaccgaaac tgacttgctc acctggaaca cctgatgggtg 7140
aaaccaaaca aatacaaaat ctttctccag accccagaac tagaaacccc gggccatccc 7200

actagcagct ttggcctcca tattgctctc attcaagca gatctgcttt tctgcatgtt 7260
tgtctgtgtg tctgcgttgt gtgtgatttt catggaaaaa taaaatgcaa atgcactcat 7320
cacaaa 7326

<210> 13

<211> 2273

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

Met Gly Phe Val Arg Gln Ile Gln Leu Leu Leu Trp Lys Asn Trp Thr

1 5 10 15

Leu Arg Lys Arg Gln Lys Ile Arg Phe Val Val Glu Leu Val Trp Pro

20 25 30

Leu Ser Leu Phe Leu Val Leu Ile Trp Leu Arg Asn Ala Asn Pro Leu

35 40 45

Tyr Ser His His Glu Cys His Phe Pro Asn Lys Ala Met Pro Ser Ala

50 55 60

Gly Met Leu Pro Trp Leu Gln Gly Ile Phe Cys Asn Val Asn Asn Pro

65 70 75 80

Cys Phe Gln Ser Pro Thr Pro Gly Glu Ser Pro Gly Ile Val Ser Asn

85 90 95

Tyr Asn Asn Ser Ile Leu Ala Arg Val Tyr Arg Asp Phe Gln Glu Leu
 100 105 110
 Leu Met Asn Ala Pro Glu Ser Gln His Leu Gly Arg Ile Trp Thr Glu
 115 120 125
 Leu His Ile Leu Ser Gln Phe Met Asp Thr Leu Arg Thr His Pro Glu
 130 135 140
 Arg Ile Ala Gly Arg Gly Ile Arg Ile Arg Asp Ile Leu Lys Asp Glu
 145 150 155 160

 Glu Thr Leu Thr Leu Phe Leu Ile Lys Asn Ile Gly Leu Ser Asp Ser
 165 170 175
 Val Val Tyr Leu Leu Ile Asn Ser Gln Val Arg Pro Glu Gln Phe Ala
 180 185 190
 His Gly Val Pro Asp Leu Ala Leu Lys Asp Ile Ala Cys Ser Glu Ala
 195 200 205
 Leu Leu Glu Arg Phe Ile Ile Phe Ser Gln Arg Arg Gly Ala Lys Thr
 210 215 220

 Val Arg Tyr Ala Leu Cys Ser Leu Ser Gln Gly Thr Leu Gln Trp Ile
 225 230 235 240
 Glu Asp Thr Leu Tyr Ala Asn Val Asp Phe Phe Lys Leu Phe Arg Val
 245 250 255
 Leu Pro Thr Leu Leu Asp Ser Arg Ser Gln Gly Ile Asn Leu Arg Ser
 260 265 270
 Trp Gly Gly Ile Leu Ser Asp Met Ser Pro Arg Ile Gln Glu Phe Ile
 275 280 285

 His Arg Pro Ser Met Gln Asp Leu Leu Trp Val Thr Arg Pro Leu Met
 290 295 300
 Gln Asn Gly Gly Pro Glu Thr Phe Thr Lys Leu Met Gly Ile Leu Ser
 305 310 315 320
 Asp Leu Leu Cys Gly Tyr Pro Glu Gly Gly Gly Ser Arg Val Leu Ser
 325 330 335
 Phe Asn Trp Tyr Glu Asp Asn Asn Tyr Lys Ala Phe Leu Gly Ile Asp

340	345	350
Ser Thr Arg Lys Asp Pro Ile Tyr Ser Tyr Asp Arg Arg Thr Thr Ser		
355	360	365
Phe Cys Asn Ala Leu Ile Gln Ser Leu Glu Ser Asn Pro Leu Thr Lys		
370	375	380
Ile Ala Trp Arg Ala Ala Lys Pro Leu Leu Met Gly Lys Ile Leu Tyr		
385	390	395
Thr Pro Asp Ser Pro Ala Ala Arg Arg Ile Leu Lys Asn Ala Asn Ser		
405	410	415
Thr Phe Glu Glu Leu Glu His Val Arg Lys Leu Val Lys Ala Trp Glu		
420	425	430
Glu Val Gly Pro Gln Ile Trp Tyr Phe Phe Asp Asn Ser Thr Gln Met		
435	440	445
Asn Met Ile Arg Asp Thr Leu Gly Asn Pro Thr Val Lys Asp Phe Leu		
450	455	460
Asn Arg Gln Leu Gly Glu Glu Gly Ile Thr Ala Glu Ala Ile Leu Asn		
465	470	475
Phe Leu Tyr Lys Gly Pro Arg Glu Ser Gln Ala Asp Asp Met Ala Asn		
485	490	495
Phe Asp Trp Arg Asp Ile Phe Asn Ile Thr Asp Arg Thr Leu Arg Leu		
500	505	510
Val Asn Gln Tyr Leu Glu Cys Leu Val Leu Asp Lys Phe Glu Ser Tyr		
515	520	525
Asn Asp Glu Thr Gln Leu Thr Gln Arg Ala Leu Ser Leu Leu Glu Glu		
530	535	540
Asn Met Phe Trp Ala Gly Val Val Phe Pro Asp Met Tyr Pro Trp Thr		
545	550	555
Ser Ser Leu Pro Pro His Val Lys Tyr Lys Ile Arg Met Asp Ile Asp		
565	570	575
Val Val Glu Lys Thr Asn Lys Ile Lys Asp Arg Tyr Trp Asp Ser Gly		
580	585	590

Pro Arg Ala Asp Pro Val Glu Asp Phe Arg Tyr Ile Trp Gly Gly Phe
595 600 605

Ala Tyr Leu Gln Asp Met Val Glu Gln Gly Ile Thr Arg Ser Gln Val
610 615 620

Gln Ala Glu Ala Pro Val Gly Ile Tyr Leu Gln Gln Met Pro Tyr Pro
625 630 635 640

Cys Phe Val Asp Asp Ser Phe Met Ile Ile Leu Asn Arg Cys Phe Pro
645 650 655

Ile Phe Met Val Leu Ala Trp Ile Tyr Ser Val Ser Met Thr Val Lys
660 665 670

Ser Ile Val Leu Glu Lys Glu Leu Arg Leu Lys Glu Thr Leu Lys Asn
675 680 685

Gln Gly Val Ser Asn Ala Val Ile Trp Cys Thr Trp Phe Leu Asp Ser
690 695 700

Phe Ser Ile Met Ser Met Ser Ile Phe Leu Leu Thr Ile Phe Ile Met
705 710 715 720

His Gly Arg Ile Leu His Tyr Ser Asp Pro Phe Ile Leu Phe Leu Phe
725 730 735

Leu Leu Ala Phe Ser Thr Ala Thr Ile Met Leu Cys Phe Leu Leu Ser
740 745 750

Thr Phe Phe Ser Lys Ala Ser Leu Ala Ala Ala Cys Ser Gly Val Ile
755 760 765

Tyr Phe Thr Leu Tyr Leu Pro His Ile Leu Cys Phe Ala Trp Gln Asp
770 775 780

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

Ala Phe Gly Phe Gly Thr Glu Tyr Leu Val Arg Phe Glu Glu Gln Gly
805 810 815

Leu Gly Leu Gln Trp Ser Asn Ile Gly Asn Ser Pro Thr Glu Gly Asp
820 825 830

Glu Phe Ser Phe Leu Leu Ser Met Gln Met Met Leu Leu Asp Ala Ala

835 840 845
Val Tyr Gly Leu Leu Ala Trp Tyr Leu Asp Gln Val Phe Pro Gly Asp
850 855 860

Tyr Gly Thr Pro Leu Pro Trp Tyr Phe Leu Leu Gln Glu Ser Tyr Trp
865 870 875 880

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

Thr Glu Pro Leu Thr Glu Glu Thr Glu Asp Pro Glu His Pro Glu Gly
900 905 910

Ile His Asp Ser Phe Phe Glu Arg Glu His Pro Gly Trp Val Pro Gly
915 920 925

Val Cys Val Lys Asn Leu Val Lys Ile Phe Glu Pro Cys Gly Arg Pro
930 935 940

Ala Val Asp Arg Leu Asn Ile Thr Phe Tyr Glu Asn Gln Ile Thr Ala
945 950 955 960

Phe Leu Gly His Asn Gly Ala Gly Lys Thr Thr Thr Leu Ser Ile Leu
965 970 975

Thr Gly Leu Leu Pro Pro Thr Ser Gly Thr Val Leu Val Gly Gly Arg
980 985 990

Asp Ile Glu Thr Ser Leu Asp Ala Val Arg Gln Ser Leu Gly Met Cys
995 1000 1005

Pro Gln His Asn Ile Leu Phe His His Leu Thr Val Ala Glu His
1010 1015 1020

Met Leu Phe Tyr Ala Gln Leu Lys Gly Lys Ser Gln Glu Glu Ala
1025 1030 1035

Gln Leu Glu Met Glu Ala Met Leu Glu Asp Thr Gly Leu His His
1040 1045 1050

Lys Arg Asn Glu Glu Ala Gln Asp Leu Ser Gly Gly Met Gln Arg
1055 1060 1065

Lys Leu Ser Val Ala Ile Ala Phe Val Gly Asp Ala Lys Val Val
1070 1075 1080

Ile Leu Asp Glu Pro Thr Ser Gly Val Asp Pro Tyr Ser Arg Arg		
1085	1090	1095
Ser Ile Trp Asp Leu Leu Leu Lys Tyr Arg Ser Gly Arg Thr Ile		
1100	1105	1110
Ile Met Ser Thr His His Met Asp Glu Ala Asp Leu Leu Gly Asp		
1115	1120	1125
Arg Ile Ala Ile Ile Ala Gln Gly Arg Leu Tyr Cys Ser Gly Thr		
1130	1135	1140
Pro Leu Phe Leu Lys Asn Cys Phe Gly Thr Gly Leu Tyr Leu Thr		
1145	1150	1155
Leu Val Arg Lys Met Lys Asn Ile Gln Ser Gln Arg Lys Gly Ser		
1160	1165	1170
Glu Gly Thr Cys Ser Cys Ser Ser Lys Gly Phe Ser Thr Thr Cys		
1175	1180	1185
Pro Ala His Val Asp Asp Leu Thr Pro Glu Gln Val Leu Asp Gly		
1190	1195	1200
Asp Val Asn Glu Leu Met Asp Val Val Leu His His Val Pro Glu		
1205	1210	1215
Ala Lys Leu Val Glu Cys Ile Gly Gln Glu Leu Ile Phe Leu Leu		
1220	1225	1230
Pro Asn Lys Asn Phe Lys His Arg Ala Tyr Ala Ser Leu Phe Arg		
1235	1240	1245
Glu Leu Glu Glu Thr Leu Ala Asp Leu Gly Leu Ser Ser Phe Gly		
1250	1255	1260
Ile Ser Asp Thr Pro Leu Glu Glu Ile Phe Leu Lys Val Thr Glu		
1265	1270	1275
Asp Ser Asp Ser Gly Pro Leu Phe Ala Gly Gly Ala Gln Gln Lys		
1280	1285	1290
Arg Glu Asn Val Asn Pro Arg His Pro Cys Leu Gly Pro Arg Glu		
1295	1300	1305
Lys Ala Gly Gln Thr Pro Gln Asp Ser Asn Val Cys Ser Pro Gly		

1310	1315	1320
Ala Pro	Ala Ala His Pro Glu	Gly Gln Pro Pro Pro Glu Pro Glu
1325	1330	1335
Cys Pro	Gly Pro Gln Leu Asn	Thr Gly Thr Gln Leu Val Leu Gln
1340	1345	1350
His Val	Gln Ala Leu Leu Val	Lys Arg Phe Gln His Thr Ile Arg
1355	1360	1365
Ser His	Lys Asp Phe Leu Ala	Gln Ile Val Leu Pro Ala Thr Phe
1370	1375	1380
Val Phe	Leu Ala Leu Met Leu	Ser Ile Val Ile Pro Pro Phe Gly
1385	1390	1395
Glu Tyr	Pro Ala Leu Thr Leu	His Pro Trp Ile Tyr Gly Gln Gln
1400	1405	1410
Tyr Thr	Phe Phe Ser Met Asp	Glu Pro Gly Ser Glu Gln Phe Thr
1415	1420	1425
Val Leu	Ala Asp Val Leu Leu	Asn Lys Pro Gly Phe Gly Asn Arg
1430	1435	1440
Cys Leu	Lys Glu Gly Trp Leu	Pro Glu Tyr Pro Cys Gly Asn Ser
1445	1450	1455
Thr Pro	Trp Lys Thr Pro Ser	Val Ser Pro Asn Ile Thr Gln Leu
1460	1465	1470
Phe Gln	Lys Gln Lys Trp Thr	Gln Val Asn Pro Ser Pro Ser Cys
1475	1480	1485
Arg Cys	Ser Thr Arg Glu Lys	Leu Thr Met Leu Pro Glu Cys Pro
1490	1495	1500
Glu Gly	Ala Gly Gly Leu Pro	Pro Pro Gln Arg Thr Gln Arg Ser
1505	1510	1515
Thr Glu	Ile Leu Gln Asp Leu	Thr Asp Arg Asn Ile Ser Asp Phe
1520	1525	1530
Leu Val	Lys Thr Tyr Pro Ala	Leu Ile Arg Ser Ser Leu Lys Ser
1535	1540	1545

Lys Phe Trp Val Asn Glu Gln Arg Tyr Gly Gly Ile Ser Ile Gly		
1550	1555	1560
Gly Lys Leu Pro Val Val Pro Ile Thr Gly Glu Ala Leu Val Gly		
1565	1570	1575
Phe Leu Ser Asp Leu Gly Arg Ile Met Asn Val Ser Gly Gly Pro		
1580	1585	1590
Ile Thr Arg Glu Ala Ser Lys Glu Ile Pro Asp Phe Leu Lys His		
1595	1600	1605
Leu Glu Thr Glu Asp Asn Ile Lys Val Trp Phe Asn Asn Lys Gly		
1610	1615	1620
Trp His Ala Leu Val Ser Phe Leu Asn Val Ala His Asn Ala Ile		
1625	1630	1635
Leu Arg Ala Ser Leu Pro Lys Asp Arg Ser Pro Glu Glu Tyr Gly		
1640	1645	1650
Ile Thr Val Ile Ser Gln Pro Leu Asn Leu Thr Lys Glu Gln Leu		
1655	1660	1665
Ser Glu Ile Thr Val Leu Thr Thr Ser Val Asp Ala Val Val Ala		
1670	1675	1680
Ile Cys Val Ile Phe Ser Met Ser Phe Val Pro Ala Ser Phe Val		
1685	1690	1695
Leu Tyr Leu Ile Gln Glu Arg Val Asn Lys Ser Lys His Leu Gln		
1700	1705	1710
Phe Ile Ser Gly Val Ser Pro Thr Thr Tyr Trp Val Thr Asn Phe		
1715	1720	1725
Leu Trp Asp Ile Met Asn Tyr Ser Val Ser Ala Gly Leu Val Val		
1730	1735	1740
Gly Ile Phe Ile Gly Phe Gln Lys Lys Ala Tyr Thr Ser Pro Glu		
1745	1750	1755
Asn Leu Pro Ala Leu Val Ala Leu Leu Leu Leu Tyr Gly Trp Ala		
1760	1765	1770
Val Ile Pro Met Met Tyr Pro Ala Ser Phe Leu Phe Asp Val Pro		

1775	1780	1785
Ser Thr Ala Tyr Val Ala Leu	Ser Cys Ala Asn Leu	Phe Ile Gly
1790	1795	1800
Ile Asn Ser Ser Ala Ile Thr	Phe Ile Leu Glu Leu	Phe Glu Asn
1805	1810	1815
Asn Arg Thr Leu Leu Arg Phe	Asn Ala Val Leu Arg	Lys Leu Leu
1820	1825	1830
Ile Val Phe Pro His Phe Cys	Leu Gly Arg Gly Leu	Ile Asp Leu
1835	1840	1845
Ala Leu Ser Gln Ala Val Thr	Asp Val Tyr Ala Arg	Phe Gly Glu
1850	1855	1860
Glu His Ser Ala Asn Pro Phe	His Trp Asp Leu Ile	Gly Lys Asn
1865	1870	1875
Leu Phe Ala Met Val Val Glu	Gly Val Val Tyr Phe	Leu Leu Thr
1880	1885	1890
Leu Leu Val Gln Arg His Phe	Phe Leu Ser Gln Trp	Ile Ala Glu
1895	1900	1905
Pro Thr Lys Glu Pro Ile Val	Asp Glu Asp Asp Asp	Val Ala Glu
1910	1915	1920
Glu Arg Gln Arg Ile Ile Thr	Gly Gly Asn Lys Thr	Asp Ile Leu
1925	1930	1935
Arg Leu His Glu Leu Thr Lys	Ile Tyr Pro Gly Thr	Ser Ser Pro
1940	1945	1950
Ala Val Asp Arg Leu Cys Val	Gly Val Arg Pro Gly	Glu Cys Phe
1955	1960	1965
Gly Leu Leu Gly Val Asn Gly	Ala Gly Lys Thr Thr	Thr Phe Lys
1970	1975	1980
Met Leu Thr Gly Asp Thr Thr	Val Thr Ser Gly Asp	Ala Thr Val
1985	1990	1995
Ala Gly Lys Ser Ile Leu Thr	Asn Ile Ser Glu Val	His Gln Asn
2000	2005	2010

Met Gly Tyr Cys Pro Gln Phe	Asp Ala Ile Asp Glu	Leu Leu Thr
2015	2020	2025
Gly Arg Glu His Leu Tyr Leu	Tyr Ala Arg Leu Arg	Gly Val Pro
2030	2035	2040
Ala Glu Glu Ile Glu Lys Val	Ala Asn Trp Ser Ile	Lys Ser Leu
2045	2050	2055
Gly Leu Thr Val Tyr Ala Asp	Cys Leu Ala Gly Thr	Tyr Ser Gly
2060	2065	2070
Gly Asn Lys Arg Lys Leu Ser	Thr Ala Ile Ala Leu	Ile Gly Cys
2075	2080	2085
Pro Pro Leu Val Leu Leu Asp	Glu Pro Thr Thr Gly	Met Asp Pro
2090	2095	2100
Gln Ala Arg Arg Met Leu Trp	Asn Val Ile Val Ser	Ile Ile Arg
2105	2110	2115
Glu Gly Arg Ala Val Val Leu	Thr Ser His Ser Met	Glu Glu Cys
2120	2125	2130
Glu Ala Leu Cys Thr Arg Leu	Ala Ile Met Val Lys	Gly Ala Phe
2135	2140	2145
Arg Cys Met Gly Thr Ile Gln	His Leu Lys Ser Lys	Phe Gly Asp
2150	2155	2160
Gly Tyr Ile Val Thr Met Lys	Ile Lys Ser Pro Lys	Asp Asp Leu
2165	2170	2175
Leu Pro Asp Leu Asn Pro Val	Glu Gln Phe Phe Gln	Gly Asn Phe
2180	2185	2190
Pro Gly Ser Val Gln Arg Glu	Arg His Tyr Asn Met	Leu Gln Phe
2195	2200	2205
Gln Val Ser Ser Ser Ser Leu	Ala Arg Ile Phe Gln	Leu Leu Leu
2210	2215	2220
Ser His Lys Asp Ser Leu Leu	Ile Glu Glu Tyr Ser	Val Thr Gln
2225	2230	2235
Thr Thr Leu Asp Gln Val Phe	Val Asn Phe Ala Lys	Gln Gln Thr

2240	2245	2250	
Glu Ser His Asp Leu Pro Leu His Pro Arg Ala Ala Gly Ala Ser			
2255	2260	2265	
Arg Gln Ala Gln Asp			
2270			
<210> 14			
<211> 2608			
<212> DNA			
<213> Homo sapiens			
<400> 14			
tccttcttca ttctgcagtt ggtgccagaa ctctggatcc tgaactggaa gaaaatgtct	60		
atccaggttg agcatcctgc tgggtggttac aagaaactgt ttgaaactgt ggaggaaactg	120		
tcctcgccgc tcacagctca tgtaacaggc aggatccccc tctggctcac cggcagtcctc	180		
cttcgatgtg ggccaggact ctttgaagtt ggatctgagc cattttacca cctgtttgat	240		
gggcaagccc tcctgcacaa gtttgacttt aaagaaggac atgtcacata ccacagaagg	300		
ttcatccgca ctgatgctta cgtacgggca atgactgaga aaaggatcgt cataacagaa	360		
tttggcacct gtgctttccc agatccctgc aagaatatat tttccaggtt tttttcttac	420		
tttcgaggag tagaggttac tgacaatgcc cttgttaatg tctaccaggt gggggaagat	480		
tactacgctt gcacagagac caactttatt acaaagatta atccagagac ctggagaca	540		
attaagcagg ttgatctttg caactatgtc tctgtcaatg gggccactgc tcaccccac	600		
attgaaaatg atggaaccgt ttacaataat ggtaattgct ttggaaaaaa tttttcaatt	660		
gcctacaaca ttgtaaagat cccaccactg caagcagaca aggaagatcc aataagcaag	720		
tcagagatcg ttgtacaatt cccctgcagt gaccgattca agccatctta cgttcatagt	780		
tttggcttga ctcccaacta tatcgttttt gtggagacac cagtcaaaat taacctgttc	840		
aagttccttt ctcatggag tctttgggga gccaactaca tggattgttt tgagtccaat	900		
gaaaccatgg gggtttggtc tcatattgct gacaaaaaa ggaaaaagta cctcaataat	960		
aaatacagaa cttctccttt caacctcttc catcacatca acacctatga agacaatggg	1020		
tttctgattg tggatctctg ctgctggaaa ggatttgagt ttgtttataa ttacttatat	1080		
ttagccaatt tacgtgagaa ctgggaagag gtgaaaaaaa atgccagaaa ggctccccaa	1140		
cctgaagtta ggagatatgt acttcctttg aatattgaca aggetgacac aggcaagaat	1200		
ttagtcacgc tcccaatat aactgccact gcaattctgt gcagtgcga gactatctgg	1260		

ctggagcctg aagtctcttt ttcagggcct cgtaagcat ttgagtttcc tcaaatcaat 1320
taccagaagt attgtgggaa accttacaca tatgcgtatg gacttggcctt gaatcacttt 1380
gttccagata ggctctgtaa gctgaatgtc aaaactaaag aaacttgggt ttggcaagag 1440
cctgattcat acccatcaga acccatcttt gtttctcacc cagatgcctt ggaagaagat 1500

gatgggtgtag ttctgagtggt ggtggtgagc ccaggagcag gacaaaagcc tgcttatctc 1560
ctgattctga atgccaagga cttaagtga gttgcccggt ctgaagtgga gattaacatc 1620
cctgtcacct ttcatggact gttcaaaaaa tcttgagcat actccagcaa gatatgtttt 1680
tggtagcaaa actgagaaaa tcagcttcag gtcgtcaatc aaattctgtt caattttagc 1740
ctgctatatg tcatggtttt aacttgcaga tgcgcacaat tttgcaatgt tttacagaaa 1800
gcactgagtt gagcaagcaa ttcctttatt taaaaaaaa agtacgtatt tagataatca 1860
tacttctct gtgagacagg ccataactga aaaactctta aatatttagc aatcaaatag 1920

gaaatgaatg tggacttact aaatggcttt taattcctat tataagagca tatttttagt 1980
acctatctgc tccaattata tttttaacat ttaaaaacca aagtcctcta cacttgattt 2040
atatttatg tggttttgct gagtcaagga agtatcatgc aataaggctt aattactaaa 2100
tgtcaacca aactttttct caaaccaggg actatcatct aagattaatt acagtaatta 2160
ttttgcgtat acgtaactgc tcaaagatta tgaatcttat gaatgttaac ctttccgttt 2220
attacaagca agtactatta tttctgattt tataataaga aaatctgtgt ttaatcaact 2280
gaggcctctc aaccaaataa catctcagag attaagtat atattaaaag cttatgtaac 2340

ataaaagcaa gtacatatag tagtgactat atttaaaaaa acagcataaa atgcttaaaa 2400
atgtaatatt tactaaaatc agattatggg ataatgttgc aggattatac tttattgcat 2460
cttttttggt taattgtatt taagcattgt gcaatcactt gggaaaaata ttaaattatt 2520
aacattgagg tattaataca ttttaagcct tttgttttta aatttctttt cttccagaga 2580
ttgtttaaaa ataaatattg acaaaaat 2608

<210> 15

<211> 533

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

Met Ser Ile Gln Val Glu His Pro Ala Gly Gly Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

Glu Thr Val Glu Glu Leu Ser Ser Pro Leu Thr Ala His Val Thr Gly

20 25 30
 Arg Ile Pro Leu Trp Leu Thr Gly Ser Leu Leu Arg Cys Gly Pro Gly
 35 40 45
 Leu Phe Glu Val Gly Ser Glu Pro Phe Tyr His Leu Phe Asp Gly Gln
 50 55 60
 Ala Leu Leu His Lys Phe Asp Phe Lys Glu Gly His Val Thr Tyr His

 65 70 75 80
 Arg Arg Phe Ile Arg Thr Asp Ala Tyr Val Arg Ala Met Thr Glu Lys
 85 90 95
 Arg Ile Val Ile Thr Glu Phe Gly Thr Cys Ala Phe Pro Asp Pro Cys
 100 105 110
 Lys Asn Ile Phe Ser Arg Phe Phe Ser Tyr Phe Arg Gly Val Glu Val
 115 120 125
 Thr Asp Asn Ala Leu Val Asn Val Tyr Pro Val Gly Glu Asp Tyr Tyr

 130 135 140
 Ala Cys Thr Glu Thr Asn Phe Ile Thr Lys Ile Asn Pro Glu Thr Leu
 145 150 155 160
 Glu Thr Ile Lys Gln Val Asp Leu Cys Asn Tyr Val Ser Val Asn Gly
 165 170 175
 Ala Thr Ala His Pro His Ile Glu Asn Asp Gly Thr Val Tyr Asn Ile
 180 185 190
 Gly Asn Cys Phe Gly Lys Asn Phe Ser Ile Ala Tyr Asn Ile Val Lys

 195 200 205
 Ile Pro Pro Leu Gln Ala Asp Lys Glu Asp Pro Ile Ser Lys Ser Glu
 210 215 220
 Ile Val Val Gln Phe Pro Cys Ser Asp Arg Phe Lys Pro Ser Tyr Val
 225 230 235 240
 His Ser Phe Gly Leu Thr Pro Asn Tyr Ile Val Phe Val Glu Thr Pro
 245 250 255
 Val Lys Ile Asn Leu Phe Lys Phe Leu Ser Ser Trp Ser Leu Trp Gly

 260 265 270

Ala Asn Tyr Met Asp Cys Phe Glu Ser Asn Glu Thr Met Gly Val Trp
275 280 285

Leu His Ile Ala Asp Lys Lys Arg Lys Lys Tyr Leu Asn Asn Lys Tyr
290 295 300

Arg Thr Ser Pro Phe Asn Leu Phe His His Ile Asn Thr Tyr Glu Asp
305 310 315 320

Asn Gly Phe Leu Ile Val Asp Leu Cys Cys Trp Lys Gly Phe Glu Phe
325 330 335

Val Tyr Asn Tyr Leu Tyr Leu Ala Asn Leu Arg Glu Asn Trp Glu Glu
340 345 350

Val Lys Lys Asn Ala Arg Lys Ala Pro Gln Pro Glu Val Arg Arg Tyr
355 360 365

Val Leu Pro Leu Asn Ile Asp Lys Ala Asp Thr Gly Lys Asn Leu Val
370 375 380

Thr Leu Pro Asn Thr Thr Ala Thr Ala Ile Leu Cys Ser Asp Glu Thr
385 390 395 400

Ile Trp Leu Glu Pro Glu Val Leu Phe Ser Gly Pro Arg Gln Ala Phe
405 410 415

Glu Phe Pro Gln Ile Asn Tyr Gln Lys Tyr Cys Gly Lys Pro Tyr Thr
420 425 430

Tyr Ala Tyr Gly Leu Gly Leu Asn His Phe Val Pro Asp Arg Leu Cys
435 440 445

Lys Leu Asn Val Lys Thr Lys Glu Thr Trp Val Trp Gln Glu Pro Asp
450 455 460

Ser Tyr Pro Ser Glu Pro Ile Phe Val Ser His Pro Asp Ala Leu Glu
465 470 475 480

Glu Asp Asp Gly Val Val Leu Ser Val Val Val Ser Pro Gly Ala Gly
485 490 495

Gln Lys Pro Ala Tyr Leu Leu Ile Leu Asn Ala Lys Asp Leu Ser Glu
500 505 510

Val Ala Arg Ala Glu Val Glu Ile Asn Ile Pro Val Thr Phe His Gly

515	520	525
Leu Phe Lys Lys Ser		
530		
<210> 16		
<211> 1752		
<212> DNA		
<213> Homo sapiens		
<400> 16		
gagcccgatt taacggaaac tgtgggcggt gagaagtcc ttatgacaca ctaatccaa	60	
cctgctgacc ggaccacgcc tccagcggag ggaacctcta gagctccagg acattcaggt	120	
accaggtagc cccaaggagg agctgccgac ctggcaggga acaaccaaga ctggggttaa	180	
atctcacagc ctgcaagtgg aagagaagaa cttgaacca ggtccaactt ttgcgccaca	240	
gcaggctgcc tcttggctct gacaggaagt cacaacttgg cctgacttc ctatcctagg	300	
gaaggggccc gctggagagg ccaggacaga gaaagcagat cccttctttt tccaaggact	360	
ctgtgtcttc cataggcaac atgtcagaag gggtagggcac gttccgcatg gtacctgaag	420	
aggaacagga gtcctgtgcc caactggagc agtcacaa caaggacat ggacctgtct	480	
ttggcccgtg cagccagctg ccccgccaca ccttcagaa ggccaaggat gagctgaacg	540	
agagagagga gaccgggag gaggcagtgc gagagctgca ggagatggtg caggcgagg	600	
cggcctcggg ggaggagctg gcggtggccg tggcggagag ggtgcaagag aaggacagcg	660	
gcttcttctt gcgtttcatc cgcgcacgga agttcaacgt gggccgtgcc tatgagctgc	720	
tcagaggcta tgtgaatttc cggctgcagt accctgagct ctttgacagc ctgtccccag	780	
aggctgtccg ctgcaccatt gaagctggct accctgggtg cctctctagt cgggacaagt	840	
atggccgagt ggicagtctc ttcaacattg agaactggca aagtcaagaa atcacctttg	900	
atgagatctt gcaggcatat tgcttcatcc tggagaagct gctggagaat gaggaactc	960	
aatcaatgg cttctgcac attgagaact tcaagggtt taccatgcag caggctgcta	1020	
gtctccggac ttcagatctc aggaagatgg tggacatgct ccaggattcc ttcccagccc	1080	
ggttcaaagc catccattc atccaccagc catggtactt caccacgacc tacaatgtgg	1140	
tcaagccctt ctgaagagc aagctgcttg agagggtctt tgtccacggg gatgaccttt	1200	
ctggtttcta ccaggagatc gatgagaaca tctgccttc tgacttcggg ggcacgctgc	1260	
ccaagtatga tggcaaggcc gttgtctgagc agctctttgg ccccaggcc caagctgaga	1320	
acacagcctt ctgaaaacat ctctgccag ctgaactgta gttagaatct ctgggcctct	1380	
cctcaactgt cctggacca aggctaggaa agggctgctt gagatgactg tggcccccc	1440	

ttagactccc taagcccagag tgagctcagg tgcaccctg tttcaagtt gggggatggg 1500
 taataaagga gggggaattc ccttgaacaa gaagaactgg ggatagttat atttcacct 1560

 gcccttgaag cttaagaca gtgatttttg tgtaaggttg tatttcaaag actcgaattc 1620
 attttctcag tcatttcctt tgtaacagag ttttacgact tagagtctgt gaaaacaggc 1680
 aaggagcccc ggttaaaata tccccctatt cgcccccaaa atgcaataaa agaagataaa 1740
 agagagagga ta 1752

 <210> 17
 <211> 317
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 17

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

 Glu Leu Arg Ala Gln Leu Glu Gln Leu Thr Thr Lys Asp His Gly Pro
 20 25 30
 Val Phe Gly Pro Cys Ser Gln Leu Pro Arg His Thr Leu Gln Lys Ala
 35 40 45
 Lys Asp Glu Leu Asn Glu Arg Glu Glu Thr Arg Glu Glu Ala Val Arg
 50 55 60
 Glu Leu Gln Glu Met Val Gln Ala Gln Ala Ala Ser Gly Glu Glu Leu
 65 70 75 80

 Ala Val Ala Val Ala Glu Arg Val Gln Glu Lys Asp Ser Gly Phe Phe
 85 90 95
 Leu Arg Phe Ile Arg Ala Arg Lys Phe Asn Val Gly Arg Ala Tyr Glu
 100 105 110
 Leu Leu Arg Gly Tyr Val Asn Phe Arg Leu Gln Tyr Pro Glu Leu Phe
 115 120 125
 Asp Ser Leu Ser Pro Glu Ala Val Arg Cys Thr Ile Glu Ala Gly Tyr
 130 135 140

 Pro Gly Val Leu Ser Ser Arg Asp Lys Tyr Gly Arg Val Val Met Leu
 145 150 155 160

Phe Asn Ile Glu Asn Trp Gln Ser Gln Glu Ile Thr Phe Asp Glu Ile
165 170 175
Leu Gln Ala Tyr Cys Phe Ile Leu Glu Lys Leu Leu Glu Asn Glu Glu
180 185 190
Thr Gln Ile Asn Gly Phe Cys Ile Ile Glu Asn Phe Lys Gly Phe Thr
195 200 205

Met Gln Gln Ala Ala Ser Leu Arg Thr Ser Asp Leu Arg Lys Met Val
210 215 220
Asp Met Leu Gln Asp Ser Phe Pro Ala Arg Phe Lys Ala Ile His Phe
225 230 235 240
Ile His Gln Pro Trp Tyr Phe Thr Thr Thr Tyr Asn Val Val Lys Pro
245 250 255
Phe Leu Lys Ser Lys Leu Leu Glu Arg Val Phe Val His Gly Asp Asp
260 265 270

Leu Ser Gly Phe Tyr Gln Glu Ile Asp Glu Asn Ile Leu Pro Ser Asp
275 280 285
Phe Gly Gly Thr Leu Pro Lys Tyr Asp Gly Lys Ala Val Ala Glu Gln
290 295 300
Leu Phe Gly Pro Gln Ala Gln Ala Glu Asn Thr Ala Phe
305 310 315

<210> 18

<211> 3027

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 18

cagcgttcag gctgccctt cttggctggg aaggcgctg aagaacaac gccaggacc 60

aggactatcc cctgctcaag ctgtgattcc gagaccctg ccaccactac tgcattcacg 120

gggatcccag gctagtggga ctgcacatgg gtagcccca gggcagctcc ctacagcttg 180

ggccatctgc acttttccca aggcctaag tctccgctc tgggctcgtt aaggtttggg 240

gtgggagctg tgctgtggga agcaaccgg actacattg gcaagcatgg cgctactgaa 300

agtcaagttt gaccagaaga agcgggtcaa gttggcccaa gggctctggc tcatgaactg 360

gttctccgtg ttggctggca tcatcatctt cagcctagga ctgttctga agattgaact 420

ccgaaagagg agcgatgtga tgaataattc tgagagccat tttgtgccca actcattgat 480

agggatgggg gtgctatcct gtgtcttcaa ctgctggct gggaagatct gctacgacgc 540

cctggacca gccaagtatg ccagatggaa gccctggctg aagccgtacc tggctatctg 600

tgttctcttc aacatcatcc tcttcttgt ggctctctgc tgctttctgc ttcggggctc 660

gctggagaac accctgggcc aagggtctaa gaacggcatg aagtactacc gggacacaga 720

caccctggc aggtgtttca tgaagaagac catcgacatg ctgcagatcg agttcaaatg 780

ctgcggcaac aacggttttc gggactggtt tgagattcag tggatcagca atcgctacct 840

ggacttttcc tccaaagaag tcaaagatcg aatcaagagc aacgtggatg ggcggtacct 900

ggtggacggc gtccctttca gctgctgcaa tcctagctcg ccacggccct gcatccagta 960

tcagatcacc aacaactcag cactactacag ttacgaccac cagacggagg agctcaacct 1020

gtgggtgctg ggctgcaggc ctgccctgct gagctactac agcagcctca tgaactccat 1080

gggtgtcgtc acgtctctca tttggctctt cgaggtgacc attacaattg ggctgcgcta 1140

cctacagacg tcgtggatg gtgtgtccaa ccccgaggaa tctgagagcg agagccaggg 1200

ctggctgctg gagaggagcg tgccggagac ctggaaggcc tttctggaga gtgtgaagaa 1260

gctgggcaag ggcaaccagg tggaagccga gggcgagac gcaggccagg cccagaggc 1320

tggtgaggg ccttggggcc cctccctcc cgaacactga gaaatagtgc actccaagaa 1380

acgtggatct cccctcatc caactccgaa agtctgaatc tccaaggag ggcacatct 1440

tacagagact ctccctgacg gtggaattta agtttagggt ccctaaaagc atttgacaca 1500

cagttgttga atgactgacc caaatgtga atgaagctaa tgtgaatgtg agtgaagctc 1560

ccttcaggcc cgctgcccta ggatatgccc tcttggtagc tcgggggctg tctcagacga 1620

ctagcccagg acccatcttt ctacacgga tttagtccca ccctatggcc actggccgta 1680

tctgagggtc gtcctcttt tagaatttac ctcttatgag ctccatgttg cttcactcta 1740

tccaaagtgt cacttggtagc ataagcacag aaatctgaaa aatggccatg ttgtcttttt 1800

ttttttttt taatgccaag attgacaggt tgccggttg cttaatgcca gaagttgggg 1860

gaaagttacg cttttctaag aataatggac tcttaaggca ttgagggtc taaacaggat 1920

tctttaatca tggagcaaga gaatttcaag gcaggggatt ttatcccca ccaaaaacac 1980

agtgaaggc ctgttttgt gteccattca catgccctcg gtcactgagt ctggagtga 2040

ccacgggttg aggaagtcag gctgttggcg tgtccagca ccacaccacc cctaaagtgc 2100

caggtgatct cctgtggctc atcggtggaa gcagtgggtt aggtctgtgc cctgctgtgg 2160

aagaggagca acaatcagac atgagtccac cttttggaga ccaggcctca gctcttggtg 2220
 ggcccaggga caccacaca ggtggccatc acagcccat ggacaacact aattgtccac 2280
 agcaaagggc aaggaatcct ctgggagctt cttccgtttc ttccccccag atacccatct 2340
 tgaaaaacac tatttctgga atgcttctgc atcaaaggag attctttgag atagcccatc 2400
 ttcttgagct agcaaataca ggagttttca ctttcttttag gaaagagaag ctttcagggg 2460
 aaggagagaa tgattttgct gacttcccaa gccctggtga ccagaccaag gcagggccca 2520
 gcataattcc tccagttaga tgaacattca agagagctcg ttcctacctg gctggagacc 2580

gaggccagaa ggcaaaaacc agaaaggga cagtccataa cttacctctg cttctgaccg 2640
 atggtgtttg ggaatagggt actttggact gagtttgggt tctctgctgt cctaagaact 2700
 tcagtgtaga gaaaataaga cttctggtgc tgctggggtg tgttctgggc ttaattcccc 2760
 caagcagaag accagatcca agatgtttgg acaccctgac agacgttggt cccaagtta 2820
 attagatttc tgaatctcgt tgaggccaag gaatgatcca tactgaaaaa atgctgagcc 2880
 agccatcttt ggcaaaggtc cctgagctct tgctatctct caagagtgtc gagaaccacg 2940
 gtgaaagtgc tgctctagge ccacaagtgt aactatgctg ttaacagctg tcaatagata 3000

attaaaattc atactgtatg aaaatca 3027

<210> 19

<211> 346

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

Met Ala Leu Leu Lys Val Lys Phe Asp Gln Lys Lys Arg Val Lys Leu

1 5 10 15

Ala Gln Gly Leu Trp Leu Met Asn Trp Phe Ser Val Leu Ala Gly Ile

20 25 30

Ile Ile Phe Ser Leu Gly Leu Phe Leu Lys Ile Glu Leu Arg Lys Arg

35 40 45

Ser Asp Val Met Asn Asn Ser Glu Ser His Phe Val Pro Asn Ser Leu

50 55 60

Ile Gly Met Gly Val Leu Ser Cys Val Phe Asn Ser Leu Ala Gly Lys

65 70 75 80

Ile Cys Tyr Asp Ala Leu Asp Pro Ala Lys Tyr Ala Arg Trp Lys Pro

85 90 95

Trp Leu Lys Pro Tyr Leu Ala Ile Cys Val Leu Phe Asn Ile Ile Leu
100 105 110

Phe Leu Val Ala Leu Cys Cys Phe Leu Leu Arg Gly Ser Leu Glu Asn
115 120 125

Thr Leu Gly Gln Gly Leu Lys Asn Gly Met Lys Tyr Tyr Arg Asp Thr
130 135 140

Asp Thr Pro Gly Arg Cys Phe Met Lys Lys Thr Ile Asp Met Leu Gln
145 150 155 160

Ile Glu Phe Lys Cys Cys Gly Asn Asn Gly Phe Arg Asp Trp Phe Glu
165 170 175

Ile Gln Trp Ile Ser Asn Arg Tyr Leu Asp Phe Ser Ser Lys Glu Val
180 185 190

Lys Asp Arg Ile Lys Ser Asn Val Asp Gly Arg Tyr Leu Val Asp Gly
195 200 205

Val Pro Phe Ser Cys Cys Asn Pro Ser Ser Pro Arg Pro Cys Ile Gln
210 215 220

Tyr Gln Ile Thr Asn Asn Ser Ala His Tyr Ser Tyr Asp His Gln Thr
225 230 235 240

Glu Glu Leu Asn Leu Trp Val Arg Gly Cys Arg Ala Ala Leu Leu Ser
245 250 255

Tyr Tyr Ser Ser Leu Met Asn Ser Met Gly Val Val Thr Leu Leu Ile
260 265 270

Trp Leu Phe Glu Val Thr Ile Thr Ile Gly Leu Arg Tyr Leu Gln Thr
275 280 285

Ser Leu Asp Gly Val Ser Asn Pro Glu Glu Ser Glu Ser Glu Ser Gln
290 295 300

Gly Trp Leu Leu Glu Arg Ser Val Pro Glu Thr Trp Lys Ala Phe Leu
305 310 315 320

Glu Ser Val Lys Lys Leu Gly Lys Gly Asn Gln Val Glu Ala Glu Gly
325 330 335

Ala Asp Ala Gly Gln Ala Pro Glu Ala Gly

340 345

<210> 20

<211> 1767

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 20

gtcagctggg tgactcatat atctgtgaga cctccgtat ggagaccggg gcggggggtg 60

ttgcttaatg cttagaactg ctgaaactac cagttcactg tctcagcact aatccaactc 120

tgctccttaa gtgggatttg gcttttagac attgagacct ggatgctggg catcctcgct 180

agatccccta caaatcccc acatacgtag gccaggagcc tcagcgggtgc ccttcaggc 240

tcatctggca agacggtacc agcttgctca gaacaggggc tggctattca tcatctcaga 300

gcatagagac cctctccttg ccaccgggcc cttccacact ggttgggtgac aaatcacaag 360

gtggtagaag ttgccaggga cagataacat ggcagccagc gggaagacca gcaagtccga 420

accgaacat gttatcttca agaagatctc ccgggacaaa tcggtgacca tctacctggg 480

gaacagagac tacatagacc atgtcagcca agtccagcct gtggatgggtg tcgtgttgggt 540

tgatcctgat cttgtgaagg gaaagaaagt gtatgtcact ctgacctgcg ccttccgcta 600

tggccaagag gacattgacg tgatcggtct gaccttccgc agggacctgt acttctcccg 660

ggtccagggtg tatcctcctg tgggggccgc gagcaccccc acaaaactgc aagagagcct 720

gcttaaaaag ctggggagca acacgtaccc ctttctcctg acgtttcctg actacttgcc 780

ctgttcagtg atgttcagc cagctccaca agattcaggg aagtccctgtg gggttgactt 840

tgaggtaaaa gcattcgcca cagacgac cgtgcccga gaggacaaaa tccccagaa 900

gagctccgtg cgattactga tccgcaaagt acagcatgcc ccacttgaga tgggtcccca 960

gccccgagct gaggcggcct ggcagttctt catgtctgac aagccccctgc accttgcggt 1020

ctctctcaac aaagagatct atttccatgg ggagcccatc cctgtgaccg tgactgtcac 1080

caataacaca gagaagaccg tgaagaagat taaagcattc gtggaacagg tggccaatgt 1140

ggttctctac tcgagtgatt attacgtcaa gcccggtggct atggaggaag cgcaagaaaa 1200

agtgccacca aacagcactt tgaccaagac gctgacgtg ctgcccttgc tggttaacaa 1260

tcgagaaagg agaggcattg ccctggatgg gaaaatcaag cacgaggaca caaaccttgc 1320

ctccagcacc atcattaagg agggcataga ccggaccgtc ctgggaatcc tgggtgtctta 1380

ccagatcaag gtgaagctca cagtgtcagg ctttctggga gagtcacct ccagtgaagt 1440

cgccactgag gtccatttcc gcctcatgca cctcagcct gaggaccag ctaaggaaag 1500

ttatcaggat gcaaatttag tttttgagga gtttgctcgc cataatctga aagatgcagg 1560
 agaagctgag gaggggaaga gagacaagaa tgacgttgat gagtgaagat gtcggctcag 1620
 gatgccggaa aatgacctgt agttaccagt gcaacgagca aagccccaca gtttagtcct 1680
 ttggagttat gctgcgtatg aaaggatgag tcttcttcg agaaataaag ctgtttgtt 1740
 ctccctgga aaaaaaaaaa aaaaaaa 1767

<210> 21

<211> 405

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

Met Ala Ala Ser Gly Lys Thr Ser Lys Ser Glu Pro Asn His Val Ile

1 5 10 15

Phe Lys Lys Ile Ser Arg Asp Lys Ser Val Thr Ile Tyr Leu Gly Asn

20 25 30

Arg Asp Tyr Ile Asp His Val Ser Gln Val Gln Pro Val Asp Gly Val

35 40 45

Val Leu Val Asp Pro Asp Leu Val Lys Gly Lys Lys Val Tyr Val Thr

50 55 60

Leu Thr Cys Ala Phe Arg Tyr Gly Gln Glu Asp Ile Asp Val Ile Gly

65 70 75 80

Leu Thr Phe Arg Arg Asp Leu Tyr Phe Ser Arg Val Gln Val Tyr Pro

85 90 95

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

100 105 110

Lys Lys Leu Gly Ser Asn Thr Tyr Pro Phe Leu Leu Thr Phe Pro Asp

115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Ser Val Met Leu Gln Pro Ala Pro Gln Asp Ser Gly

130 135 140

Lys Ser Cys Gly Val Asp Phe Glu Val Lys Ala Phe Ala Thr Asp Ser

145 150 155 160

Thr Asp Ala Glu Glu Asp Lys Ile Pro Lys Lys Ser Ser Val Arg Leu

165 170 175

Leu Ile Arg Lys Val Gln His Ala Pro Leu Glu Met Gly Pro Gln Pro

180 185 190
Arg Ala Glu Ala Ala Trp Gln Phe Phe Met Ser Asp Lys Pro Leu His

195 200 205
Leu Ala Val Ser Leu Asn Lys Glu Ile Tyr Phe His Gly Glu Pro Ile

210 215 220
Pro Val Thr Val Thr Val Thr Asn Asn Thr Glu Lys Thr Val Lys Lys

225 230 235 240
Ile Lys Ala Phe Val Glu Gln Val Ala Asn Val Val Leu Tyr Ser Ser

245 250 255
Asp Tyr Tyr Val Lys Pro Val Ala Met Glu Glu Ala Gln Glu Lys Val

260 265 270
Pro Pro Asn Ser Thr Leu Thr Lys Thr Leu Thr Leu Leu Pro Leu Leu

275 280 285
Ala Asn Asn Arg Glu Arg Arg Gly Ile Ala Leu Asp Gly Lys Ile Lys

290 295 300
His Glu Asp Thr Asn Leu Ala Ser Ser Thr Ile Ile Lys Glu Gly Ile

305 310 315 320
Asp Arg Thr Val Leu Gly Ile Leu Val Ser Tyr Gln Ile Lys Val Lys

325 330 335
Leu Thr Val Ser Gly Phe Leu Gly Glu Leu Thr Ser Ser Glu Val Ala

340 345 350
Thr Glu Val Pro Phe Arg Leu Met His Pro Gln Pro Glu Asp Pro Ala

355 360 365
Lys Glu Ser Tyr Gln Asp Ala Asn Leu Val Phe Glu Glu Phe Ala Arg

370 375 380
His Asn Leu Lys Asp Ala Gly Glu Ala Glu Glu Gly Lys Arg Asp Lys

385 390 395 400
Asn Asp Val Asp Glu

405

<210> 22

<211> 2483

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 22

agttgattgc aggtcctcct ggggccagaa gggcgcctgg gaggccaggt tctggggatc	60
ccctccatcc agaagaacca cctgtctact ctgtcccttc gcctgtctgt gggacatgg	120
gggctggggc cagtgtgag gagaagcact ccaggagct ggaaaagaag ctgaaagagg	180
acgtgagaa ggatgctcga accgtgaagc tgctgcttct gggcgcctgg gaggccggga	240
agagcaccat cgtaagcag atgaagatta tccaccagga cgggtactcg ctggaagagt	300
gcctcgagtt tatcgccatc atctacggca acacgttgca gtccatcctg gccatcgtac	360
gcgccatgac cacactcaac atccagtacg gagactctgc acgccaggac gacgcccgga	420
agctgatgca catggcagac actatcgagg agggcacgat gccaaggag atgtcggaca	480
tcatccagcg gctgtggaag gactccggtt tccaggcctg tttgagcgc gcctcggagt	540
accagctcaa cgactcggcg ggctactacc tctccgacct ggagcgcctg gtaaccccg	600
gctacgtgcc caccgagcag gacgtgctgc gctcgcgagt caagaccact ggcatcatcg	660
agacgcagtt ctcttcaag gatctcaact tccggatgtt cgatgtgggc gggcagcgt	720
cggagcgcga gaagtggatc cactgcttcg agggcgtgac ctgcatcctc ttcacgcgg	780
cgctgagcgc ctacgacatg gtgctagtgg aggacgacga agtgaaccgc atgcacgaga	840
gcctgcacct gttcaacagc atctgcaacc accgtactt cgccacgacg tccatcgtgc	900
tcttctttaa caagaaggac gtcttcttcg agaagatcaa gaaggcgcac ctacgactct	960
gtttcccgga ctacgatgga cccaacacct acgaggacgc cggcaactac atcaaggcgc	1020
agttcctcga gctcaacatg cggcgcgacg tgaaggagat ctattccac atgacgtgcg	1080
ccaccgacac gcagaacgtc aaatttgtct tcgacgtgt caccgacatc atcatcaagg	1140
agaacctcaa agactgtggc ctcttctgag gccagggcct gtgctgcagt cggggacaag	1200
gagcttccgt ctggcaaggc cggggcaca tttgcactcc cctcagctag acgcacagac	1260
tcagcaataa acctttgcat caggctccag ctgtccttcc ttggtggagg acttaattat	1320
cacaagtcat gggcatttat taagtccca gtgctgggtt gggcatgaag tgggaagatg	1380
gccccccca ggaagaagta cctggcctga caagtgaggg cactcttggg ggtatgggac	1440
caactcatgg cttttcacgg gagggtgagga gagaggagct gtggaaaata ttcactggga	1500
cagtcttggg tcaagaggga gttttgaggt ggaggctcat tctggcaggg accgtagtgt	1560
ctaccagccc cagaaacatg ggcttatggc cacaggagtt cagtggagca agagcagggg	1620

aggagagacg tggacaggtg cccaaagcca gtcggagggc ctgggctttc tcagaaggtg 1680
atggagagtc ttggaagccc tcgaggcagg aacataattg cagggctggg attaggtga 1740
gggaagttag gcacactcac cttgggtgca acatttaagg cgatgccaaa aaatttagta 1800
accaaggtaa ataatttag gataatattt ttaaaaatca aatgaatgca aaacccaca 1860

atgaatgaaa tatcaaaatc caacagagga tcaaacagag gcatagtaag atatatggg 1920
gcttgaagca aagggaagac tattgtttgc tatatgtttg tagggatttt ttgccagttt 1980
taaaaatata tgtatcataa agtttactat ctcagccact tgccggtgta tagtttggtg 2040
gtgttaagta cattcataat gttgtacaac caccgcaact gttcatctcc agaactcctt 2100
tcctcttgta aaactgtaac tctgtaccca tgaaaaaata acccccatt cctgccttcc 2160
cccggctcct ggcatccacc atttactttt ccatctctat gaatgtgact gctctaagtg 2220
cctcagatgt gtgggtccat gaagtctttg tctttttgca actggcttat ttcacttagc 2280

atcatgtctt caaggtttat tcatgtgtag catatggcag aatctccttc ctttttaagg 2340
ttgaataata ttccattgta tatattccac actttgttta tttattcacc tattgatgaa 2400
tggttacatc tgccttttgg ctattgtgaa taatgtctgt atgaacatgg gtgtacaaat 2460
ctctcaaaaa aaaaaaaaaa aaa 2483

<210> 23

<211> 350

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

Met Gly Ala Gly Ala Ser Ala Glu Glu Lys His Ser Arg Glu Leu Glu

1 5 10 15

Lys Lys Leu Lys Glu Asp Ala Glu Lys Asp Ala Arg Thr Val Lys Leu

20 25 30

Leu Leu Leu Gly Ala Gly Glu Ser Gly Lys Ser Thr Ile Val Lys Gln

35 40 45

Met Lys Ile Ile His Gln Asp Gly Tyr Ser Leu Glu Glu Cys Leu Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Arg Ala Met Thr Thr Leu Asn Ile Gln Tyr Gly Asp Ser Ala Arg

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

Asp Ile Ile Ile Lys Glu Asn Leu Lys Asp Cys Gly Leu Phe
 340 345 350
 <210> 24
 <211> 201
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 24
 Met Gly Asn Val Met Glu Gly Lys Ser Val Glu Glu Leu Ser Ser Thr
 1 5 10 15
 Glu Cys His Gln Trp Tyr Lys Lys Phe Met Thr Glu Cys Pro Ser Gly
 20 25 30
 Gln Leu Thr Leu Tyr Glu Phe Arg Gln Phe Phe Gly Leu Lys Asn Leu
 35 40 45
 Ser Pro Ser Ala Ser Gln Tyr Val Glu Gln Met Phe Glu Thr Phe Asp
 50 55 60
 Phe Asn Lys Asp Gly Tyr Ile Asp Phe Met Glu Tyr Val Ala Ala Leu
 65 70 75 80
 Ser Leu Val Leu Lys Gly Lys Val Glu Gln Lys Leu Arg Trp Tyr Phe
 85 90 95
 Lys Leu Tyr Asp Val Asp Gly Asn Gly Cys Ile Asp Arg Asp Glu Leu
 100 105 110
 Leu Thr Ile Ile Gln Ala Ile Arg Ala Ile Asn Pro Cys Ser Asp Thr
 115 120 125
 Thr Met Thr Ala Glu Glu Phe Thr Asp Thr Val Phe Ser Lys Ile Asp
 130 135 140
 Val Asn Gly Asp Gly Glu Leu Ser Leu Glu Glu Phe Ile Glu Gly Val
 145 150 155 160
 Gln Lys Asp Gln Met Leu Leu Asp Thr Leu Thr Arg Ser Leu Asp Leu
 165 170 175
 Thr Arg Ile Val Arg Arg Leu Gln Asn Gly Glu Gln Asp Glu Glu Gly
 180 185 190
 Ala Asp Glu Ala Ala Glu Ala Ala Gly

195 200

<210> 25

<211> 1103

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 25

Met Thr Ala Cys Ala Arg Arg Ala Gly Gly Leu Pro Asp Pro Gly Leu

1 5 10 15

Cys Gly Pro Ala Trp Trp Ala Pro Ser Leu Pro Arg Leu Pro Arg Ala

20 25 30

Leu Pro Arg Leu Pro Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gln Pro Pro

35 40 45

Ala Leu Ser Ala Val Phe Thr Val Gly Val Leu Gly Pro Trp Ala Cys

50 55 60

Asp Pro Ile Phe Ser Arg Ala Arg Pro Asp Leu Ala Ala Arg Leu Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Val Ala Leu Leu Pro Glu Pro Cys Arg Thr Pro Gly Ser Leu Gly

100 105 110

Ala Val Ser Ser Ala Leu Ala Arg Val Ser Gly Leu Val Gly Pro Val

115 120 125

Asn Pro Ala Ala Cys Arg Pro Ala Glu Leu Leu Ala Glu Glu Ala Gly

130 135 140

Ile Ala Leu Val Pro Trp Gly Cys Pro Trp Thr Gln Ala Glu Gly Thr

145 150 155 160

Thr Ala Pro Ala Val Thr Pro Ala Ala Asp Ala Leu Tyr Ala Leu Leu

165 170 175

Arg Ala Phe Gly Trp Ala Arg Val Ala Leu Val Thr Ala Pro Gln Asp

180 185 190

Leu Trp Val Glu Ala Gly Arg Ser Leu Ser Thr Ala Leu Arg Ala Arg

195 200 205

Gly Leu Pro Val Ala Ser Val Thr Ser Met Glu Pro Leu Asp Leu Ser

210

215

220

Gly Ala Arg Glu Ala Leu Arg Lys Val Arg Asp Gly Pro Arg Val Thr

225

230

235

240

Ala Val Ile Met Val Met His Ser Val Leu Leu Gly Gly Glu Glu Gln

245

250

255

Arg Tyr Leu Leu Glu Ala Ala Glu Glu Leu Gly Leu Thr Asp Gly Ser

260

265

270

Leu Val Phe Leu Pro Phe Asp Thr Ile His Tyr Ala Leu Ser Pro Gly

275

280

285

Pro Glu Ala Leu Ala Ala Leu Ala Asn Ser Ser Gln Leu Arg Arg Ala

290

295

300

His Asp Ala Val Leu Thr Leu Thr Arg His Cys Pro Ser Glu Gly Ser

305

310

315

320

Val Leu Asp Ser Leu Arg Arg Ala Gln Glu Arg Arg Glu Leu Pro Ser

325

330

335

Asp Leu Asn Leu Gln Gln Val Ser Pro Leu Phe Gly Thr Ile Tyr Asp

340

345

350

Ala Val Phe Leu Leu Ala Arg Gly Val Ala Glu Ala Arg Ala Ala Ala

355

360

365

Gly Gly Arg Trp Val Ser Gly Ala Ala Val Ala Arg His Ile Arg Asp

370

375

380

Ala Gln Val Pro Gly Phe Cys Gly Asp Leu Gly Gly Asp Glu Glu Pro

385

390

395

400

Pro Phe Val Leu Leu Asp Thr Asp Ala Ala Gly Asp Arg Leu Phe Ala

405

410

415

Thr Tyr Met Leu Asp Pro Ala Arg Gly Ser Phe Leu Ser Ala Gly Thr

420

425

430

Arg Met His Phe Pro Arg Gly Gly Ser Ala Pro Gly Pro Asp Pro Ser

435

440

445

Cys Trp Phe Asp Pro Asn Asn Ile Cys Gly Gly Gly Leu Glu Pro Gly

450 455 460
 Leu Val Phe Leu Gly Phe Leu Leu Val Val Gly Met Gly Leu Ala Gly

 465 470 475 480
 Ala Phe Leu Ala His Tyr Val Arg His Arg Leu Leu His Met Gln Met

 485 490 495
 Val Ser Gly Pro Asn Lys Ile Ile Leu Thr Val Asp Asp Ile Thr Phe

 500 505 510
 Leu His Pro His Gly Gly Thr Ser Arg Lys Val Ala Gln Gly Ser Arg

 515 520 525
 Ser Ser Leu Gly Ala Arg Ser Met Ser Asp Ile Arg Ser Gly Pro Ser

 530 535 540
 Gln His Leu Asp Ser Pro Asn Ile Gly Val Tyr Glu Gly Asp Arg Val
 545 550 555 560
 Trp Leu Lys Lys Phe Pro Gly Asp Gln His Ile Ala Ile Arg Pro Ala

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

 580 585 590
 Ala Leu Tyr Leu Gly Leu Phe Leu Ala Arg Gly Ala Glu Gly Pro Ala

 595 600 605
 Ala Leu Trp Glu Gly Asn Leu Ala Val Val Ser Glu His Cys Thr Arg

 610 615 620
 Gly Ser Leu Gln Asp Leu Leu Ala Gln Arg Glu Ile Lys Leu Asp Trp
 625 630 635 640
 Met Phe Lys Ser Ser Leu Leu Leu Asp Leu Ile Lys Gly Ile Arg Tyr

 645 650 655
 Leu His His Arg Gly Val Ala His Gly Arg Leu Lys Ser Arg Asn Cys

 660 665 670
 Ile Val Asp Gly Arg Phe Val Leu Lys Ile Thr Asp His Gly His Gly

 675 680 685
 Arg Leu Leu Glu Ala Gln Lys Val Leu Pro Glu Pro Pro Arg Ala Glu

 690 695 700

Asp Gln Leu Trp Thr Ala Pro Glu Leu Leu Arg Asp Pro Ala Leu Glu
 705 710 715 720
 Arg Arg Gly Thr Leu Ala Gly Asp Val Phe Ser Leu Ala Ile Ile Met

 725 730 735
 Gln Glu Val Val Cys Arg Ser Ala Pro Tyr Ala Met Leu Glu Leu Thr
 740 745 750
 Pro Glu Glu Val Val Gln Arg Val Arg Ser Pro Pro Pro Leu Cys Arg
 755 760 765
 Pro Leu Val Ser Met Asp Gln Ala Pro Val Glu Cys Ile Leu Leu Met
 770 775 780
 Lys Gln Cys Trp Ala Glu Gln Pro Glu Leu Arg Pro Ser Met Asp His

 785 790 795 800
 Thr Phe Asp Leu Phe Lys Asn Ile Asn Lys Gly Arg Lys Thr Asn Ile
 805 810 815
 Ile Asp Ser Met Leu Arg Met Leu Glu Gln Tyr Ser Ser Asn Leu Glu
 820 825 830
 Asp Leu Ile Arg Glu Arg Thr Glu Glu Leu Glu Leu Glu Lys Gln Lys
 835 840 845
 Thr Asp Arg Leu Leu Thr Gln Met Leu Pro Pro Ser Val Ala Glu Ala

 850 855 860
 Leu Lys Thr Gly Thr Pro Val Glu Pro Glu Tyr Phe Glu Gln Val Thr
 865 870 875 880
 Leu Tyr Phe Ser Asp Ile Val Gly Phe Thr Thr Ile Ser Ala Met Ser
 885 890 895
 Glu Pro Ile Glu Val Val Asp Leu Leu Asn Asp Leu Tyr Thr Leu Phe
 900 905 910
 Asp Ala Ile Ile Gly Ser His Asp Val Tyr Lys Val Glu Thr Ile Gly

 915 920 925
 Asp Ala Tyr Met Val Ala Ser Gly Leu Pro Gln Arg Asn Gly Gln Arg
 930 935 940
 His Ala Ala Glu Ile Ala Asn Met Ser Leu Asp Ile Leu Ser Ala Val

945 950 955 960
 Gly Thr Phe Arg Met Arg His Met Pro Glu Val Pro Val Arg Ile Arg
 965 970 975
 Ile Gly Leu His Ser Gly Pro Cys Val Ala Gly Val Val Gly Leu Thr

 980 985 990
 Met Pro Arg Tyr Cys Leu Phe Gly Asp Thr Val Asn Thr Ala Ser Arg
 995 1000 1005
 Met Glu Ser Thr Gly Leu Pro Tyr Arg Ile His Val Asn Leu Ser
 1010 1015 1020
 Thr Val Gly Ile Leu Arg Ala Leu Asp Ser Gly Tyr Gln Val Glu
 1025 1030 1035
 Leu Arg Gly Arg Thr Glu Leu Lys Gly Lys Gly Ala Glu Asp Thr

 1040 1045 1050
 Phe Trp Leu Val Gly Arg Arg Gly Phe Asn Lys Pro Ile Pro Lys
 1055 1060 1065
 Pro Pro Asp Leu Gln Pro Gly Ser Ser Asn His Gly Ile Ser Leu
 1070 1075 1080
 Gln Glu Ile Pro Pro Glu Arg Arg Arg Lys Leu Glu Lys Ala Arg
 1085 1090 1095
 Pro Gly Gln Phe Ser
 1100

<210> 26

<211> 676

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

Met Ala Lys Ile Asn Thr Gln Tyr Ser His Pro Ser Arg Thr His Leu
 1 5 10 15
 Lys Val Lys Thr Ser Asp Arg Asp Leu Asn Arg Ala Glu Asn Gly Leu
 20 25 30
 Ser Arg Ala His Ser Ser Ser Glu Glu Thr Ser Ser Val Leu Gln Pro
 35 40 45

Gly Ile Ala Met Glu Thr Arg Gly Leu Ala Asp Ser Gly Gln Gly Ser

50

55

60

Phe Thr Gly Gln Gly Ile Ala Arg Leu Ser Arg Leu Ile Phe Leu Leu

65

70

75

80

Arg Arg Trp Ala Ala Arg His Val His His Gln Asp Gln Gly Pro Asp

85

90

95

Ser Phe Pro Asp Arg Phe Arg Gly Ala Glu Leu Lys Glu Val Ser Ser

100

105

110

Gln Glu Ser Asn Ala Gln Ala Asn Val Gly Ser Gln Glu Pro Ala Asp

115

120

125

Arg Gly Arg Arg Lys Lys Thr Lys Lys Lys Asp Ala Ile Val Val Asp

130

135

140

Pro Ser Ser Asn Leu Tyr Tyr Arg Trp Leu Thr Ala Ile Ala Leu Pro

145

150

155

160

Val Phe Tyr Asn Trp Tyr Leu Leu Ile Cys Arg Ala Cys Phe Asp Glu

165

170

175

Leu Gln Ser Glu Tyr Leu Met Leu Trp Leu Val Leu Asp Tyr Ser Ala

180

185

190

Asp Val Leu Tyr Val Leu Asp Val Leu Val Arg Ala Arg Thr Gly Phe

195

200

205

Leu Glu Gln Gly Leu Met Val Ser Asp Thr Asn Arg Leu Trp Gln His

210

215

220

Tyr Lys Thr Thr Thr Gln Phe Lys Leu Asp Val Leu Ser Leu Val Pro

225

230

235

240

Thr Asp Leu Ala Tyr Leu Lys Val Gly Thr Asn Tyr Pro Glu Val Arg

245

250

255

Phe Asn Arg Leu Leu Lys Phe Ser Arg Leu Phe Glu Phe Phe Asp Arg

260

265

270

Thr Glu Thr Arg Thr Asn Tyr Pro Asn Met Phe Arg Ile Gly Asn Leu

275

280

285

Val Leu Tyr Ile Leu Ile Ile Ile His Trp Asn Ala Cys Ile Tyr Phe

290 295 300
 Ala Ile Ser Lys Phe Ile Gly Phe Gly Thr Asp Ser Trp Val Tyr Pro

 305 310 315 320
 Asn Ile Ser Ile Pro Glu His Gly Arg Leu Ser Arg Lys Tyr Ile Tyr
 325 330 335
 Ser Leu Tyr Trp Ser Thr Leu Thr Leu Thr Thr Ile Gly Glu Thr Pro
 340 345 350
 Pro Pro Val Lys Asp Glu Glu Tyr Leu Phe Val Val Val Asp Phe Leu
 355 360 365
 Val Gly Val Leu Ile Phe Ala Thr Ile Val Gly Asn Val Gly Ser Met

 370 375 380
 Ile Ser Asn Met Asn Ala Ser Arg Ala Glu Phe Gln Ala Lys Ile Asp
 385 390 395 400
 Ser Ile Lys Gln Tyr Met Gln Phe Arg Lys Val Thr Lys Asp Leu Glu
 405 410 415
 Thr Arg Val Ile Arg Trp Phe Asp Tyr Leu Trp Ala Asn Lys Lys Thr
 420 425 430
 Val Asp Glu Lys Glu Val Leu Lys Ser Leu Pro Asp Lys Leu Lys Ala

 435 440 445
 Glu Ile Ala Ile Asn Val His Leu Asp Thr Leu Lys Lys Val Arg Ile
 450 455 460
 Phe Gln Asp Cys Glu Ala Gly Leu Leu Val Glu Leu Val Leu Lys Leu
 465 470 475 480
 Arg Pro Thr Val Phe Ser Pro Gly Asp Tyr Ile Cys Lys Lys Gly Asp
 485 490 495
 Ile Gly Lys Glu Met Tyr Ile Ile Asn Glu Gly Lys Leu Ala Val Val

 500 505 510
 Ala Asp Asp Gly Val Thr Gln Phe Val Val Leu Ser Asp Gly Ser Tyr
 515 520 525
 Phe Gly Glu Ile Ser Ile Leu Asn Ile Lys Gly Ser Lys Ser Gly Asn
 530 535 540

Arg Arg Thr Ala Asn Ile Arg Ser Ile Gly Tyr Ser Asp Leu Phe Cys
 545 550 555 560
 Leu Ser Lys Asp Asp Leu Met Glu Ala Leu Thr Glu Tyr Pro Glu Ala

565 570 575
 Lys Lys Ala Leu Glu Glu Lys Gly Arg Gln Ile Leu Met Lys Asp Asn
 580 585 590
 Leu Ile Asp Glu Glu Leu Ala Arg Ala Gly Ala Asp Pro Lys Asp Leu
 595 600 605
 Glu Glu Lys Val Glu Gln Leu Gly Ser Ser Leu Asp Thr Leu Gln Thr
 610 615 620
 Arg Phe Ala Arg Leu Leu Ala Glu Tyr Asn Ala Thr Gln Met Lys Met

625 630 635 640
 Lys Gln Arg Leu Ser Gln Leu Glu Ser Gln Val Lys Gly Gly Gly Asp
 645 650 655
 Lys Pro Leu Ala Asp Gly Glu Val Pro Gly Asp Ala Thr Lys Thr Glu
 660 665 670
 Asp Lys Gln Gln
 675

<210> 27

<211> 694

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

Met Ala Lys Ile Asn Thr Gln Tyr Ser His Pro Ser Arg Thr His Leu
 1 5 10 15

Lys Val Lys Thr Ser Asp Arg Asp Leu Asn Arg Ala Glu Asn Gly Leu
 20 25 30
 Ser Arg Ala His Ser Ser Ser Glu Glu Thr Ser Ser Val Leu Gln Pro
 35 40 45
 Gly Ile Ala Met Glu Thr Arg Gly Leu Ala Asp Ser Gly Gln Gly Ser
 50 55 60
 Phe Thr Gly Gln Gly Ile Ala Arg Leu Ser Arg Leu Ile Phe Leu Leu

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

Tyr Phe Ala Ile Ser Lys Phe Ile Gly Phe Gly Thr Asp Ser Trp Val
325 330 335

Tyr Pro Asn Ile Ser Ile Pro Glu His Gly Arg Leu Ser Arg Lys Tyr
340 345 350

Ile Tyr Ser Leu Tyr Trp Ser Thr Leu Thr Leu Thr Thr Ile Gly Glu
355 360 365

Thr Pro Pro Pro Val Lys Asp Glu Glu Tyr Leu Phe Val Val Val Asp
370 375 380

Phe Leu Val Gly Val Leu Ile Phe Ala Thr Ile Val Gly Asn Val Gly
385 390 395 400

Ser Met Ile Ser Asn Met Asn Ala Ser Arg Ala Glu Phe Gln Ala Lys
405 410 415

Ile Asp Ser Ile Lys Gln Tyr Met Gln Phe Arg Lys Val Thr Lys Asp
420 425 430

Leu Glu Thr Arg Val Ile Arg Trp Phe Asp Tyr Leu Trp Ala Asn Lys
435 440 445

Lys Thr Val Asp Glu Lys Glu Val Leu Lys Ser Leu Pro Asp Lys Leu
450 455 460

Lys Ala Glu Ile Ala Ile Asn Val His Leu Asp Thr Leu Lys Lys Val
465 470 475 480

Arg Ile Phe Gln Asp Cys Glu Ala Gly Leu Leu Val Glu Leu Val Leu
485 490 495

Lys Leu Arg Pro Thr Val Phe Ser Pro Gly Asp Tyr Ile Cys Lys Lys
500 505 510

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

Val Val Ala Asp Asp Gly Val Thr Gln Phe Val Val Leu Ser Asp Gly
530 535 540

Ser Tyr Phe Gly Glu Ile Ser Ile Leu Asn Ile Lys Gly Ser Lys Ser
545 550 555 560

Gly Asn Arg Arg Thr Ala Asn Ile Arg Ser Ile Gly Tyr Ser Asp Leu

565 570 575
Phe Cys Leu Ser Lys Asp Asp Leu Met Glu Ala Leu Thr Glu Tyr Pro
580 585 590

Glu Ala Lys Lys Ala Leu Glu Glu Lys Gly Arg Gln Ile Leu Met Lys
595 600 605

Asp Asn Leu Ile Asp Glu Glu Leu Ala Arg Ala Gly Ala Asp Pro Lys
610 615 620

Asp Leu Glu Glu Lys Val Glu Gln Leu Gly Ser Ser Leu Asp Thr Leu
625 630 635 640

Gln Thr Arg Phe Ala Arg Leu Leu Ala Glu Tyr Asn Ala Thr Gln Met
645 650 655

Lys Met Lys Gln Arg Leu Ser Gln Leu Glu Ser Gln Val Lys Gly Gly
660 665 670

Gly Asp Lys Pro Leu Ala Asp Gly Glu Val Pro Gly Asp Ala Thr Lys
675 680 685

Thr Glu Asp Lys Gln Gln
690

<210> 28

<211> 354

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

Met Gly Ser Gly Ala Ser Ala Glu Asp Lys Glu Leu Ala Lys Arg Ser
1 5 10 15

Lys Glu Leu Glu Lys Lys Leu Gln Glu Asp Ala Asp Lys Glu Ala Lys
20 25 30

Thr Val Lys Leu Leu Leu Leu Gly Ala Gly Glu Ser Gly Lys Ser Thr
35 40 45

Ile Val Lys Gln Met Lys Ile Ile His Gln Asp Gly Tyr Ser Pro Glu
50 55 60

Glu Cys Leu Glu Phe Lys Ala Ile Ile Tyr Gly Asn Val Leu Gln Ser

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

Ser His Met Thr Cys Ala Thr Asp Thr Gln Asn Val Lys Phe Val Phe
325 330 335

Asp Ala Val Thr Asp Ile Ile Ile Lys Glu Asn Leu Lys Asp Cys Gly
340 345 350

Leu Phe

<210> 29

<211> 858

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 29

Met Gly Glu Ile Asn Gln Val Ala Val Glu Lys Tyr Leu Glu Glu Asn
1 5 10 15

Pro Gln Phe Ala Lys Glu Tyr Phe Asp Arg Lys Leu Arg Val Glu Val
20 25 30

Leu Gly Glu Ile Phe Lys Asn Ser Gln Val Pro Val Gln Ser Ser Met

35 40 45

Ser Phe Ser Glu Leu Thr Gln Val Glu Glu Ser Ala Leu Cys Leu Glu
50 55 60

Leu Leu Trp Thr Val Gln Glu Glu Gly Gly Thr Pro Glu Gln Gly Val
65 70 75 80

His Arg Ala Leu Gln Arg Leu Ala His Leu Leu Gln Ala Asp Arg Cys
85 90 95

Ser Met Phe Leu Cys Arg Ser Arg Asn Gly Ile Pro Glu Val Ala Ser

100 105 110

Arg Leu Leu Asp Val Thr Pro Thr Ser Lys Phe Glu Asp Asn Leu Val
115 120 125

Gly Pro Asp Lys Glu Val Val Phe Pro Leu Asp Ile Gly Ile Val Gly
130 135 140

Trp Ala Ala His Thr Lys Lys Thr His Asn Val Pro Asp Val Lys Lys
145 150 155 160

Asn Ser His Phe Ser Asp Phe Met Asp Lys Gln Thr Gly Tyr Val Thr

165 170 175

Lys Asn Leu Leu Ala Thr Pro Ile Val Val Gly Lys Glu Val Leu Ala

180 185 190

Val Ile Met Ala Val Asn Lys Val Asn Ala Ser Glu Phe Ser Lys Gln

195 200 205

Asp Glu Glu Val Phe Ser Lys Tyr Leu Asn Phe Val Ser Ile Ile Leu

210 215 220

Arg Leu His His Thr Ser Tyr Met Tyr Asn Ile Glu Ser Arg Arg Ser

225 230 235 240

Gln Ile Leu Met Trp Ser Ala Asn Lys Val Phe Glu Glu Leu Thr Asp

245 250 255

Val Glu Arg Gln Phe His Lys Ala Leu Tyr Thr Val Arg Ser Tyr Leu

260 265 270

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

275 280 285

Glu Phe Tyr Asp Glu Trp Pro Ile Lys Leu Gly Glu Val Glu Pro Tyr

290 295 300

Lys Gly Pro Lys Thr Pro Asp Gly Arg Glu Val Asn Phe Tyr Lys Ile

305 310 315 320

Ile Asp Tyr Ile Leu His Gly Lys Glu Glu Ile Lys Val Ile Pro Thr

325 330 335

Pro Pro Ala Asp His Trp Thr Leu Ile Ser Gly Leu Pro Thr Tyr Val

340 345 350

Ala Glu Asn Gly Phe Ile Cys Asn Met Met Asn Ala Pro Ala Asp Glu

355 360 365

Tyr Phe Thr Phe Gln Lys Gly Pro Val Asp Glu Thr Gly Trp Val Ile

370 375 380

Lys Asn Val Leu Ser Leu Pro Ile Val Asn Lys Lys Glu Asp Ile Val

385 390 395 400

Gly Val Ala Thr Phe Tyr Asn Arg Lys Asp Gly Lys Pro Phe Asp Glu

405 410 415
His Asp Glu Tyr Ile Thr Glu Thr Leu Thr Gln Phe Leu Gly Trp Ser

420 425 430
Leu Leu Asn Thr Asp Thr Tyr Asp Lys Met Asn Lys Leu Glu Asn Arg

435 440 445
Lys Asp Ile Ala Gln Glu Met Leu Met Asn Gln Thr Lys Ala Thr Pro

450 455 460
Glu Glu Ile Lys Ser Ile Leu Lys Phe Gln Glu Lys Leu Asn Val Asp

465 470 475 480
Val Ile Asp Asp Cys Glu Glu Lys Gln Leu Val Ala Ile Leu Lys Glu

485 490 495
Asp Leu Pro Asp Pro Arg Ser Ala Glu Leu Tyr Glu Phe Arg Phe Ser

500 505 510
Asp Phe Pro Leu Thr Glu His Gly Leu Ile Lys Cys Gly Ile Arg Leu

515 520 525
Phe Phe Glu Ile Asn Val Val Glu Lys Phe Lys Val Pro Val Glu Val

530 535 540
Leu Thr Arg Trp Met Tyr Thr Val Arg Lys Gly Tyr Arg Ala Val Thr

545 550 555 560
Tyr His Asn Trp Arg His Gly Phe Asn Val Gly Gln Thr Met Phe Thr

565 570 575
Leu Leu Met Thr Gly Arg Leu Lys Lys Tyr Tyr Thr Asp Leu Glu Ala

580 585 590
Phe Ala Met Leu Ala Ala Ala Phe Cys His Asp Ile Asp His Arg Gly

595 600 605
Thr Asn Asn Leu Tyr Gln Met Lys Ser Thr Ser Pro Leu Ala Arg Leu

610 615 620
His Gly Ser Ser Ile Leu Glu Arg His His Leu Glu Tyr Ser Lys Thr

625 630 635 640
Leu Leu Gln Asp Glu Ser Leu Asn Ile Phe Gln Asn Leu Asn Lys Arg

645 650 655

Gln Phe Glu Thr Val Ile His Leu Phe Glu Val Ala Ile Ile Ala Thr
660 665 670

Asp Leu Ala Leu Tyr Phe Lys Lys Arg Thr Met Phe Gln Lys Ile Val
675 680 685

Asp Ala Cys Glu Gln Met Gln Thr Glu Glu Glu Ala Ile Lys Tyr Val
690 695 700

Thr Val Asp Pro Thr Lys Lys Glu Ile Ile Met Ala Met Met Met Thr
705 710 715 720

Ala Cys Asp Leu Ser Ala Ile Thr Lys Pro Trp Glu Val Gln Ser Gln
725 730 735

Val Ala Leu Met Val Ala Asn Glu Phe Trp Glu Gln Gly Asp Leu Glu
740 745 750

Arg Thr Val Leu Gln Gln Gln Pro Ile Pro Met Met Asp Arg Asn Lys
755 760 765

Arg Asp Glu Leu Pro Lys Leu Gln Val Gly Phe Ile Asp Phe Val Cys
770 775 780

Thr Phe Val Tyr Lys Glu Phe Ser Arg Phe His Lys Glu Ile Thr Pro
785 790 795 800

Met Leu Ser Gly Leu Gln Asn Asn Arg Val Glu Trp Lys Ser Leu Ala
805 810 815

Asp Glu Tyr Asp Ala Lys Met Lys Val Ile Glu Glu Glu Ala Lys Lys
820 825 830

Gln Glu Gly Gly Ala Glu Lys Ala Ala Glu Asp Ser Gly Gly Gly Asp
835 840 845

Asp Lys Lys Ser Lys Thr Cys Leu Met Leu
850 855

<210> 30
<211> 83
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 30

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

1 5 10 15
 Thr Thr Pro Arg Lys Gly Pro Pro Lys Phe Lys Gln Arg Gln Thr Arg
 20 25 30
 Gln Phe Lys Ser Lys Pro Pro Lys Lys Gly Val Lys Gly Phe Gly Asp
 35 40 45
 Asp Ile Pro Gly Met Glu Gly Leu Gly Thr Asp Ile Thr Val Ile Cys
 50 55 60
 Pro Trp Glu Ala Phe Ser His Leu Glu Leu His Glu Leu Ala Gln Phe

65 70 75 80
 Gly Ile Ile

<210> 31
 <211> 299
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 31

Met Met Ala Tyr Met Asn Pro Gly Pro His Tyr Ser Val Asn Ala Leu
 1 5 10 15
 Ala Leu Ser Gly Pro Ser Val Asp Leu Met His Gln Ala Val Pro Tyr
 20 25 30
 Pro Ser Ala Pro Arg Lys Gln Arg Arg Glu Arg Thr Thr Phe Thr Arg
 35 40 45

Ser Gln Leu Glu Glu Leu Glu Ala Leu Phe Ala Lys Thr Gln Tyr Pro
 50 55 60
 Asp Val Tyr Ala Arg Glu Glu Val Ala Leu Lys Ile Asn Leu Pro Glu
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Gln Val Trp Phe Lys Asn Arg Arg Ala Lys Cys Arg Gln
 85 90 95
 Gln Arg Gln Gln Gln Lys Gln Gln Gln Gln Pro Pro Gly Gly Gln Ala
 100 105 110

Lys Ala Arg Pro Ala Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Pro Arg Pro Ser
 115 120 125
 Thr Asp Val Cys Pro Asp Pro Leu Gly Ile Ser Asp Ser Tyr Ser Pro
 130 135 140
 Pro Leu Pro Gly Pro Ser Gly Ser Pro Thr Thr Ala Val Ala Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Ile Trp Ser Pro Ala Ser Glu Ser Pro Leu Pro Glu Ala Gln Arg
 165 170 175

 Ala Gly Leu Val Ala Ser Gly Pro Ser Leu Thr Ser Ala Pro Tyr Ala
 180 185 190
 Met Thr Tyr Ala Pro Ala Ser Ala Phe Cys Ser Ser Pro Ser Ala Tyr
 195 200 205
 Gly Ser Pro Ser Ser Tyr Phe Ser Gly Leu Asp Pro Tyr Leu Ser Pro
 210 215 220
 Met Val Pro Gln Leu Gly Gly Pro Ala Leu Ser Pro Leu Ser Gly Pro
 225 230 235 240

 Ser Val Gly Pro Ser Leu Ala Gln Ser Pro Thr Ser Leu Ser Gly Gln
 245 250 255
 Ser Tyr Gly Ala Tyr Ser Pro Val Asp Ser Leu Glu Phe Lys Asp Pro
 260 265 270
 Thr Gly Thr Trp Lys Phe Thr Tyr Asn Pro Met Asp Pro Leu Asp Tyr
 275 280 285
 Lys Asp Gln Ser Ala Trp Lys Phe Gln Ile Leu
 290 295
 <210> 32
 <211> 809

 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 32
 Met Phe Lys Ser Leu Thr Lys Val Asn Lys Val Lys Pro Ile Gly Glu
 1 5 10 15
 Asn Asn Glu Asn Glu Gln Ser Ser Arg Arg Asn Glu Glu Gly Ser His

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

Pro Arg Leu Gln Phe Val Arg Gly Gly Asp Ile Ile Val Asp Ser Asn
275 280 285

Glu Leu Arg Lys His Tyr Arg Thr Ser Thr Lys Phe Gln Leu Asp Val
290 295 300

Ala Ser Ile Ile Pro Phe Asp Ile Cys Tyr Leu Phe Phe Gly Phe Asn
305 310 315 320

Pro Met Phe Arg Ala Asn Arg Met Leu Lys Tyr Thr Ser Phe Phe Glu
325 330 335

Phe Asn His His Leu Glu Ser Ile Met Asp Lys Ala Tyr Ile Tyr Arg
340 345 350

Val Ile Arg Thr Thr Gly Tyr Leu Leu Phe Ile Leu His Ile Asn Ala
355 360 365

Cys Val Tyr Tyr Trp Ala Ser Asn Tyr Glu Gly Ile Gly Thr Thr Arg
370 375 380

Trp Val Tyr Asp Gly Glu Gly Asn Glu Tyr Leu Arg Cys Tyr Tyr Trp
385 390 395 400

Ala Val Arg Thr Leu Ile Thr Ile Gly Gly Leu Pro Glu Pro Gln Thr
405 410 415

Leu Phe Glu Ile Val Phe Gln Leu Leu Asn Phe Phe Ser Gly Val Phe
420 425 430

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

Thr Ala Asn Gln Asn Tyr Phe Arg Ala Cys Met Asp Asp Thr Ile Ala
450 455 460

Tyr Met Asn Asn Tyr Ser Ile Pro Lys Leu Val Gln Lys Arg Val Arg
465 470 475 480

Thr Trp Tyr Glu Tyr Thr Trp Asp Ser Gln Arg Met Leu Asp Glu Ser
485 490 495

Asp Leu Leu Lys Thr Leu Pro Thr Thr Val Gln Leu Ala Leu Ala Ile
500 505 510

Asp Val Asn Phe Ser Ile Ile Ser Lys Val Asp Leu Phe Lys Gly Cys

515 520 525
 Asp Thr Gln Met Ile Tyr Asp Met Leu Leu Arg Leu Lys Ser Val Leu
 530 535 540
 Tyr Leu Pro Gly Asp Phe Val Cys Lys Lys Gly Glu Ile Gly Lys Glu
 545 550 555 560
 Met Tyr Ile Ile Lys His Gly Glu Val Gln Val Leu Gly Gly Pro Asp
 565 570 575

 Gly Thr Lys Val Leu Val Thr Leu Lys Ala Gly Ser Val Phe Gly Glu
 580 585 590
 Ile Ser Leu Leu Ala Ala Gly Gly Gly Asn Arg Arg Thr Ala Asn Val
 595 600 605
 Val Ala His Gly Phe Ala Asn Leu Leu Thr Leu Asp Lys Lys Thr Leu
 610 615 620
 Gln Glu Ile Leu Val His Tyr Pro Asp Ser Glu Arg Ile Leu Met Lys
 625 630 635 640

 Lys Ala Arg Val Leu Leu Lys Gln Lys Ala Lys Thr Ala Glu Ala Thr
 645 650 655
 Pro Pro Arg Lys Asp Leu Ala Leu Leu Phe Pro Pro Lys Glu Glu Thr
 660 665 670
 Pro Lys Leu Phe Lys Thr Leu Leu Gly Gly Thr Gly Lys Ala Ser Leu
 675 680 685
 Ala Arg Leu Leu Lys Leu Lys Arg Glu Gln Ala Ala Gln Lys Lys Glu
 690 695 700

 Asn Ser Glu Gly Gly Glu Glu Glu Gly Lys Glu Asn Glu Asp Lys Gln
 705 710 715 720
 Lys Glu Asn Glu Asp Lys Gln Lys Glu Asn Glu Asp Lys Gly Lys Glu
 725 730 735
 Asn Glu Asp Lys Asp Lys Gly Arg Glu Pro Glu Glu Lys Pro Leu Asp
 740 745 750
 Arg Pro Glu Cys Thr Ala Ser Pro Ile Ala Val Glu Glu Glu Pro His
 755 760 765

Ser Val Arg Arg Thr Val Leu Pro Arg Gly Thr Ser Arg Gln Ser Leu
770 775 780

Ile Ile Ser Met Ala Pro Ser Ala Glu Gly Gly Glu Glu Val Leu Thr
785 790 795 800

Ile Glu Val Lys Glu Lys Ala Lys Gln
805

<210> 33
<211> 610
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 33

Met Pro Leu Thr Glu Tyr Leu Lys Arg Ile Lys Leu Pro Asn Ser Ile
1 5 10 15

Asp Ser Tyr Thr Asp Arg Leu Tyr Leu Leu Trp Leu Leu Leu Val Thr
20 25 30

Leu Ala Tyr Asn Trp Asn Cys Cys Phe Ile Pro Leu Arg Leu Val Phe
35 40 45

Pro Tyr Gln Thr Ala Asp Asn Ile His Tyr Trp Leu Ile Ala Asp Ile
50 55 60

Ile Cys Asp Ile Ile Tyr Leu Tyr Asp Met Leu Phe Ile Gln Pro Arg
65 70 75 80

Leu Gln Phe Val Arg Gly Gly Asp Ile Ile Val Asp Ser Asn Glu Leu
85 90 95

Arg Lys His Tyr Arg Thr Ser Thr Lys Phe Gln Leu Asp Val Ala Ser
100 105 110

Ile Ile Pro Phe Asp Ile Cys Tyr Leu Phe Phe Gly Phe Asn Pro Met
115 120 125

Phe Arg Ala Asn Arg Met Leu Lys Tyr Thr Ser Phe Phe Glu Phe Asn
130 135 140

His His Leu Glu Ser Ile Met Asp Lys Ala Tyr Ile Tyr Arg Val Ile
145 150 155 160

Arg Thr Thr Gly Tyr Leu Leu Phe Ile Leu His Ile Asn Ala Cys Val

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

Leu Leu Thr Leu Asp Lys Lys Thr Leu Gln Glu Ile Leu Val His Tyr
 420 425 430
 Pro Asp Ser Glu Arg Ile Leu Met Lys Lys Ala Arg Val Leu Leu Lys
 435 440 445
 Gln Lys Ala Lys Thr Ala Glu Ala Thr Pro Pro Arg Lys Asp Leu Ala
 450 455 460

Leu Leu Phe Pro Pro Lys Glu Glu Thr Pro Lys Leu Phe Lys Thr Leu
 465 470 475 480
 Leu Gly Gly Thr Gly Lys Ala Ser Leu Ala Arg Leu Leu Lys Leu Lys
 485 490 495
 Arg Glu Gln Ala Ala Gln Lys Lys Glu Asn Ser Glu Gly Gly Glu Glu
 500 505 510
 Glu Gly Lys Glu Asn Glu Asp Lys Gln Lys Glu Asn Glu Asp Lys Gln
 515 520 525

Lys Glu Asn Glu Asp Lys Gly Lys Glu Asn Glu Asp Lys Asp Lys Gly
 530 535 540
 Arg Glu Pro Glu Glu Lys Pro Leu Asp Arg Pro Glu Cys Thr Ala Ser
 545 550 555 560
 Pro Ile Ala Val Glu Glu Glu Pro His Ser Val Arg Arg Thr Val Leu
 565 570 575
 Pro Arg Gly Thr Ser Arg Gln Ser Leu Ile Ile Ser Met Ala Pro Ser
 580 585 590

Ala Glu Gly Gly Glu Glu Val Leu Thr Ile Glu Val Lys Glu Lys Ala
 595 600 605

Lys Gln
 610

<210> 34

<211> 7100

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 34

gacatactga gaataaatcc aaagacatta gtttctttgc acgaaatgag gttacatatc

60

cagtgacatt tatttgagct atttaaacaa cttaaacatc tttttctttt cttataaagg	120
gacgtttcaa gttgtggtct cagccaaaat gaggatgacc ctttctactg gtttttccat	180
cattcatcct acgttttctg aaggtaaggt tccacccctt cgccatttga gcctcactca	240
tcctgttgtg gccaaagcga tcagtttcta caagagcgga gacccccaat tcggcggggt	300
caggggtggtg gtcaaccctc gctcctttta gtcctttgat gctctgctgg ataacttgct	360
caggaagggtg cccctccctt ttggagttag gaacatcagc acccttcggg gcaggcacag	420
catcacgcgc ctggaggagc tggaggacgg cgagtcctac ctatgttccc acggcaggaa	480
ggtgcagcct gtagacctgg acaaagcccg tcggcgcccg cgccctggc tcagcagccg	540
ggccattagc gcgcactcac cgccccacc cgtagccgtc gctgctcccg gcatgccccg	600
ccccccacgg agcctagtgg tcttcaggaa tggcgacccg aagacgaggc gtgcggttct	660
tctgagcagg agggtcacc agagcttcta ggcatcttca cagcacctga cagaggtcat	720
gcagcgccct gtggtcaagc tgtacgttac ggacggaagg agggttcca gcctccaggc	780
agtgatcctg agctctggag ctgtggtggc ggacggaagg gagccattta aaccaggaaa	840
ttatgacatc caaaaatact tgcttctctg tagattacca gggatctctc agcgtgtgta	900
ccccaaagga aatgcaaagt cagaaagcag aaagataagc acacatatgt cttcaagctc	960
aagggtccag atttattctg tttcttctga gaaaacacat aataatgatt gctacttaga	1020
ctattctttt gttctgaaa agtacttggc cttagaaaag aatgattctc agaatttacc	1080
aatatatcct tctgaagatg atattgagaa atcaattatt tttaatcaag acggcactat	1140
gacagttgag atgaaagtgc gattcagaat aaaagaggaa gaaaccataa aatggacaac	1200
tactgtcagt aaaactggct cttctaataa tgatgaaaag agtgagatga gttttccagg	1260
aagaacagaa agtcgatcat ctggtttaaa gcttcagca tgttcattct ctgcagatgt	1320
gtcacctatg gagcgaagca gtaatcaaga gggcagtttg gcagaggaga taaacattca	1380
aatgacagat caagtggctg aaacttgcag ttctgctagt tgggagaatg ctactgtgga	1440
cacagatata atccaggga ctcaagacca agcaaagcat cgtttttata ggccccctac	1500
acctggacta agaagagtga gacaaaagaa atctgtgatt ggagtgatga ccttagtatc	1560
tgaaactgag gttcaagaga aaatgattgg acagttttca tatagtgaag aaagggaag	1620
tggggaaaac aagtctgagt atcacatgtt tacacattct tgcagtaaaa tgtcatcagt	1680
atctaacaaa ccagtacttg ttcatgatca taacaatgat caaatggagg agtcatcatt	1740
agaaagaaaa aaggaaaaca gtctgcttaa gtcaagtgca ataagtgtg gtgttataga	1800
aattacaagt cagaagatgt tagagatgtc acataataat gggttgccat caactatata	1860

aaataactca attgtggagg aagatgtagt tgattgtgtg gtattggaca acaaaactgg	1920
tatcaagaac ttcaaaactt atggtaacac caatgatagg ttcagtccta tttcagcaga	1980
tgcaacccat ttttcaagta ataactctgg aactgacaaa aatatttctg aggcctccagc	2040
ttcagaagca tcctctactg tcactgcaag aattgacaga ctaattaatg aatttgctca	2100
gtgtggttta acaaaacttc caaaaaatga aaagaagatt ttgtcatctg ttgccagcaa	2160
aaagaagaaa aaatctcgac agcaagcaat aaattccagg tatcaagatg gacagcttgc	2220
aaccaaagga attcttaata agaatgagag aataaacaca aaaggtagaa ttacaaagga	2280
aatgatagtg caagattcag atagtcccct taaaggaggg atactttgtg aggaagacct	2340
ccagaaaagt gatactgtaa ttgaatcaaa tactttttgt tccaaaagta atctcaattc	2400
cacgatttcc aagaatttcc atagaaataa attaaatact actcaaaatt ccaaggttca	2460
aggactttta accaaaagaa aatctagatc actaaataaa ataagcttag gagcacctaa	2520
aaaaagagaa atcgggtcaaa gagataaagt gtttcctcac aatgaatcta aatattgcaa	2580
aagtactttt gaaaacaaaa gtttatttca tgtatttaac atccttgagc aaaaacccaa	2640
agatttttat gcaccgcaat ctcaagcaga agtggcatct gggtatttga gaggaatggc	2700
aaagaagagt ttagtttcaa aagttactga ttcacacata actttaaaaa gccagaaaaa	2760
acgtaaaggg gataaagtga aagcaagtgc tattttaagt aaacaacatg ctacaaccag	2820
ggcaaattct ttagcttctt tgaaaaaacc tgattttcct gaggtatttg ctcattcattc	2880
aattcaaaat tatatacaga gttggttgca gaacataaat ccatatccaa ctttaaagcc	2940
tataaaatca gtcaccgatg gtagaaatga aacgagtgtg gtaaattgta gcaataatag	3000
tttttcaggg aatgatcccc atacaaattc tggaaaaata agtaattttg ttatggaaag	3060
taataagcac ataactaaaa ttgccggttt gacaggagat aatctatgta aagagggaga	3120
taagtctttt attgccaatg aacttggtga agaagatctc catgagacac aggttggatc	3180
tctgaatgat gcttatttgg ttcccctgca tgaacactgt actttgtcac agtcagctat	3240
taatgatcat aatactaaaa gtcatatagc tgcgaaaaa tcaggaccag agaaaaaact	3300
tgtttaccag gaaataaacc tagctagaaa aaggcaaagt gtagaggctg ccattcaagt	3360
agatcctata gaagaggaaa ctccaaaaga cctcttacca gtcctgatgc ttcaccaatt	3420
gcaagcttca gttcctggta ttcaacaagac tcagaatgga gttgttcaaa tgccaggttc	3480
acttgcaggt gticcctttc attctgcaat atgtaattca tccactaatc tccttctagc	3540
ttggctcttg gtgctaaacc taaagggaag tatgaatagc ttctgtcaag ttgatgctca	3600

caaggctacc aacaaatctt cagaaacact tgcattgttg gagattctaa agcacatagc	3660
tatcacagag gaagctgatg acttgaaagc tgctgttgcc aatttagtgg agtcaactac	3720
aagccacttt ggactcagtg agaaagaaca agacatggtt ccaatagatc tttctgcaaa	3780
ttgttccacg gtcaacattc agagtgttcc taagtgcagt gaaaatgaaa gaacacaagg	3840
aatctcctct ttggatggag gttgctctgc cagtgaggca tgtgcccctg aagtctgtgt	3900
tttggaaagt acttgctctc catgtgagat gtgcactgta aataaggctt attctccaaa	3960
agagacatgt aaccccagtg acactttttt tcctagtgat ggttatggtg tggatcagac	4020
ttctatgaat aaggcttgtt tcctaggaga ggtctgttca cttactgata ctgtgttttc	4080
tgataaggct tigtctcaaa aggagaacca tacctatgag ggagcttgcc caattgatga	4140
gacctacgtt cctgtcaatg tctgcaatac cattgacttt ttaactcca aagaaaacac	4200
atatactgat aacttggatt caactgaaga gttagaaaga ggtgatgaca ttcagaaaga	4260
tctaaatatt ttgacagacc ctgaatataa aaatggattt aatacattgg tgtcacatca	4320
aaatgtcagt aatttaagct cctgtggcct ttgcctaagt gaaaaagaag cagaacttga	4380
taagaaacat agttctctag atgattttga aaattgttca ctaaggaagt ttcaggatga	4440
aaatgcataat acttcctttg atatggaaga accacggact tctgaagaac caggctcaat	4500
aaccaacagc atgacatcaa gtgaaagaaa catctcagaa ttggaatctt ttgaagaatt	4560
agaaaacat gacactgata tctttaatac agtggtaaata ggaggagagc aagccactga	4620
agaattaatc caagaagagg tagaggctag taaaacttta gaattgatag acatctctag	4680
taagaatatt atggaagaaa aaagaatgaa cgttataatt tatgaaataa tcagtaagag	4740
gtcggcaaca ccaccatctt tagatttttg ctatgattct aagcaaaata gtgaaaagga	4800
gaccaatgaa ggagaaacta agatggtaaa aatgatggtg aaaactatgg aaactggaag	4860
ttattcagag tctctcctg atttaaaaaa atgcatcaaa agtccagtga cttctgattg	4920
gtcagactat cggcctgaca gtgacagtga gcagccatat aaaacatcca gtgatgatcc	4980
caatgacagt ggcgaactta cccaagagaa agaataatac ataggatttg ttaaaagggc	5040
aatagaaaaa ctgtacggta aagcagatat tatcaaacca tcttttttct ctgggtctac	5100
ccgcaaatct caggtttgc cttataattc tgtggaattt cagtgttcca ggaaagcaag	5160
tctttatgat tctgaagggc agtcatttgg ctcttctgaa caggatatcta gtagttcatc	5220
tatgttgcag gaattccagg aggaaagaca agataagtgt gatgttagtg ctgtgaggga	5280
caattattgt aggggtgaca ttgtagaacc tggtaaaaa caaaatgatg atagcagaat	5340
cctcacagac atagaggaag gagtactgat tgacaaaggc aaatggcttc tgaaagaaaa	5400
tcatttgcta aggatgtcat ctgaaaatcc tggcatgtgt ggcaatgcag acaccacatc	5460

agtggacacc ctacttgata ataacagcag tgaggtagca tattcacatt ttggttaattt 5520
 ggccccaggc ccaacgatgg atgaactctc ctcttcagaa ctcgaggaaac tgactcaacc 5580
 ccttgaacta aaatgcaatt actttaacat gcctcatggt agtgactcag aaccttttca 5640
 tgaggacttg ctggatgttc gcaatgaaac ctgtgccaag gaaagaatag caaatcatca 5700

 tacagaggag aagggtagtc atcagtcaga aagagtatgc acatctgtca ctcatcctt 5760
 tatttctgct ggtaacaaag tctaccctgt ctctgatgat gctattaaaa accaaccatt 5820
 gcctggcagt aatatgattc atggtacact tcaggaagct gactctttgg ataaactgta 5880
 tgctctttgt ggtaacatt gcccaatact aactgttatt atccaacca tgaatgagga 5940
 agaccgagga ttigcatatc gcaaagaatc tgatattgaa aatttcttgg gtttttattt 6000
 atggatgaaa atacacccat atttacttca gacagacaaa aatgtgttca gggaagagaa 6060
 caataaagca agtatgagac aaaatcttat tgataatgcc attggtgata tatttgatca 6120

 gttttatttc agtaacacat ttgacttgat gggtaaaaga agaaaacaaa aaagaattaa 6180
 cttcttgggg ttagaggaag aaggtaattt aaagaaattt caaccagatt tgaaggaaag 6240
 gttttgtatg aatttcttgc acacatcatt gttagtgtg ggtaatgtgg attcaaatac 6300
 acaagacctc agcggtcaga caaatgaaat ctttaaagca gtcgatgaga ataacaactt 6360
 attaaataac agattccagg gctcaagaac aaatctcaac caagtagtaa gagaaaatat 6420
 caactgtcat tacttctttg aaatgcttgg tcaagcttgc ctcttagata ttigccaagt 6480
 tgagacctcc ttaaataatta gcaacagaaa tatttttagaa ctttgtatgt ttgagggtga 6540

 aaatcttttc atttgggaag aggaagacat attaaattta actgatcttg aaagcagtag 6600
 agaacaagaa gatttataat ttcaatatca gcacactcat tctttgtcaa ttcatttttt 6660
 cccatgagat gaagcacatg tgacgaatac ggactagata acctctaaga attttccact 6720
 tcttcaaaat gaacttactc tagaaagctt acccttggat aaccagtttg actttcataa 6780
 tgtctctgtt ttttgttttt ccaacaatta cagactcagg ttctcttatt ttggaagttt 6840
 ctatctgggt ttgttctgaa cttacatttt tttttttttt ggtatctatg attttttttg 6900
 ctgaggcat caaatgtgc taaggacaag aattatatcc tttttaaaaa atgttgttag 6960

 cttgggtgtaa aatgtatatt gactgtattg gtgaataaat tgaatagaca taacctcaaa 7020
 gtacttcaat tattcttttt aactactgat ttgataaaaa gtatgattat aagatatcca 7080
 cgacaatctc atagtttctt 7100

 <210> 35
 <211> 2156
 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 35

Met Ser Asp Thr Pro Ser Thr Gly Phe Ser Ile Ile His Pro Thr Ser

1 5 10 15

Ser Glu Gly Gln Val Pro Pro Pro Arg His Leu Ser Leu Thr His Pro

20 25 30

Val Val Ala Lys Arg Ile Ser Phe Tyr Lys Ser Gly Asp Pro Gln Phe

35 40 45

Gly Gly Val Arg Val Val Val Asn Pro Arg Ser Phe Lys Ser Phe Asp

50 55 60

Ala Leu Leu Asp Asn Leu Ser Arg Lys Val Pro Leu Pro Phe Gly Val

65 70 75 80

Arg Asn Ile Ser Thr Pro Arg Gly Arg His Ser Ile Thr Arg Leu Glu

85 90 95

Glu Leu Glu Asp Gly Glu Ser Tyr Leu Cys Ser His Gly Arg Lys Val

100 105 110

Gln Pro Val Asp Leu Asp Lys Ala Arg Arg Arg Pro Arg Pro Trp Leu

115 120 125

Ser Ser Arg Ala Ile Ser Ala His Ser Pro Pro His Pro Val Ala Val

130 135 140

Ala Ala Pro Gly Met Pro Arg Pro Pro Arg Ser Leu Val Val Phe Arg

145 150 155 160

Asn Gly Asp Pro Lys Thr Arg Arg Ala Val Leu Leu Ser Arg Arg Val

165 170 175

Thr Gln Ser Phe Glu Ala Phe Leu Gln His Leu Thr Glu Val Met Gln

180 185 190

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

195 200 205

Leu Gln Ala Val Ile Leu Ser Ser Gly Ala Val Val Ala Ala Gly Arg

210 215 220

Glu Pro Phe Lys Pro Gly Asn Tyr Asp Ile Gln Lys Tyr Leu Leu Pro

225 230 235 240
 Ala Arg Leu Pro Gly Ile Ser Gln Arg Val Tyr Pro Lys Gly Asn Ala
 245 250 255
 Lys Ser Glu Ser Arg Lys Ile Ser Thr His Met Ser Ser Ser Ser Arg
 260 265 270
 Ser Gln Ile Tyr Ser Val Ser Ser Glu Lys Thr His Asn Asn Asp Cys
 275 280 285

 Tyr Leu Asp Tyr Ser Phe Val Pro Glu Lys Tyr Leu Ala Leu Glu Lys
 290 295 300
 Asn Asp Ser Gln Asn Leu Pro Ile Tyr Pro Ser Glu Asp Asp Ile Glu
 305 310 315 320
 Lys Ser Ile Ile Phe Asn Gln Asp Gly Thr Met Thr Val Glu Met Lys
 325 330 335
 Val Arg Phe Arg Ile Lys Glu Glu Glu Thr Ile Lys Trp Thr Thr Thr
 340 345 350

 Val Ser Lys Thr Gly Pro Ser Asn Asn Asp Glu Lys Ser Glu Met Ser
 355 360 365
 Phe Pro Gly Arg Thr Glu Ser Arg Ser Ser Gly Leu Lys Leu Ala Ala
 370 375 380
 Cys Ser Phe Ser Ala Asp Val Ser Pro Met Glu Arg Ser Ser Asn Gln
 385 390 395 400
 Glu Gly Ser Leu Ala Glu Glu Ile Asn Ile Gln Met Thr Asp Gln Val
 405 410 415

 Ala Glu Thr Cys Ser Ser Ala Ser Trp Glu Asn Ala Thr Val Asp Thr
 420 425 430
 Asp Ile Ile Gln Gly Thr Gln Asp Gln Ala Lys His Arg Phe Tyr Arg
 435 440 445
 Pro Pro Thr Pro Gly Leu Arg Arg Val Arg Gln Lys Lys Ser Val Ile
 450 455 460
 Gly Ser Val Thr Leu Val Ser Glu Thr Glu Val Gln Glu Lys Met Ile
 465 470 475 480

Gly Gln Phe Ser Tyr Ser Glu Glu Arg Glu Ser Gly Glu Asn Lys Ser
 485 490 495
 Glu Tyr His Met Phe Thr His Ser Cys Ser Lys Met Ser Ser Val Ser
 500 505 510
 Asn Lys Pro Val Leu Val Gln Ile Asn Asn Asn Asp Gln Met Glu Glu
 515 520 525
 Ser Ser Leu Glu Arg Lys Lys Glu Asn Ser Leu Leu Lys Ser Ser Ala
 530 535 540

 Ile Ser Ala Gly Val Ile Glu Ile Thr Ser Gln Lys Met Leu Glu Met
 545 550 555 560
 Ser His Asn Asn Gly Leu Pro Ser Thr Ile Ser Asn Asn Ser Ile Val
 565 570 575
 Glu Glu Asp Val Val Asp Cys Val Val Leu Asp Asn Lys Thr Gly Ile
 580 585 590
 Lys Asn Phe Lys Thr Tyr Gly Asn Thr Asn Asp Arg Phe Ser Pro Ile
 595 600 605

 Ser Ala Asp Ala Thr His Phe Ser Ser Asn Asn Ser Gly Thr Asp Lys
 610 615 620
 Asn Ile Ser Glu Ala Pro Ala Ser Glu Ala Ser Ser Thr Val Thr Ala
 625 630 635 640
 Arg Ile Asp Arg Leu Ile Asn Glu Phe Ala Gln Cys Gly Leu Thr Lys
 645 650 655
 Leu Pro Lys Asn Glu Lys Lys Ile Leu Ser Ser Val Ala Ser Lys Lys
 660 665 670

 Lys Lys Lys Ser Arg Gln Gln Ala Ile Asn Ser Arg Tyr Gln Asp Gly
 675 680 685
 Gln Leu Ala Thr Lys Gly Ile Leu Asn Lys Asn Glu Arg Ile Asn Thr
 690 695 700
 Lys Gly Arg Ile Thr Lys Glu Met Ile Val Gln Asp Ser Asp Ser Pro
 705 710 715 720
 Leu Lys Gly Gly Ile Leu Cys Glu Glu Asp Leu Gln Lys Ser Asp Thr

725	730	735
Val Ile Glu Ser Asn Thr Phe Cys Ser Lys Ser Asn Leu Asn Ser Thr		
740	745	750
Ile Ser Lys Asn Phe His Arg Asn Lys Leu Asn Thr Thr Gln Asn Ser		
755	760	765
Lys Val Gln Gly Leu Leu Thr Lys Arg Lys Ser Arg Ser Leu Asn Lys		
770	775	780
Ile Ser Leu Gly Ala Pro Lys Lys Arg Glu Ile Gly Gln Arg Asp Lys		
785	790	795
		800
Val Phe Pro His Asn Glu Ser Lys Tyr Cys Lys Ser Thr Phe Glu Asn		
805	810	815
Lys Ser Leu Phe His Val Phe Asn Ile Leu Glu Gln Lys Pro Lys Asp		
820	825	830
Phe Tyr Ala Pro Gln Ser Gln Ala Glu Val Ala Ser Gly Tyr Leu Arg		
835	840	845
Gly Met Ala Lys Lys Ser Leu Val Ser Lys Val Thr Asp Ser His Ile		
850	855	860
Thr Leu Lys Ser Gln Lys Lys Arg Lys Gly Asp Lys Val Lys Ala Ser		
865	870	875
		880
Ala Ile Leu Ser Lys Gln His Ala Thr Thr Arg Ala Asn Ser Leu Ala		
885	890	895
Ser Leu Lys Lys Pro Asp Phe Pro Glu Ala Ile Ala His His Ser Ile		
900	905	910
Gln Asn Tyr Ile Gln Ser Trp Leu Gln Asn Ile Asn Pro Tyr Pro Thr		
915	920	925
Leu Lys Pro Ile Lys Ser Ala Pro Val Cys Arg Asn Glu Thr Ser Val		
930	935	940
Val Asn Cys Ser Asn Asn Ser Phe Ser Gly Asn Asp Pro His Thr Asn		
945	950	955
		960
Ser Gly Lys Ile Ser Asn Phe Val Met Glu Ser Asn Lys His Ile Thr		
965	970	975

Lys Ile Ala Gly Leu Thr Gly Asp Asn Leu Cys Lys Glu Gly Asp Lys
 980 985 990

Ser Phe Ile Ala Asn Asp Thr Gly Glu Glu Asp Leu His Glu Thr Gln
 995 1000 1005

Val Gly Ser Leu Asn Asp Ala Tyr Leu Val Pro Leu His Glu His
 1010 1015 1020

Cys Thr Leu Ser Gln Ser Ala Ile Asn Asp His Asn Thr Lys Ser
 1025 1030 1035

His Ile Ala Ala Glu Lys Ser Gly Pro Glu Lys Lys Leu Val Tyr
 1040 1045 1050

Gln Glu Ile Asn Leu Ala Arg Lys Arg Gln Ser Val Glu Ala Ala
 1055 1060 1065

Ile Gln Val Asp Pro Ile Glu Glu Glu Thr Pro Lys Asp Leu Leu
 1070 1075 1080

Pro Val Leu Met Leu His Gln Leu Gln Ala Ser Val Pro Gly Ile
 1085 1090 1095

His Lys Thr Gln Asn Gly Val Val Gln Met Pro Gly Ser Leu Ala
 1100 1105 1110

Gly Val Pro Phe His Ser Ala Ile Cys Asn Ser Ser Thr Asn Leu
 1115 1120 1125

Leu Leu Ala Trp Leu Leu Val Leu Asn Leu Lys Gly Ser Met Asn
 1130 1135 1140

Ser Phe Cys Gln Val Asp Ala His Lys Ala Thr Asn Lys Ser Ser
 1145 1150 1155

Glu Thr Leu Ala Leu Leu Glu Ile Leu Lys His Ile Ala Ile Thr
 1160 1165 1170

Glu Glu Ala Asp Asp Leu Lys Ala Ala Val Ala Asn Leu Val Glu
 1175 1180 1185

Ser Thr Thr Ser His Phe Gly Leu Ser Glu Lys Glu Gln Asp Met
 1190 1195 1200

Val Pro Ile Asp Leu Ser Ala Asn Cys Ser Thr Val Asn Ile Gln

1205	1210	1215
Ser Val Pro Lys Cys Ser Glu Asn Glu Arg Thr Gln Gly Ile Ser		
1220	1225	1230
Ser Leu Asp Gly Gly Cys Ser Ala Ser Glu Ala Cys Ala Pro Glu		
1235	1240	1245
Val Cys Val Leu Glu Val Thr Cys Ser Pro Cys Glu Met Cys Thr		
1250	1255	1260
Val Asn Lys Ala Tyr Ser Pro Lys Glu Thr Cys Asn Pro Ser Asp		
1265	1270	1275
Thr Phe Phe Pro Ser Asp Gly Tyr Gly Val Asp Gln Thr Ser Met		
1280	1285	1290
Asn Lys Ala Cys Phe Leu Gly Glu Val Cys Ser Leu Thr Asp Thr		
1295	1300	1305
Val Phe Ser Asp Lys Ala Cys Ala Gln Lys Glu Asn His Thr Tyr		
1310	1315	1320
Glu Gly Ala Cys Pro Ile Asp Glu Thr Tyr Val Pro Val Asn Val		
1325	1330	1335
Cys Asn Thr Ile Asp Phe Leu Asn Ser Lys Glu Asn Thr Tyr Thr		
1340	1345	1350
Asp Asn Leu Asp Ser Thr Glu Glu Leu Glu Arg Gly Asp Asp Ile		
1355	1360	1365
Gln Lys Asp Leu Asn Ile Leu Thr Asp Pro Glu Tyr Lys Asn Gly		
1370	1375	1380
Phe Asn Thr Leu Val Ser His Gln Asn Val Ser Asn Leu Ser Ser		
1385	1390	1395
Cys Gly Leu Cys Leu Ser Glu Lys Glu Ala Glu Leu Asp Lys Lys		
1400	1405	1410
His Ser Ser Leu Asp Asp Phe Glu Asn Cys Ser Leu Arg Lys Phe		
1415	1420	1425
Gln Asp Glu Asn Ala Tyr Thr Ser Phe Asp Met Glu Glu Pro Arg		
1430	1435	1440

Thr Ser	Glu Glu Pro Gly Ser	Ile Thr Asn Ser Met	Thr Ser Ser
1445	1450	1455	
Glu Arg	Asn Ile Ser Glu Leu	Glu Ser Phe Glu Glu	Leu Glu Asn
1460	1465	1470	
His Asp	Thr Asp Ile Phe Asn	Thr Val Val Asn Gly	Gly Glu Gln
1475	1480	1485	
Ala Thr	Glu Glu Leu Ile Gln	Glu Glu Val Glu Ala	Ser Lys Thr
1490	1495	1500	
Leu Glu	Leu Ile Asp Ile Ser	Ser Lys Asn Ile Met	Glu Glu Lys
1505	1510	1515	
Arg Met	Asn Gly Ile Ile Tyr	Glu Ile Ile Ser Lys	Arg Leu Ala
1520	1525	1530	
Thr Pro	Pro Ser Leu Asp Phe	Cys Tyr Asp Ser Lys	Gln Asn Ser
1535	1540	1545	
Glu Lys	Glu Thr Asn Glu Gly	Glu Thr Lys Met Val	Lys Met Met
1550	1555	1560	
Val Lys	Thr Met Glu Thr Gly	Ser Tyr Ser Glu Ser	Ser Pro Asp
1565	1570	1575	
Leu Lys	Lys Cys Ile Lys Ser	Pro Val Thr Ser Asp	Trp Ser Asp
1580	1585	1590	
Tyr Arg	Pro Asp Ser Asp Ser	Glu Gln Pro Tyr Lys	Thr Ser Ser
1595	1600	1605	
Asp Asp	Pro Asn Asp Ser Gly	Glu Leu Thr Gln Glu	Lys Glu Tyr
1610	1615	1620	
Asn Ile	Gly Phe Val Lys Arg	Ala Ile Glu Lys Leu	Tyr Gly Lys
1625	1630	1635	
Ala Asp	Ile Ile Lys Pro Ser	Phe Phe Pro Gly Ser	Thr Arg Lys
1640	1645	1650	
Ser Gln	Val Cys Pro Tyr Asn	Ser Val Glu Phe Gln	Cys Ser Arg
1655	1660	1665	
Lys Ala	Ser Leu Tyr Asp Ser	Glu Gly Gln Ser Phe	Gly Ser Ser

1670	1675	1680
Glu Gln Val Ser Ser Ser Ser	Ser Met Leu Gln Glu	Phe Gln Glu
1685	1690	1695
Glu Arg Gln Asp Lys Cys Asp	Val Ser Ala Val Arg	Asp Asn Tyr
1700	1705	1710
Cys Arg Gly Asp Ile Val Glu	Pro Gly Thr Lys Gln	Asn Asp Asp
1715	1720	1725
Ser Arg Ile Leu Thr Asp Ile	Glu Glu Gly Val Leu	Ile Asp Lys
1730	1735	1740
Gly Lys Trp Leu Leu Lys Glu	Asn His Leu Leu Arg	Met Ser Ser
1745	1750	1755
Glu Asn Pro Gly Met Cys Gly	Asn Ala Asp Thr Thr	Ser Val Asp
1760	1765	1770
Thr Leu Leu Asp Asn Asn Ser	Ser Glu Val Pro Tyr	Ser His Phe
1775	1780	1785
Gly Asn Leu Ala Pro Gly Pro	Thr Met Asp Glu Leu	Ser Ser Ser
1790	1795	1800
Glu Leu Glu Glu Leu Thr Gln	Pro Leu Glu Leu Lys	Cys Asn Tyr
1805	1810	1815
Phe Asn Met Pro His Gly Ser	Asp Ser Glu Pro Phe	His Glu Asp
1820	1825	1830
Leu Leu Asp Val Arg Asn Glu	Thr Cys Ala Lys Glu	Arg Ile Ala
1835	1840	1845
Asn His His Thr Glu Glu Lys	Gly Ser His Gln Ser	Glu Arg Val
1850	1855	1860
Cys Thr Ser Val Thr His Ser	Phe Ile Ser Ala Gly	Asn Lys Val
1865	1870	1875
Tyr Pro Val Ser Asp Asp Ala	Ile Lys Asn Gln Pro	Leu Pro Gly
1880	1885	1890
Ser Asn Met Ile His Gly Thr	Leu Gln Glu Ala Asp	Ser Leu Asp
1895	1900	1905

Lys Leu Tyr Ala Leu Cys Gly	Gln His Cys Pro Ile	Leu Thr Val
1910	1915	1920
Ile Ile Gln Pro Met Asn Glu	Glu Asp Arg Gly Phe	Ala Tyr Arg
1925	1930	1935
Lys Glu Ser Asp Ile Glu Asn	Phe Leu Gly Phe Tyr	Leu Trp Met
1940	1945	1950
Lys Ile His Pro Tyr Leu Leu	Gln Thr Asp Lys Asn	Val Phe Arg
1955	1960	1965
Glu Glu Asn Asn Lys Ala Ser	Met Arg Gln Asn Leu	Ile Asp Asn
1970	1975	1980
Ala Ile Gly Asp Ile Phe Asp	Gln Phe Tyr Phe Ser	Asn Thr Phe
1985	1990	1995
Asp Leu Met Gly Lys Arg Arg	Lys Gln Lys Arg Ile	Asn Phe Leu
2000	2005	2010
Gly Leu Glu Glu Glu Gly Asn	Leu Lys Lys Phe Gln	Pro Asp Leu
2015	2020	2025
Lys Glu Arg Phe Cys Met Asn	Phe Leu His Thr Ser	Leu Leu Val
2030	2035	2040
Val Gly Asn Val Asp Ser Asn	Thr Gln Asp Leu Ser	Gly Gln Thr
2045	2050	2055
Asn Glu Ile Phe Lys Ala Val	Asp Glu Asn Asn Asn	Leu Leu Asn
2060	2065	2070
Asn Arg Phe Gln Gly Ser Arg	Thr Asn Leu Asn Gln	Val Val Arg
2075	2080	2085
Glu Asn Ile Asn Cys His Tyr	Phe Phe Glu Met Leu	Gly Gln Ala
2090	2095	2100
Cys Leu Leu Asp Ile Cys Gln	Val Glu Thr Ser Leu	Asn Ile Ser
2105	2110	2115
Asn Arg Asn Ile Leu Glu Leu	Cys Met Phe Glu Gly	Glu Asn Leu
2120	2125	2130
Phe Ile Trp Glu Glu Glu Asp	Ile Leu Asn Leu Thr	Asp Leu Glu

2135	2140	2145	
Ser Ser Arg Glu Gln Glu Asp Leu			
2150	2155		
<210> 36			
<211> 3950			
<212> DNA			
<213> Homo sapiens			
<400> 36			
atgtcacatc tgggtggacc tacatcagga gacttgccag ttagagacat agatgctata	60		
cctctggtgc taccagcctc aaaaggtaag aatatgaaaa ctcaaccacc cttgagcagg	120		
atgaaccggg aggaattgga ggacagtttc ttctgacttc gcgaagatca catgttggtg	180		
aaggagcttt cttggaagca acaggatgag atcaaaaaggc tgaggaccac cttgctgcgg	240		
ttgaccgctg ctggccggga cctgcgggtc gcggaggagg cggcgccgct ctcgagagacc	300		
gcaaggcgcg ggcagaaggc gggatggcgg cagcgctct ccatgcacca gcgccccag	360		
atgcaccgac tgcaagggca ttccactgc gtcggccctg ccagccccg ccgccccag	420		
cctcgctcc aagtgggaca cagacagctc cacacagccg gtgcaccggt gccggagaaa	480		
cccaagaggg ggccaaggga caggctgagc tacacagccc ctccatcgtt taaggagcat	540		
gcgacaaatg aaaacagagg tgaagtagcc agtaaaccca gtgaacttgt ttctggttct	600		
aacagcataa ttcttttcag cagtgtcata agtatggcta aaccattgg tctatgcatg	660		
cctaacagtg cccacatcat ggccagcaat accatgcaag tggaagagcc acccaagtct	720		
cctgagaaaa tgtggcctaa agatgaaaat ttgaaacaga gaagctcatt ggagtgtgct	780		
cagaaggctg cagagcttcg agcttcatt aaagagaagg tagagctgat tcgacttaag	840		
aagctcttac atgaaagaaa tgcttcattg gttatgacaa aagcacaatt aacagaagtt	900		
caagaggcat acgaaacctt gctccagaag aatcaggga tcctgagtgc agcccatgag	960		
gccctcctca agcaagtga tgagctcagg gcagagctga aggaagaaag caagaaggct	1020		
gtgagcttga agagccaact ggaagatgtg tctatcttgc agatgactct gaaggagttt	1080		
caggagagag ttgaagattt ggaaaaagaa cgaaaattgc tgaatgacaa ttatgacaaa	1140		
ctcttagaaa gcatgctgga cagcagtgac agctccagtc agccccactg gagcaacgag	1200		
ctcatagcgg aacagctaca gcagcaagtc tctcagctgc aggatcagct ggatgctgag	1260		
ctggaggaca agagaaaagt ttactttgag ctgtccaggg agaaagccca aatgaggat	1320		
ctgaagcttg aagtcaccaa catacttcag aagcataaac aggaagtaga gctcctccaa	1380		
aatgcagcca caatttccca acctcctgac aggcaatctg aaccagccac tcaccagct	1440		

gtattgcaag agaactca gatcgagcca agtgaaccca aaaaccaaga agaaaagaaa	1500
ctgtcccagg tgctaaatga gttgcaagta tcacacgcag agaccacatt ggaactagaa	1560
aagaccaggg acatgcttat tctgcagcgc aaaatcaacg tgtgttatca ggaggaactg	1620
gaggcaatga tgacaaaagc tgacaatgat aatagagatc acaaagaaaa gctggagagg	1680
ttgactcgac tactagacct caagaataac cgtatcaagc agctggaagg tattttaaga	1740
agccatgacc ttccaacatc tgaacagctc aaagatgttg cttatggcac ccgaccgttg	1800
tcgttatgtt tggaaacact gccagcccat ggagatgagg ataaagtgga tttttctctg	1860
ctgcatcagg gtgagaatct ttttgaactg cacatccacc aggccttcct gacatctgcc	1920
gccctagctc aggctggaga tacccaacct accactttct gcacctattc cttctatgac	1980
tttgaaccc actgtacccc attatctgtg ggccacagc ccctctatga cttcacctcc	2040
cagtatgtga tggagacaga ttgcgttttc ttacactacc ttcaagaggc ttcagcccg	2100
cttgacatac accaggccat ggccagtga cacagcactc ttgctgcagg atggatttgc	2160
tttgacaggg tgctagagac tgttgagaaa gtccatggct tggccacact gattggagct	2220
ggtggagaag agttcgggt tctagagtac tggatgaggc tgcgtttccc cataaaaccc	2280
agcctacagg cgtgcaataa acgaaagaaa gcccaggtct acctgtcaac cgatgtgctt	2340
ggaggccgga aggccagga agaggagttc agatcgaggt cttgggaacc tcagaacgag	2400
ctgtggattg aaatcaccaa gtgctgtggc ctccggagtc gatggctggg aactcaaccc	2460
agtccatag ctgtgtaccg cttcttcacc tttctgacc atgacactgc catcattcca	2520
gccagtaaca acccctactt tagagaccag gctcgattcc cagtgcctgt gacctctgac	2580
ctggaccatt atctgagacg ggaggccttg tctatacatg tttttgatga tgaagactta	2640
gagcctggct cgtatcttgg ccgagcccg gtgcctttac tgcctcttgc aaaaaatgaa	2700
tctatcaaag gtgattttaa cctcactgac cctgcagaga aaccaacgg atctattcaa	2760
gtgcaactgg attggaagtt tcctacata cccctgaga gcttcctgaa accagaagct	2820
cagactaagg ggaaggatc caaggacagt tcaaagatct catctgaaga ggaaaaggct	2880
tcatttcctt cccaggatca gatggcatct cctgaggttc ccattgaagc tggccagtat	2940
cgatctaaga gaaaacctcc tcatggggga gaaagaaagg agaaggagca ccaggttgtg	3000
agctactcaa gaagaaaaca tggcaaaaga ataggtgttc aaggaaagaa tagaatggag	3060
tatcttagcc ttaacatctt aaatggaaat acaccagagc aggtgaatta cactgagtgg	3120
aagtctcag agactaacag cttcataggt gatggcttta aaaatcagca cgaggaagag	3180

gaaatgacat tatcccatc agcactgaaa cagaaggaac ctctacatcc tgtaaatgac 3240
aaagaatcct ctgaacaagg ttctgaagtc agtgaagcac aaactaccga cagtgatgat 3300
gtcatagtgc caccatgtc tcagaaatat cctaaggcag attcagagaa gatgtgcatt 3360
gaaattgtct ccctggcctt ctaccagag gcagaagtga tgtctgatga gaacataaaa 3420
caggtgtatg tggagtacaa attctacgac ctacccttgt cggagacaga gactccagtg 3480
tcctaagga agcctagggc aggagaagaa atccactttc actttagcaa ggtaatagac 3540
ctggaccac aggagcagca aggccgaagg cggtttctgt tcgacatgct gaatggacaa 3600

gatcctgac aaggacattt aaagtttaca gtgtaagtg atcctctgga tgaagaaaag 3660
aaagaatgtg aagaagtggg atatgcatat cttcaactgt ggcagatcct ggagtcagga 3720
agagatattc tagagcaaga gctagacatt gttagccctg aagatctggc taccccaata 3780
ggaagctga aggtttccct tcaagcagct gctgtcctcc atgctattta caaggagatg 3840
actgaagatt tgttttcatg aaggaacaag tgctattcca atctaaaagt ctctgaggga 3900
accatagtaa aaagtctctt ataaagttag cttgtataa catgaaaaaa 3950

<210> 37

<211> 1286

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 37

Met Ser His Leu Val Asp Pro Thr Ser Gly Asp Leu Pro Val Arg Asp

1 5 10 15

Ile Asp Ala Ile Pro Leu Val Leu Pro Ala Ser Lys Gly Lys Asn Met

20 25 30

Lys Thr Gln Pro Pro Leu Ser Arg Met Asn Arg Glu Glu Leu Glu Asp

35 40 45

Ser Phe Phe Arg Leu Arg Glu Asp His Met Leu Val Lys Glu Leu Ser

50 55 60

Trp Lys Gln Gln Asp Glu Ile Lys Arg Leu Arg Thr Thr Leu Leu Arg

65 70 75 80

Leu Thr Ala Ala Gly Arg Asp Leu Arg Val Ala Glu Glu Ala Ala Pro

85 90 95

Leu Ser Glu Thr Ala Arg Arg Gly Gln Lys Ala Gly Trp Arg Gln Arg

100 105 110

Leu Ser Met His Gln Arg Pro Gln Met His Arg Leu Gln Gly His Phe
 115 120 125

His Cys Val Gly Pro Ala Ser Pro Arg Arg Ala Gln Pro Arg Val Gln
 130 135 140

Val Gly His Arg Gln Leu His Thr Ala Gly Ala Pro Val Pro Glu Lys
 145 150 155 160

Pro Lys Arg Gly Pro Arg Asp Arg Leu Ser Tyr Thr Ala Pro Pro Ser
 165 170 175

Phe Lys Glu His Ala Thr Asn Glu Asn Arg Gly Glu Val Ala Ser Lys
 180 185 190

Pro Ser Glu Leu Val Ser Gly Ser Asn Ser Ile Ile Ser Phe Ser Ser
 195 200 205

Val Ile Ser Met Ala Lys Pro Ile Gly Leu Cys Met Pro Asn Ser Ala
 210 215 220

His Ile Met Ala Ser Asn Thr Met Gln Val Glu Glu Pro Pro Lys Ser
 225 230 235 240

Pro Glu Lys Met Trp Pro Lys Asp Glu Asn Phe Glu Gln Arg Ser Ser
 245 250 255

Leu Glu Cys Ala Gln Lys Ala Ala Glu Leu Arg Ala Ser Ile Lys Glu
 260 265 270

Lys Val Glu Leu Ile Arg Leu Lys Lys Leu Leu His Glu Arg Asn Ala
 275 280 285

Ser Leu Val Met Thr Lys Ala Gln Leu Thr Glu Val Gln Glu Ala Tyr
 290 295 300

Glu Thr Leu Leu Gln Lys Asn Gln Gly Ile Leu Ser Ala Ala His Glu
 305 310 315 320

Ala Leu Leu Lys Gln Val Asn Glu Leu Arg Ala Glu Leu Lys Glu Glu
 325 330 335

Ser Lys Lys Ala Val Ser Leu Lys Ser Gln Leu Glu Asp Val Ser Ile
 340 345 350

Leu Gln Met Thr Leu Lys Glu Phe Gln Glu Arg Val Glu Asp Leu Glu

355	360	365
Lys Glu Arg Lys Leu Leu Asn Asp Asn Tyr Asp Lys Leu Leu Glu Ser		
370	375	380
Met Leu Asp Ser Ser Asp Ser Ser Ser Gln Pro His Trp Ser Asn Glu		
385	390	395
Leu Ile Ala Glu Gln Leu Gln Gln Gln Val Ser Gln Leu Gln Asp Gln		
405	410	415
Leu Asp Ala Glu Leu Glu Asp Lys Arg Lys Val Leu Leu Glu Leu Ser		
420	425	430
Arg Glu Lys Ala Gln Asn Glu Asp Leu Lys Leu Glu Val Thr Asn Ile		
435	440	445
Leu Gln Lys His Lys Gln Glu Val Glu Leu Leu Gln Asn Ala Ala Thr		
450	455	460
Ile Ser Gln Pro Pro Asp Arg Gln Ser Glu Pro Ala Thr His Pro Ala		
465	470	475
Val Leu Gln Glu Asn Thr Gln Ile Glu Pro Ser Glu Pro Lys Asn Gln		
485	490	495
Glu Glu Lys Lys Leu Ser Gln Val Leu Asn Glu Leu Gln Val Ser His		
500	505	510
Ala Glu Thr Thr Leu Glu Leu Glu Lys Thr Arg Asp Met Leu Ile Leu		
515	520	525
Gln Arg Lys Ile Asn Val Cys Tyr Gln Glu Glu Leu Glu Ala Met Met		
530	535	540
Thr Lys Ala Asp Asn Asp Asn Arg Asp His Lys Glu Lys Leu Glu Arg		
545	550	555
Leu Thr Arg Leu Leu Asp Leu Lys Asn Asn Arg Ile Lys Gln Leu Glu		
565	570	575
Gly Ile Leu Arg Ser His Asp Leu Pro Thr Ser Glu Gln Leu Lys Asp		
580	585	590
Val Ala Tyr Gly Thr Arg Pro Leu Ser Leu Cys Leu Glu Thr Leu Pro		
595	600	605

Ala His Gly Asp Glu Asp Lys Val Asp Ile Ser Leu Leu His Gln Gly
610 615 620

Glu Asn Leu Phe Glu Leu His Ile His Gln Ala Phe Leu Thr Ser Ala
625 630 635 640

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

Ser Phe Tyr Asp Phe Glu Thr His Cys Thr Pro Leu Ser Val Gly Pro
660 665 670

Gln Pro Leu Tyr Asp Phe Thr Ser Gln Tyr Val Met Glu Thr Asp Ser
675 680 685

Leu Phe Leu His Tyr Leu Gln Glu Ala Ser Ala Arg Leu Asp Ile His
690 695 700

Gln Ala Met Ala Ser Glu His Ser Thr Leu Ala Ala Gly Trp Ile Cys
705 710 715 720

Phe Asp Arg Val Leu Glu Thr Val Glu Lys Val His Gly Leu Ala Thr
725 730 735

Leu Ile Gly Ala Gly Gly Glu Glu Phe Gly Val Leu Glu Tyr Trp Met
740 745 750

Arg Leu Arg Phe Pro Ile Lys Pro Ser Leu Gln Ala Cys Asn Lys Arg
755 760 765

Lys Lys Ala Gln Val Tyr Leu Ser Thr Asp Val Leu Gly Gly Arg Lys
770 775 780

Ala Gln Glu Glu Glu Phe Arg Ser Glu Ser Trp Glu Pro Gln Asn Glu
785 790 795 800

Leu Trp Ile Glu Ile Thr Lys Cys Cys Gly Leu Arg Ser Arg Trp Leu
805 810 815

Gly Thr Gln Pro Ser Pro Tyr Ala Val Tyr Arg Phe Phe Thr Phe Ser
820 825 830

Asp His Asp Thr Ala Ile Ile Pro Ala Ser Asn Asn Pro Tyr Phe Arg
835 840 845

Asp Gln Ala Arg Phe Pro Val Leu Val Thr Ser Asp Leu Asp His Tyr

850	855	860	
Leu Arg Arg Glu Ala Leu Ser Ile His Val Phe Asp Asp Glu Asp Leu			
865	870	875	880
Glu Pro Gly Ser Tyr Leu Gly Arg Ala Arg Val Pro Leu Leu Pro Leu			
	885	890	895
Ala Lys Asn Glu Ser Ile Lys Gly Asp Phe Asn Leu Thr Asp Pro Ala			
	900	905	910
Glu Lys Pro Asn Gly Ser Ile Gln Val Gln Leu Asp Trp Lys Phe Pro			
	915	920	925
Tyr Ile Pro Pro Glu Ser Phe Leu Lys Pro Glu Ala Gln Thr Lys Gly			
	930	935	940
Lys Asp Thr Lys Asp Ser Ser Lys Ile Ser Ser Glu Glu Glu Lys Ala			
945	950	955	960
Ser Phe Pro Ser Gln Asp Gln Met Ala Ser Pro Glu Val Pro Ile Glu			
	965	970	975
Ala Gly Gln Tyr Arg Ser Lys Arg Lys Pro Pro His Gly Gly Glu Arg			
	980	985	990
Lys Glu Lys Glu His Gln Val Val Ser Tyr Ser Arg Arg Lys His Gly			
	995	1000	1005
Lys Arg Ile Gly Val Gln Gly Lys Asn Arg Met Glu Tyr Leu Ser			
1010	1015	1020	
Leu Asn Ile Leu Asn Gly Asn Thr Pro Glu Gln Val Asn Tyr Thr			
	1025	1030	1035
Glu Trp Lys Phe Ser Glu Thr Asn Ser Phe Ile Gly Asp Gly Phe			
	1040	1045	1050
Lys Asn Gln His Glu Glu Glu Glu Met Thr Leu Ser His Ser Ala			
	1055	1060	1065
Leu Lys Gln Lys Glu Pro Leu His Pro Val Asn Asp Lys Glu Ser			
	1070	1075	1080
Ser Glu Gln Gly Ser Glu Val Ser Glu Ala Gln Thr Thr Asp Ser			
	1085	1090	1095

Asp Asp Val Ile Val Pro Pro Met Ser Gln Lys Tyr Pro Lys Ala

1100 1105 1110

Asp Ser Glu Lys Met Cys Ile Glu Ile Val Ser Leu Ala Phe Tyr

1115 1120 1125

Pro Glu Ala Glu Val Met Ser Asp Glu Asn Ile Lys Gln Val Tyr

1130 1135 1140

Val Glu Tyr Lys Phe Tyr Asp Leu Pro Leu Ser Glu Thr Glu Thr

1145 1150 1155

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

1160 1165 1170

His Phe Ser Lys Val Ile Asp Leu Asp Pro Gln Glu Gln Gln Gly

1175 1180 1185

Arg Arg Arg Phe Leu Phe Asp Met Leu Asn Gly Gln Asp Pro Asp

1190 1195 1200

Gln Gly His Leu Lys Phe Thr Val Val Ser Asp Pro Leu Asp Glu

1205 1210 1215

Glu Lys Lys Glu Cys Glu Glu Val Gly Tyr Ala Tyr Leu Gln Leu

1220 1225 1230

Trp Gln Ile Leu Glu Ser Gly Arg Asp Ile Leu Glu Gln Glu Leu

1235 1240 1245

Asp Ile Val Ser Pro Glu Asp Leu Ala Thr Pro Ile Gly Arg Leu

1250 1255 1260

Lys Val Ser Leu Gln Ala Ala Ala Val Leu His Ala Ile Tyr Lys

1265 1270 1275

Glu Met Thr Glu Asp Leu Phe Ser

1280 1285

<210> 38

<211> 7221

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 38

cgggcggcct cttgtgtgag ggcctgtggg attctccgga tatggccgga gtgtttcctt

60

atcgagggcc gggtaacccg gtgcctggcc ctctagcccc gctaccggac tacatgtcgg	120
aggagaagct gcaggagaaa gctcgaaaat ggagcaatt gcaggccaag cgctatgcag	180
aaaagcggaa gtttgggttt gtggatgccc agaaggaaga catgccccca gaacatgtca	240
gggagatcat tcgagacat ggagacatga ccaacaggaa gttccgcat gacaaaagg	300
tttacttggg tgcctaag tacatgcccc acgcagtcct caaactcctg gagaacatgc	360
ctatgccttg ggagcagatt cgggatgtgc ccgtgctgta ccacatcact ggagccattt	420
ccttcgtcaa tgagattccc tgggtcattg aacctgtcta catctcccag tgggggtcaa	480
tgttgattat gatgcgccga gaaaaagag ataggaggca tttcaagaga atgcgttttc	540
ccccctttga tgatgaggag ccgccttgg actatgctga caacatccta aatgttgagc	600
cactggaggc cattcagcta gagctggacc ctgaggagga cgccctgtg ttggactggt	660
tctatgacca ccagccgttg agggacagca ggaagtatgt aaatggctcc acttaccagc	720
gctggcagtt cacactacct atgatgtcaa ctctctaccg cctggctaata cagctcctga	780
cagacttggg ggatgacaac tacttctacc tgtttgattt gaaggccttc ttacgtcca	840
aggcactcaa tatggccatt cctggaggcc ccaaatitga acctcttgtt cgagacatca	900
acctacagga tgaagactgg aatgaattca atgatatata caagattatc atccggcagc	960
ctatccggac tgagtacaag attgcttttc ctacttga caacaatctt ccacaccatg	1020
tccacctcac ctggtaccat actcccaatg ttgtattcat caaaactgaa gatcctgact	1080
tgccagcttt ctactttgac cttttgatca acccaatctc ccataggcac tcagtcaaga	1140
gccaggaacc attgccgat gatgatgagg aatttgagct cccggagtgt gtggagccct	1200
tcctgaagga cacaccctc tatacagaca atacagcaa tggcattgcc ctgctctggg	1260
ccccgcggcc cttaacctc cgctctggtc gcaccctcg ggccctggac atacccttg	1320
tcaagaactg gtatcgggag cattgtcctg ccgggcagcc tgtgaaagtg agggctcct	1380
accagaagct gcttaaglac tatgtgctga atgccctgaa gcatcgcccc ctaaggctc	1440
aaaagaagag gtatttgttc cgctccttca aagccacca attctttcag tccacaaagc	1500
tggtactgggt ggagggttgg ctccaggttt gccgccaggg ctacaacatg ctcaaccttc	1560
tcattcaccg caaaaacctc aactacctgc acctggacta caacttcaac ctcaagcctg	1620
tgaacacgt caccaccaag gaaagaaaga aatctgttt tgggaatgct ttccacctgt	1680
gtcgggaagt tcicgctttg actaagctgg tggatgtag tcacgtgcag tatcggtgg	1740
gcaatgtgga tgccttcag ctggcagatg gattgcagta tatatttgc catgttgggc	1800
agttgacggg catgtatcga taaaaataca agctgatgcg acagattcgc gtgtgcaagg	1860

acctgaagca tctcatctat tatcgtttca acacaggccc tgtagggaag ggtcctggct	1920
giggcttctg ggctgccggt tggcgagtct ggctcttttt catgcgtggc attaccctt	1980
tattagagcg atggcttggc aacctcctgg cccggcagtt tgaaggtcga cactcaaagg	2040
gggtggcaaa gacagtaaca aagcagcgag tggagtcaca ttttgacctt gagctgcggg	2100
cagctgtgat gcatgatatt ctggacatga tgcctgaggg gatcaagcag aacaaggccc	2160
ggacaatcct gcagcacctc agtgaagcct ggcgctgctg gaaagccaac attcctgga	2220
aggtccctgg gctgccgacg cccatagaga atatgatcct tcgatacgtg aaggccaagg	2280
ctgactggtg gaccaacact gcccaactaca accgagaacg gatccgccga ggggccactg	2340
tggacaagac tgittgtaaa aagaatctgg gccgcctcac ccggctctat ctgaaggcag	2400
aacaggagcg gcagcacaac tacctgaagg acgggcctta catcacagcg gaggaacag	2460
tggcagtata taccaccaca gtgcatitgt tggaaagccg caggttttca cccatcccat	2520
tcccccaact ctctataag catgacacca agttgctcat cttggcattg gagcggtca	2580
aggaagctta tagtgtgaag tctcgttga accagtctca gagggaggag ctaggtctga	2640
tcgagcagcg ctacgataac ctccacgagg cgtgttcccg cataaagcgt cacctctca	2700
cacagagagc ctcaaagag gtgggcattg agttcatgga tctgtatagc cacctcgttc	2760
cagtatatga tgttgagccc ctggagaaga taactgatgc ttacctggac cagtacctgt	2820
ggtatgaagc cgacaagcgc cgcctgttcc caccctggat taagcctgca gacacagaac	2880
cacctccact gcttgtttac aagtgggtgc aaggcatcaa taacctgcag gacgtgtggg	2940
agacgagtga aggcgagtgc aatgtcatgc tggaaatccc ctttgagaag atgtatgaga	3000
agatcgactt gactctgctc aacaggctcg tgcgcctcat cgtggaccac aacatagccg	3060
actacatgac agccaagaac aacgtcgtca tcaactataa ggacatgaac catacgaatt	3120
catatgggat catcagagcg ctgcagtttg cctcattcat agtgcagtat tatggcctgg	3180
tgatggattt gcttgtattg ggattgcacc gggccagtga gatggctggg cccctcaga	3240
tgccaaatga ctttctcagt ttccaggaca tagccactga ggctgccac cccatccgtc	3300
tcctctgcag atacattgat cgcattcata ttttttcag gttcacagca gatgaggctc	3360
gggacctgat tcaacgttac ctgacagagc accctgacct caataatgaa aacatcgttg	3420
gctataataa caagaagtgc tggccccgag atccccgat gcgcctcatg aaacatgatg	3480
ttaacttagg ccgggcggta ttctgggaca tcaagaaccg cttgccacgg tcagtgacta	3540
cagttcagtg ggagaacagc ttcgtgtctg tgtacagtaa ggacaacccc aacctgctgt	3600

tcaacatgtg tggcttcgag tgccgcatcc tgcctaagtg ccgcaccagc tatgaggagt	3660
tcaccacaa ggacggggtc tggaaacctgc agaatgaggt tactaaggag cgcacagctc	3720
agtgtttcct gcgtgtggac gatgagtcaa tgcagcgctt ccacaaccgc gtgcgtcaga	3780
ttctcatggc ctctgggtcc accaccttca ccaagattgt gaataagtgg aatacagctc	3840
tcattggcct tatgacatac ttctgggagg ctgtggtgaa cacccaagag ctcttgact	3900
tactggtgaa gtgtgagcac aaaatccaga cacgtatcaa gattggactc aactccaaga	3960
tgccaagtgc gtccccccg gttgtgttct acaccctaa ggagttgggt ggactcggca	4020
tgctctcaat gggccatgtg ctcatcccc aatccgacct cagggtgtcc aaacagacag	4080
atgtaggtat cacacacttt cggttcaggaa tgagccatga agaagaccag ctcatccca	4140
acttgtaccg ctacatacag ccatgggaga gcgagttcat tgattctcag cgggtctggg	4200
ctgagtactc actcaagaga caagaggcca ttgctcagaa cagacgcctg actttagaag	4260
acctagaaga ttcatgggat cgtggcattc ctgcaatcaa taccctcttc cagaaggacc	4320
ggcacacact ggcttatgat aagggtctgc gtgtcagaac tgactttaag cagtatcagg	4380
ttttgaagca gaatccgttc tgggtggacac accagcggca tgatgggaag ctctggaacc	4440
tgaacaacta ccgtacagac atgatccagg ccctgggcgg tgtggaaggc attctggaac	4500
acacactctt taagggaact tacttcccta cctgggaggg gcttttctgg gagaaggcca	4560
gtggctttga ggaatctatg aagtggaaga agctaactaa tgctcagcga tcaggactga	4620
accagattcc caatcgtaga ttcacctctt ggtgggtccc gaccattaat cgagccaatg	4680
tatatgtagg ctttcaggtg cagctagacc tgacgggtat cttcatgcac ggcaagatcc	4740
ccacgtgaa gatctctctc atccagatct tccgagctca cttgtggcag aagatccatg	4800
agagcattgt tatggactta tgtcaggtgt ttgaccagga acttgatgca ctggaaattg	4860
agacagtaca aaaggagaca atccatcccc gaaagtcata taagatgaac tcttctgtg	4920
cagatatcct gctctttgcc tectataagt ggaatgtctc ccggccctca ttgctggctg	4980
actccaagga tgtgatggac agcaccacca ccagaaata ctggattgac atccagttgc	5040
gctgggggga ctatgattcc cagcagattg agcgctacgc ccgggccaag ttcctggact	5100
acaccaccga caacatgagt atctaccctt cgcccacagg tgtactcacc gccattgacc	5160
tggcctataa cttgcacagt gcctatggaa actggttccc aggcagcaag cctctcatac	5220
aacaggccat ggccaagatc atgaaggcaa accctgcctt gtatgtgtta cgtgaacgga	5280
tccgcaaggg gctacagctc tattcatctg aaccactga gccttatttg tcttctcaga	5340
actatggtga gctcttctcc aaccagatta tctggtttgt ggatgacacc aacgtctaca	5400
gagtgactat tcacaagacc ttgaaggga acttgacaac caagcccatc aacggagcca	5460

tcttcatctt caaccacgc acagggcagc tgttctcaa gataatccac acgtccgtgt 5520
 gggcgggaca gaagcgttt gggcagttgg ctaagtggaa gacagctgag gaggtggccg 5580
 ccctgatccg atctctgcct gtggaggagc agcccaagca gatcattgtc accaggaagg 5640
 acatgctgga ccactggag gtgcacttac tggacttccc caatattgtc atcaaaggat 5700

 cggagctcca actcccttc caggcgtgtc tcaaggtgga aaaattcggg gatctcatcc 5760
 ttaaagccac tgagccccag atggttctct tcaacctcta tgacgactgg ctcaagacta 5820
 ttcatctta cacggccttc tcccgctca tctgattct gcgtgcccta catgtgaaca 5880
 acgatcgggc aaaagtgate ctgaagccag acaagactac tattacagaa ccacaccaca 5940
 tctggccac tctgactgac gaagaatgga tcaaggtcga ggtgcagctc aaggatctga 6000
 tcttggctga ctacggcaag aaaaacaatg tgaacgtggc atcactgaca caatcagaaa 6060
 ttcgagacat catcctgggt atggagatct cggcacccgtc acagcagcgg cagcagatcg 6120

 ctgagatcga gaagcagacc aaggaacaat cgcagctgac ggcaacacag actcgactg 6180
 tcaacaagca tggcgatgag atcatcacct ccaccaccag caactatgag acccagactt 6240
 tctcatcaa gactgagtg agggtcaggg ccatctctgc tgccaacctg cacctaagga 6300
 ccaatcacat ctatgtttca tctgacgaca tcaaggagac tggctacacc tacatccttc 6360
 ccaagaatgt gcttaagaag ttcatctgca tatctgacct tcgggcccac attgcaggat 6420
 acctatatgg ggtgagccca ccagataacc ccaggtgaa ggagatccgc tgcattgtga 6480
 tgggtgccga gtggggcact caccagaccg tgcacctgcc tggccagctg ccccagcatg 6540

 agtacctcaa ggagatggaa cccttaggtt ggatccacac tcagcccaat gagtccccgc 6600
 agttatcacc ccaggatgtc accacccatg ccaagatcat ggctgacaac ccatcttggg 6660
 atggcgagaa gaccattatc atcacatgca gcttcacgcc aggtctctgt aactgacgg 6720
 cctacaagct gacccttagt ggctacgaat ggggcccga gaacacagac aagggaaca 6780
 acccaagggt ctacctgct tcacactatg agagggtgca gatgctgctg tcggaccgtt 6840
 tccttggctt cttcatggc cctgccagc cctcgtggaa ctacaacttc atgggtgttc 6900
 ggcatgacce caacatgaaa tatgagctac agctggcgaa ccccaaagag ttctaccag 6960

 aggtgcacag gccctctcac ttctcaact ttgctctct gcaggagggg gaggtttact 7020
 ctgcggatcg ggaggacctg tatgctgac cgtttccctg cctcctgctt cagcctcccg 7080
 aggccgaagc ctgagccct ccagacaggc cgctgacatt cagcagtttg gcctctttcc 7140
 ctctgtctgt gcttgtgttg ttgacctct gatggcttgt catcctgaat aaaatataat 7200
 aataaat ttt gtataaatag g 7221

<210> 39

<211> 2335

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 39

Met Ala Gly Val Phe Pro Tyr Arg Gly Pro Gly Asn Pro Val Pro Gly

1 5 10 15

Pro Leu Ala Pro Leu Pro Asp Tyr Met Ser Glu Glu Lys Leu Gln Glu

20 25 30

Lys Ala Arg Lys Trp Gln Gln Leu Gln Ala Lys Arg Tyr Ala Glu Lys

35 40 45

Arg Lys Phe Gly Phe Val Asp Ala Gln Lys Glu Asp Met Pro Pro Glu

50 55 60

His Val Arg Glu Ile Ile Arg Asp His Gly Asp Met Thr Asn Arg Lys

65 70 75 80

Phe Arg His Asp Lys Arg Val Tyr Leu Gly Ala Leu Lys Tyr Met Pro

85 90 95

His Ala Val Leu Lys Leu Leu Glu Asn Met Pro Met Pro Trp Glu Gln

100 105 110

Ile Arg Asp Val Pro Val Leu Tyr His Ile Thr Gly Ala Ile Ser Phe

115 120 125

Val Asn Glu Ile Pro Trp Val Ile Glu Pro Val Tyr Ile Ser Gln Trp

130 135 140

Gly Ser Met Trp Ile Met Met Arg Arg Glu Lys Arg Asp Arg Arg His

145 150 155 160

Phe Lys Arg Met Arg Phe Pro Pro Phe Asp Asp Glu Glu Pro Pro Leu

165 170 175

Asp Tyr Ala Asp Asn Ile Leu Asn Val Glu Pro Leu Glu Ala Ile Gln

180 185 190

Leu Glu Leu Asp Pro Glu Glu Asp Ala Pro Val Leu Asp Trp Phe Tyr

195 200 205

Asp His Gln Pro Leu Arg Asp Ser Arg Lys Tyr Val Asn Gly Ser Thr

210 215 220
 Tyr Gln Arg Trp Gln Phe Thr Leu Pro Met Met Ser Thr Leu Tyr Arg
 225 230 235 240
 Leu Ala Asn Gln Leu Leu Thr Asp Leu Val Asp Asp Asn Tyr Phe Tyr
 245 250 255
 Leu Phe Asp Leu Lys Ala Phe Phe Thr Ser Lys Ala Leu Asn Met Ala

 260 265 270
 Ile Pro Gly Gly Pro Lys Phe Glu Pro Leu Val Arg Asp Ile Asn Leu
 275 280 285
 Gln Asp Glu Asp Trp Asn Glu Phe Asn Asp Ile Asn Lys Ile Ile Ile
 290 295 300
 Arg Gln Pro Ile Arg Thr Glu Tyr Lys Ile Ala Phe Pro Tyr Leu Tyr
 305 310 315 320
 Asn Asn Leu Pro His His Val His Leu Thr Trp Tyr His Thr Pro Asn

 325 330 335
 Val Val Phe Ile Lys Thr Glu Asp Pro Asp Leu Pro Ala Phe Tyr Phe
 340 345 350
 Asp Pro Leu Ile Asn Pro Ile Ser His Arg His Ser Val Lys Ser Gln
 355 360 365
 Glu Pro Leu Pro Asp Asp Asp Glu Glu Phe Glu Leu Pro Glu Phe Val
 370 375 380
 Glu Pro Phe Leu Lys Asp Thr Pro Leu Tyr Thr Asp Asn Thr Ala Asn

 385 390 395 400
 Gly Ile Ala Leu Leu Trp Ala Pro Arg Pro Phe Asn Leu Arg Ser Gly
 405 410 415
 Arg Thr Arg Arg Ala Leu Asp Ile Pro Leu Val Lys Asn Trp Tyr Arg
 420 425 430
 Glu His Cys Pro Ala Gly Gln Pro Val Lys Val Arg Val Ser Tyr Gln
 435 440 445
 Lys Leu Leu Lys Tyr Tyr Val Leu Asn Ala Leu Lys His Arg Pro Pro

 450 455 460

Lys Ala Gln Lys Lys Arg Tyr Leu Phe Arg Ser Phe Lys Ala Thr Lys
 465 470 475 480
 Phe Phe Gln Ser Thr Lys Leu Asp Trp Val Glu Gly Trp Leu Gln Val
 485 490 495
 Cys Arg Gln Gly Tyr Asn Met Leu Asn Leu Leu Ile His Arg Lys Asn
 500 505 510
 Leu Asn Tyr Leu His Leu Asp Tyr Asn Phe Asn Leu Lys Pro Val Lys
 515 520 525
 Thr Leu Thr Thr Lys Glu Arg Lys Lys Ser Arg Phe Gly Asn Ala Phe
 530 535 540
 His Leu Cys Arg Glu Val Leu Arg Leu Thr Lys Leu Val Val Asp Ser
 545 550 555 560
 His Val Gln Tyr Arg Leu Gly Asn Val Asp Ala Phe Gln Leu Ala Asp
 565 570 575
 Gly Leu Gln Tyr Ile Phe Ala His Val Gly Gln Leu Thr Gly Met Tyr
 580 585 590
 Arg Tyr Lys Tyr Lys Leu Met Arg Gln Ile Arg Val Cys Lys Asp Leu
 595 600 605
 Lys His Leu Ile Tyr Tyr Arg Phe Asn Thr Gly Pro Val Gly Lys Gly
 610 615 620
 Pro Gly Cys Gly Phe Trp Ala Ala Gly Trp Arg Val Trp Leu Phe Phe
 625 630 635 640
 Met Arg Gly Ile Thr Pro Leu Leu Glu Arg Trp Leu Gly Asn Leu Leu
 645 650 655
 Ala Arg Gln Phe Glu Gly Arg His Ser Lys Gly Val Ala Lys Thr Val
 660 665 670
 Thr Lys Gln Arg Val Glu Ser His Phe Asp Leu Glu Leu Arg Ala Ala
 675 680 685
 Val Met His Asp Ile Leu Asp Met Met Pro Glu Gly Ile Lys Gln Asn
 690 695 700
 Lys Ala Arg Thr Ile Leu Gln His Leu Ser Glu Ala Trp Arg Cys Trp

705 710 715 720
 Lys Ala Asn Ile Pro Trp Lys Val Pro Gly Leu Pro Thr Pro Ile Glu
 725 730 735
 Asn Met Ile Leu Arg Tyr Val Lys Ala Lys Ala Asp Trp Trp Thr Asn
 740 745 750
 Thr Ala His Tyr Asn Arg Glu Arg Ile Arg Arg Gly Ala Thr Val Asp
 755 760 765
 Lys Thr Val Cys Lys Lys Asn Leu Gly Arg Leu Thr Arg Leu Tyr Leu

 770 775 780
 Lys Ala Glu Gln Glu Arg Gln His Asn Tyr Leu Lys Asp Gly Pro Tyr
 785 790 795 800
 Ile Thr Ala Glu Glu Thr Val Ala Val Tyr Thr Thr Thr Val His Trp
 805 810 815
 Leu Glu Ser Arg Arg Phe Ser Pro Ile Pro Phe Pro Pro Leu Ser Tyr
 820 825 830
 Lys His Asp Thr Lys Leu Leu Ile Leu Ala Leu Glu Arg Leu Lys Glu

 835 840 845
 Ala Tyr Ser Val Lys Ser Arg Leu Asn Gln Ser Gln Arg Glu Glu Leu
 850 855 860
 Gly Leu Ile Glu Gln Ala Tyr Asp Asn Leu His Glu Ala Leu Ser Arg
 865 870 875 880
 Ile Lys Arg His Leu Leu Thr Gln Arg Ala Phe Lys Glu Val Gly Ile
 885 890 895
 Glu Phe Met Asp Leu Tyr Ser His Leu Val Pro Val Tyr Asp Val Glu

 900 905 910
 Pro Leu Glu Lys Ile Thr Asp Ala Tyr Leu Asp Gln Tyr Leu Trp Tyr
 915 920 925
 Glu Ala Asp Lys Arg Arg Leu Phe Pro Pro Trp Ile Lys Pro Ala Asp
 930 935 940
 Thr Glu Pro Pro Pro Leu Leu Val Tyr Lys Trp Cys Gln Gly Ile Asn
 945 950 955 960

Asn Leu Gln Asp Val Trp Glu Thr Ser Glu Gly Glu Cys Asn Val Met

965

970

975

Leu Glu Ser Arg Phe Glu Lys Met Tyr Glu Lys Ile Asp Leu Thr Leu

980

985

990

Leu Asn Arg Leu Val Arg Leu Ile Val Asp His Asn Ile Ala Asp Tyr

995

1000

1005

Met Thr Ala Lys Asn Asn Val Val Ile Asn Tyr Lys Asp Met Asn

1010

1015

1020

His Thr Asn Ser Tyr Gly Ile Ile Arg Gly Leu Gln Phe Ala Ser

1025

1030

1035

Phe Ile Val Gln Tyr Tyr Gly Leu Val Met Asp Leu Leu Val Leu

1040

1045

1050

Gly Leu His Arg Ala Ser Glu Met Ala Gly Pro Pro Gln Met Pro

1055

1060

1065

Asn Asp Phe Leu Ser Phe Gln Asp Ile Ala Thr Glu Ala Ala His

1070

1075

1080

Pro Ile Arg Leu Phe Cys Arg Tyr Ile Asp Arg Ile His Ile Phe

1085

1090

1095

Phe Arg Phe Thr Ala Asp Glu Ala Arg Asp Leu Ile Gln Arg Tyr

1100

1105

1110

Leu Thr Glu His Pro Asp Pro Asn Asn Glu Asn Ile Val Gly Tyr

1115

1120

1125

Asn Asn Lys Lys Cys Trp Pro Arg Asp Ala Arg Met Arg Leu Met

1130

1135

1140

Lys His Asp Val Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Trp Asp Ile Lys

1145

1150

1155

Asn Arg Leu Pro Arg Ser Val Thr Thr Val Gln Trp Glu Asn Ser

1160

1165

1170

Phe Val Ser Val Tyr Ser Lys Asp Asn Pro Asn Leu Leu Phe Asn

1175

1180

1185

Met Cys Gly Phe Glu Cys Arg Ile Leu Pro Lys Cys Arg Thr Ser

1190 1195 1200
Tyr Glu Glu Phe Thr His Lys Asp Gly Val Trp Asn Leu Gln Asn

1205 1210 1215
Glu Val Thr Lys Glu Arg Thr Ala Gln Cys Phe Leu Arg Val Asp

1220 1225 1230
Asp Glu Ser Met Gln Arg Phe His Asn Arg Val Arg Gln Ile Leu

1235 1240 1245
Met Ala Ser Gly Ser Thr Thr Phe Thr Lys Ile Val Asn Lys Trp

1250 1255 1260
Asn Thr Ala Leu Ile Gly Leu Met Thr Tyr Phe Arg Glu Ala Val

1265 1270 1275
Val Asn Thr Gln Glu Leu Leu Asp Leu Leu Val Lys Cys Glu His

1280 1285 1290
Lys Ile Gln Thr Arg Ile Lys Ile Gly Leu Asn Ser Lys Met Pro

1295 1300 1305
Ser Arg Phe Pro Pro Val Val Phe Tyr Thr Pro Lys Glu Leu Gly

1310 1315 1320
Gly Leu Gly Met Leu Ser Met Gly His Val Leu Ile Pro Gln Ser

1325 1330 1335
Asp Leu Arg Trp Ser Lys Gln Thr Asp Val Gly Ile Thr His Phe

1340 1345 1350
Arg Ser Gly Met Ser His Glu Glu Asp Gln Leu Ile Pro Asn Leu

1355 1360 1365
Tyr Arg Tyr Ile Gln Pro Trp Glu Ser Glu Phe Ile Asp Ser Gln

1370 1375 1380
Arg Val Trp Ala Glu Tyr Ser Leu Lys Arg Gln Glu Ala Ile Ala

1385 1390 1395
Gln Asn Arg Arg Leu Thr Leu Glu Asp Leu Glu Asp Ser Trp Asp

1400 1405 1410
Arg Gly Ile Pro Arg Ile Asn Thr Leu Phe Gln Lys Asp Arg His

1415 1420 1425

Thr Leu Ala Tyr Asp Lys Gly	Trp Arg Val Arg Thr	Asp Phe Lys
1430	1435	1440
Gln Tyr Gln Val Leu Lys Gln	Asn Pro Phe Trp Trp	Thr His Gln
1445	1450	1455
Arg His Asp Gly Lys Leu Trp	Asn Leu Asn Asn Tyr	Arg Thr Asp
1460	1465	1470
Met Ile Gln Ala Leu Gly Gly	Val Glu Gly Ile Leu	Glu His Thr
1475	1480	1485
Leu Phe Lys Gly Thr Tyr Phe	Pro Thr Trp Glu Gly	Leu Phe Trp
1490	1495	1500
Glu Lys Ala Ser Gly Phe Glu	Glu Ser Met Lys Trp	Lys Lys Leu
1505	1510	1515
Thr Asn Ala Gln Arg Ser Gly	Leu Asn Gln Ile Pro	Asn Arg Arg
1520	1525	1530
Phe Thr Leu Trp Trp Ser Pro	Thr Ile Asn Arg Ala	Asn Val Tyr
1535	1540	1545
Val Gly Phe Gln Val Gln Leu	Asp Leu Thr Gly Ile	Phe Met His
1550	1555	1560
Gly Lys Ile Pro Thr Leu Lys	Ile Ser Leu Ile Gln	Ile Phe Arg
1565	1570	1575
Ala His Leu Trp Gln Lys Ile	His Glu Ser Ile Val	Met Asp Leu
1580	1585	1590
Cys Gln Val Phe Asp Gln Glu	Leu Asp Ala Leu Glu	Ile Glu Thr
1595	1600	1605
Val Gln Lys Glu Thr Ile His	Pro Arg Lys Ser Tyr	Lys Met Asn
1610	1615	1620
Ser Ser Cys Ala Asp Ile Leu	Leu Phe Ala Ser Tyr	Lys Trp Asn
1625	1630	1635
Val Ser Arg Pro Ser Leu Leu	Ala Asp Ser Lys Asp	Val Met Asp
1640	1645	1650
Ser Thr Thr Thr Gln Lys Tyr	Trp Ile Asp Ile Gln	Leu Arg Trp

1655	1660	1665
Gly Asp Tyr Asp Ser His Asp	Ile Glu Arg Tyr Ala	Arg Ala Lys
1670	1675	1680
Phe Leu Asp Tyr Thr Thr Asp	Asn Met Ser Ile Tyr	Pro Ser Pro
1685	1690	1695
Thr Gly Val Leu Ile Ala Ile	Asp Leu Ala Tyr Asn	Leu His Ser
1700	1705	1710
Ala Tyr Gly Asn Trp Phe Pro	Gly Ser Lys Pro Leu	Ile Gln Gln
1715	1720	1725
Ala Met Ala Lys Ile Met Lys	Ala Asn Pro Ala Leu	Tyr Val Leu
1730	1735	1740
Arg Glu Arg Ile Arg Lys Gly	Leu Gln Leu Tyr Ser	Ser Glu Pro
1745	1750	1755
Thr Glu Pro Tyr Leu Ser Ser	Gln Asn Tyr Gly Glu	Leu Phe Ser
1760	1765	1770
Asn Gln Ile Ile Trp Phe Val	Asp Asp Thr Asn Val	Tyr Arg Val
1775	1780	1785
Thr Ile His Lys Thr Phe Glu	Gly Asn Leu Thr Thr	Lys Pro Ile
1790	1795	1800
Asn Gly Ala Ile Phe Ile Phe	Asn Pro Arg Thr Gly	Gln Leu Phe
1805	1810	1815
Leu Lys Ile Ile His Thr Ser	Val Trp Ala Gly Gln	Lys Arg Leu
1820	1825	1830
Gly Gln Leu Ala Lys Trp Lys	Thr Ala Glu Glu Val	Ala Ala Leu
1835	1840	1845
Ile Arg Ser Leu Pro Val Glu	Glu Gln Pro Lys Gln	Ile Ile Val
1850	1855	1860
Thr Arg Lys Asp Met Leu Asp	Pro Leu Glu Val His	Leu Leu Asp
1865	1870	1875
Phe Pro Asn Ile Val Ile Lys	Gly Ser Glu Leu Gln	Leu Pro Phe
1880	1885	1890

Gln Ala	Cys Leu Lys Val	Glu Lys Phe Gly Asp Leu	Ile Leu Lys
1895	1900	1905	
Ala Thr	Glu Pro Gln Met Val	Leu Phe Asn Leu Tyr	Asp Asp Trp
1910	1915	1920	
Leu Lys	Thr Ile Ser Ser Tyr	Thr Ala Phe Ser Arg	Leu Ile Leu
1925	1930	1935	
Ile Leu	Arg Ala Leu His Val	Asn Asn Asp Arg Ala	Lys Val Ile
1940	1945	1950	
Leu Lys	Pro Asp Lys Thr Thr	Ile Thr Glu Pro His	His Ile Trp
1955	1960	1965	
Pro Thr	Leu Thr Asp Glu Glu	Trp Ile Lys Val Glu	Val Gln Leu
1970	1975	1980	
Lys Asp	Leu Ile Leu Ala Asp	Tyr Gly Lys Lys Asn	Asn Val Asn
1985	1990	1995	
Val Ala	Ser Leu Thr Gln Ser	Glu Ile Arg Asp Ile	Ile Leu Gly
2000	2005	2010	
Met Glu	Ile Ser Ala Pro Ser	Gln Gln Arg Gln Gln	Ile Ala Glu
2015	2020	2025	
Ile Glu	Lys Gln Thr Lys Glu	Gln Ser Gln Leu Thr	Ala Thr Gln
2030	2035	2040	
Thr Arg	Thr Val Asn Lys His	Gly Asp Glu Ile Ile	Thr Ser Thr
2045	2050	2055	
Thr Ser	Asn Tyr Glu Thr Gln	Thr Phe Ser Ser Lys	Thr Glu Trp
2060	2065	2070	
Arg Val	Arg Ala Ile Ser Ala	Ala Asn Leu His Leu	Arg Thr Asn
2075	2080	2085	
His Ile	Tyr Val Ser Ser Asp	Asp Ile Lys Glu Thr	Gly Tyr Thr
2090	2095	2100	
Tyr Ile	Leu Pro Lys Asn Val	Leu Lys Lys Phe Ile	Cys Ile Ser
2105	2110	2115	
Asp Leu	Arg Ala Gln Ile Ala	Gly Tyr Leu Tyr Gly	Val Ser Pro

2120	2125	2130
Pro Asp Asn Pro Gln Val Lys	Glu Ile Arg Cys Ile	Val Met Val
2135	2140	2145
Pro Gln Trp Gly Thr His Gln	Thr Val His Leu Pro	Gly Gln Leu
2150	2155	2160
Pro Gln His Glu Tyr Leu Lys	Glu Met Glu Pro Leu	Gly Trp Ile

2165	2170	2175
His Thr Gln Pro Asn Glu Ser	Pro Gln Leu Ser Pro	Gln Asp Val
2180	2185	2190
Thr Thr His Ala Lys Ile Met	Ala Asp Asn Pro Ser	Trp Asp Gly
2195	2200	2205
Glu Lys Thr Ile Ile Ile Thr	Cys Ser Phe Thr Pro	Gly Ser Cys
2210	2215	2220
Thr Leu Thr Ala Tyr Lys Leu	Thr Pro Ser Gly Tyr	Glu Trp Gly

2225	2230	2235
Arg Gln Asn Thr Asp Lys Gly	Asn Asn Pro Lys Gly	Tyr Leu Pro
2240	2245	2250
Ser His Tyr Glu Arg Val Gln	Met Leu Leu Ser Asp	Arg Phe Leu
2255	2260	2265
Gly Phe Phe Met Val Pro Ala	Gln Ser Ser Trp Asn	Tyr Asn Phe
2270	2275	2280
Met Gly Val Arg His Asp Pro	Asn Met Lys Tyr Glu	Leu Gln Leu

2285	2290	2295
Ala Asn Pro Lys Glu Phe Tyr	His Glu Val His Arg	Pro Ser His
2300	2305	2310
Phe Leu Asn Phe Ala Leu Leu	Gln Glu Gly Glu Val	Tyr Ser Ala
2315	2320	2325
Asp Arg Glu Asp Leu Tyr Ala		
2330	2335	

<210> 40
 <211> 7972
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 40

atttgaagtc ctcgttccac gccttctcat catcctgaac accgagctct gggactccgg	60
cggagaatct aaacgtaaag catcacccac ggtcgtgaac tgtaggctct cctggcatcc	120
gggatcttat tctggccttg gcggagttgg ggatggtgtc gcctagcagc cgctgccgct	180
ttggcttgct cgggaccatt tggctggacc cagagtccgc gtggaaccgc gatagggatc	240
tgtcagggcc cgcgccggg tccagcttgg tggttgcggt agtgagaggc ctccgctggt	300
tgccaggtct ggtctagagg tggagcacag tgaaagaatt caagatgcca cctaataata	360
actggaaaga aataatgaaa gttgaccag atgacctgcc ccgtcaagaa gaactggcag	420
ataatttatt gatttcctta tccaaggtgg aagtaaatga gctaaaaagt gaaaagcaag	480
aaaatgtgat acaccttttc agaattactc agtcactaat gaagatgaaa gctcaagaag	540
tggagctggc ttiggaagaa gtagaaaaag ctggagaaga acaagcaaaa ttgaaaatc	600
aattaaaaac taaagtaatg aaactgaaa atgaactgga gatggctcag cagtctgcag	660
gtggacgaga tactcggttt ttacgtaatg aaatttgcca acttgaaaaa caattagaac	720
aaaaagatag agaattggag gacatggaaa aggagtggga gaaagagaag aaagttaatg	780
agcaattggc tcttcgaaat gaggaggcag aaaatgaaaa cagcaaatta agaagagaga	840
acaaacgtct aaagaaaaag aatgaacaac ttgtcagga tattattgac taccagaaac	900
aaatagattc acagaaagaa acacttttat caagaagagg ggaagacagt gactaccgat	960
cacagtgtgc taaaaaaaaac tatgagctta tccaatatct tgatgaaatt cagactttaa	1020
cagaagctaa tgagaaaatt gaagttcaga atcaagaaat gagaaaaaat ttagaagagt	1080
ctgtacagga aatggagaag atgactgatg aatataatag aatgaaagct attgtgcatc	1140
agacagataa tgtaatagat cagttaaaaa aagaaaacga tcattatcaa cttcaagtgc	1200
aggagcttac agatcttctg aaatcaaaaa atgaagaaga tgatccaatt atggtagctg	1260
tcaatgcaaa agtagaagaa tggaagctaa tttgtcttc taaagatgat gaaattattg	1320
agtatcagca aatgttacat aacctaaagg agaaacttaa gaatgctcag cttgatgctg	1380
ataaaagtaa tgttatggct ctacagcagg gtatacagga acgagacagt caaattaaga	1440
tgctcaccga acaagtagaa caatatacaa aagaaatgga aaagaatact tgtattattg	1500
aagatttgaa aaatgagctc caaagaaaca aagggtgcttc aacctttct caacagactc	1560
atatgaaaat tcagtcaacg ttagacattt taaaagagaa aactaaagag gctgagagaa	1620
cagctgaact ggctgaggct gatgctaggg aaaaggataa agaattagtt gaggctctga	1680

agagggttaa agattatgaa tcgggagtat atggttttaga agatgctgtc gttgaaataa	1740
agaattgtaa aaaccaaatt aaaataagag atcgagagat tgaaatatta acaaaggaaa	1800
tcaataaact tgaattgaag atcagtgtatt tccttgatga aaatgaggca cttagagagc	1860
gtgtgggcct tgaaccaaag acaatgattg atttaactga atttagaaat agcaaacact	1920
taaaacagca gcagtacaga gctgaaaacc agattctttt gaaagagatt gaaagtctag	1980
aggaagaacg acttgatctg aaaaaaaaaa ttcgtcaaat ggctcaagaa agaggaaaaa	2040
gaagtgaac ttcaggatta accactgagg acctgaacct aactgaaaac atttctcaag	2100
gagatagaat aagtgaaga aaattggatt tatitgacct caaaaatatg agtgaagcac	2160
aatcaaagaa tgaatttctt tcaagagaac taattgaaaa agaaagagat ttagaaagga	2220
gtaggacagt gatagccaaa ttccagaata aattaaaaga attagttaga gaaaataagc	2280
aacttgaaga aggtatgaaa gaaatattgc aagcaattaa ggaaatgcag aaagatcctg	2340
atgttaaagg aggagaaaca tctctaatta tccttagcct tgaaagacta gttaatgcta	2400
tagaatcaaa gaatgcagaa ggaatctttg atgcgagtct gcatttgaaa gcccaagttg	2460
atcagcttac cggaagaaat gaagaattaa gacaggagct cagggaatct cggaaagagg	2520
ctataaatta ttcacagcag ttggcaaaag ctaattttaa gatagaccat cttgaaaaag	2580
aaactagtct tttagcacia tcagaaggat cgaatgttgt ttttaaagga attgacttac	2640
ctgatgggat agcaccatct agtgccagta tcattaattc tcagaatgaa tatttaatac	2700
atttgttaca ggaactagaa aataaagaaa aaaagttaaa gaatttagaa gattctcttg	2760
aagattacaa cagaaaaatt gctgtaattc gtcatacaaa aagtttgttg tataaagaat	2820
acctaagtga aaaggagacc tggaaaacag aatctaaaac aataaaagag gaaaagagaa	2880
aacttgagga tcaagtcaa caagatgcta taaaagtaaa agaataaat aatttgctca	2940
atgctcttca gatggattcg gatgaatga aaaaaatact tgcagaaat agtaggaaaa	3000
ttactgtttt gcaagtgaat gaaaaatcac ttataaggca atatacaacc ttagtagaat	3060
tggagcgaca acttagaaaa gaaatgaga agcaaaagaa tgaattgttg tcaatggagg	3120
ctgaagtttg tgaaaaaatt ggggtgtttg aaagatttaa ggaaatggcc attttcaaga	3180
ttgcagctct caaaaaagtt gtagataata gtgtttcttt gtctgaacta gaactggcta	3240
ataaacagta caatgaactg actgctaagt acagggacat cttgcaaaaa gataatatgc	3300
ttgttcaaag aacaagtaac ttggaacacc tggagtgtga aaacatctcc ttaaaagaac	3360
aagtggagtc tataaataaa gaactggaga ttaccaagga aaaacttcac actattgaac	3420

aagcctggga acaggaaact aaattaggta atgaatctag catggataag gcaaagaaat 3480
caataaccaa cagtgcacatt gtttccattt caaaaaaat aactatgctg gaaatgaagg 3540
aattaaatga aaggcagcgg gctgaacatt gtcaaaaaat gtatgaacac ttacggactt 3600
cgttaaagca aatggaggaa cgtaattttg aattggaaac caaatttgct gagcttacca 3660
aaatcaattt ggatgcacag aaggtggaac agatgttaag agatgaatta gctgatagt 3720
tgagcaaggc agtaagtgat gctgataggc aacggattct agaattagag aagaatgaaa 3780
tggaactaaa agttgaagtg tcaaaactga gagagatttc tgatattgcc agaagacaag 3840

ttgaaatfff gaatgcacaa caacaatcta gggacaagga agtagagtcc ctcagaatgc 3900
aactgctaga ctatcaggca cagtctgatg aaaagtcgct cattgccaaag ttgcaccaac 3960
ataatgtctc tcttcaactg agtgaggcta ctgctcttgg taagttggag tcaattacat 4020
ctaaactgca gaagatggag gcctacaact tgcgcttaga gcagaaactt gatgaaaaag 4080
aacaggctct ctattatgct cgtttggagg gaagaaacag agcaaaacat ctgcgcaaaa 4140
caattcagtc tctacgacga cagtttagtg gagctttacc cttggcacia caggaaaagt 4200
tctccaaaac aatgattcaa ctacaaaatg acaaaactta gataatgcaa gaaatgaaaa 4260

attctcaaca agaacataga aatatggaga acaaaacatt ggagatggaa ttaaaattaa 4320
agggcctgga agagttaata agcactttta aggataccaa aggagcccaa aaggtaatca 4380
actggcatat gaaaatagaa gaacttcgtc ttcaagaact taaactaaat cgggaattag 4440
tcaaggataa agaagaaata aaatatttga ataacataat ttctgaatat gaacgtacia 4500
tcagcagttc tgaagaagaa attgtgcaac agaacaagtt tcatgaagaa agacaaatgg 4560
cctgggatca aagagaagtt gacctggaac gccaaactaga catTTTTGAC cgtcagcaaa 4620
atgaaatact aaatgcggca caaaagtttg aagaagctac aggatcaatc cctgacccta 4680

gtttgccctt tccaaatcaa cttgagatcg ctctaaggaa aattaaggag aacattcgaa 4740
taattctaga aacacgggca acttgcaaat cactagaaga gaaactaaaa gagaaagaat 4800
ctgctttaag gttagcagaa caaaatatac tgtcaagaga caaagtaatc aatgaactga 4860
ggcttcgatt gctgccact gcagaaagag aaaagctcat agctgagcta ggcagaaaag 4920
agatggaacc aaaatctcac cacacattga aaattgctca tcaaacatt gcaaacatgc 4980
aagcaaggtt aaatcaaaaa gaagaagtat taaagaagta tcaacgtctt ctagaaaaag 5040
ccagagagga gcaaagagaa attgtgaaga aacatgagga agacattcat attcttcac 5100

acagattaga actacaggct gatagttcac taaataaatt caaacaacg gcttgggatt 5160
taatgaaca gtctccact ccagttccta ccaacaagca ttttattcgt ctggctgaga 5220
tggaacagac agtagcagaa caagatgact ctctttctc actcttggtc aaactaaaga 5280

aagtatcaca agatttggag agacaaagag aaatcactga attaaaagta aaagaatttg 5340
aaaatatcaa attacagctt caagaaaacc atgaagatga agtgaaaaaa gtaaaagcgg 5400
aagtagagga tttaaagtat cttctggacc agtcacaaaa ggagtcacag tgtttaaat 5460
ctgaacttca ggctcaaaaa gaagcaaatt caagagctcc aacaactaca atgagaaatc 5520

tagtagaacg gctaaagagc caattagcct tgaaggagaa acaacagaaa gcacttagtc 5580
gggcactttt agaactccgg gcagaaatga cagcagctgc tgaagaacgt attatttctg 5640
caacttctca aaaagaggcc catctcaatg ttcaacaaat cgttgatcga catactagag 5700
agctaaagac acaagttgaa gatttaaatg aaaatctttt aaaattgaaa gaagcactta 5760
aaacaagtaa aaacagagaa aactcactaa ctgataattt gaatgactta aataatgaac 5820
tgcaaaagaa acaaaaagcc tataataaaa tacttagaga gaaagaggaa attgatcaag 5880
agaatgatga actgaaaagg caaattaaaa gactaaccag tggattacag ggcaaaccac 5940

tgacagataa taacaaagt ctaattgaag aactccaaag gaaagttaaa aaactagaga 6000
accaattaga gggaaagggt gaggaagtag acctaaaacc tatgaaagaa aagaatgcta 6060
aagaagaatt aattaggtgg gaagaaggta aaaagtggca agccaaaata gaaggaattc 6120
gaaacaagtt aaaagagaaa gagggggaag tctttacttt aacaaagcag ttgaatactt 6180
tgaaggatct ttttgccaaa gccgataaag agaaacttac tttgcagagg aaactaaaaa 6240
caactggcat gactgttgat caggttttgg gaatacgagc tttggagtca gaaaaagaat 6300
tggaagaatt aaaaaagaga aatcttgact tagaaaatga tatattgtat atgagggcc 6360

accaagctct tctcagat tctgtttag aagatttaca ttacaaaat agatacctcc 6420
aagaaaaact tcatgcttta gaaaaacagt ttcaaagga tacatattct aagccttcaa 6480
tttcaggaat agagtcagat gatcattgtc agagagaaca ggagcttcag aaggaaaact 6540
tgaagtgtc atctgaaaat attgaactga aatttcagct tgaacaagca aataaagatt 6600
tgccaagatt aaagaatcaa gtcagagatt tgaaggaaat gtgtgaattt cttagaaag 6660
aaaaagcaga agttcagcgg aaacttggcc atgttagagg gtctggtaga agtgaaaga 6720
caatccaga actgaaaaa accattggtt taatgaaaaa agtagttgaa aaagtccaga 6780

gagaaaatga acagttgaaa aaagcatcag gaatattgac tagtgaaaaa atggctaata 6840
ttgagcagga aaatgaaaaa ttgaaggctg aattagaaaa acttaaagct catcttgggc 6900
atcagttgag catgcactat gaatccaaga ccaaaggcac agaaaaaatt attgctgaaa 6960
atgaaaggct tcgtaaagaa cttaaaaaag aaactgatgc tgcagagaaa ttacggatag 7020
caaagaataa tttagagata ttaaatgaga agatgacagt tcaactagaa gagactggta 7080
agagattgca gtttgacaaa agcagaggct cacagcttga aggtgctgac agtaagagct 7140

ggaaatccat tgtggttaca agaatgtatg aaaccaagtt aaaagaattg gaaactgata 7200

ttgccaaaaa aaatcaaagc attactgacc ttaaacagct tgtaaaagaa gcaacagaga 7260

gagaacaaaa agttaacaaa tacaatgaag accttgaaca acagattaag attcttaaac 7320

atgttctga aggtgctgag acagagcaag gccttaaacg ggagcttcaa gttcttagat 7380

tagctaataca tcagctggat aaagagaaag cagaattaat ccatcagata gaagctaaca 7440

aggaccaaag tggagctgaa agcaccatac ctgatgctga tcaactaaag gaaaaataa 7500

aagatctaga gacacagctc aaaatgtcag atctagaaaa gcagcatttg aaggaggaaa 7560

taaagaagct gaaaaaagaa ctggaaaatt ttgatccttc attttttgaa gaaattgaag 7620

atcttaagta taattacaag gaagaagtga agaagaatat tctcttagaa gagaaggtaa 7680

aaaaactttc agaacaattg ggagttgaat taactagccc tgttgctgct tctgaagagt 7740

ttgaagatga agaagaaagt cctgttaatt tccccattta ctaaaggtca cctataaact 7800

ttgtttcatt taactattta ttaactttat aagttaaata tacttggaagaa taagcagttc 7860

tccgaactgt agtatttcct tctcactacc ttgtaccttt atacttagat tggaattctt 7920

aataaataaa attatatgaa attttcaact tattaaaaaa aaaaaaaaaa aa 7972

<210> 41

<211> 2479

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 41

Met Pro Pro Asn Ile Asn Trp Lys Glu Ile Met Lys Val Asp Pro Asp

1 5 10 15

Asp Leu Pro Arg Gln Glu Glu Leu Ala Asp Asn Leu Leu Ile Ser Leu

20 25 30

Ser Lys Val Glu Val Asn Glu Leu Lys Ser Glu Lys Gln Glu Asn Val

35 40 45

Ile His Leu Phe Arg Ile Thr Gln Ser Leu Met Lys Met Lys Ala Gln

50 55 60

Glu Val Glu Leu Ala Leu Glu Glu Val Glu Lys Ala Gly Glu Glu Gln

65 70 75 80

Ala Lys Phe Glu Asn Gln Leu Lys Thr Lys Val Met Lys Leu Glu Asn

85 90 95

Glu Leu Glu Met Ala Gln Gln Ser Ala Gly Gly Arg Asp Thr Arg Phe
 100 105 110
 Leu Arg Asn Glu Ile Cys Gln Leu Glu Lys Gln Leu Glu Gln Lys Asp
 115 120 125

 Arg Glu Leu Glu Asp Met Glu Lys Glu Leu Glu Lys Glu Lys Lys Val
 130 135 140
 Asn Glu Gln Leu Ala Leu Arg Asn Glu Glu Ala Glu Asn Glu Asn Ser
 145 150 155 160
 Lys Leu Arg Arg Glu Asn Lys Arg Leu Lys Lys Lys Asn Glu Gln Leu
 165 170 175
 Cys Gln Asp Ile Ile Asp Tyr Gln Lys Gln Ile Asp Ser Gln Lys Glu
 180 185 190

 Thr Leu Leu Ser Arg Arg Gly Glu Asp Ser Asp Tyr Arg Ser Gln Leu
 195 200 205
 Ser Lys Lys Asn Tyr Glu Leu Ile Gln Tyr Leu Asp Glu Ile Gln Thr
 210 215 220
 Leu Thr Glu Ala Asn Glu Lys Ile Glu Val Gln Asn Gln Glu Met Arg
 225 230 235 240
 Lys Asn Leu Glu Glu Ser Val Gln Glu Met Glu Lys Met Thr Asp Glu
 245 250 255

 Tyr Asn Arg Met Lys Ala Ile Val His Gln Thr Asp Asn Val Ile Asp
 260 265 270
 Gln Leu Lys Lys Glu Asn Asp His Tyr Gln Leu Gln Val Gln Glu Leu
 275 280 285
 Thr Asp Leu Leu Lys Ser Lys Asn Glu Glu Asp Asp Pro Ile Met Val
 290 295 300
 Ala Val Asn Ala Lys Val Glu Glu Trp Lys Leu Ile Leu Ser Ser Lys
 305 310 315 320

 Asp Asp Glu Ile Ile Glu Tyr Gln Gln Met Leu His Asn Leu Arg Glu
 325 330 335
 Lys Leu Lys Asn Ala Gln Leu Asp Ala Asp Lys Ser Asn Val Met Ala

340 345 350
 Leu Gln Gln Gly Ile Gln Glu Arg Asp Ser Gln Ile Lys Met Leu Thr
 355 360 365
 Glu Gln Val Glu Gln Tyr Thr Lys Glu Met Glu Lys Asn Thr Cys Ile
 370 375 380

 Ile Glu Asp Leu Lys Asn Glu Leu Gln Arg Asn Lys Gly Ala Ser Thr
 385 390 395 400
 Leu Ser Gln Gln Thr His Met Lys Ile Gln Ser Thr Leu Asp Ile Leu
 405 410 415
 Lys Glu Lys Thr Lys Glu Ala Glu Arg Thr Ala Glu Leu Ala Glu Ala
 420 425 430
 Asp Ala Arg Glu Lys Asp Lys Glu Leu Val Glu Ala Leu Lys Arg Leu
 435 440 445

 Lys Asp Tyr Glu Ser Gly Val Tyr Gly Leu Glu Asp Ala Val Val Glu
 450 455 460
 Ile Lys Asn Cys Lys Asn Gln Ile Lys Ile Arg Asp Arg Glu Ile Glu
 465 470 475 480
 Ile Leu Thr Lys Glu Ile Asn Lys Leu Glu Leu Lys Ile Ser Asp Phe
 485 490 495
 Leu Asp Glu Asn Glu Ala Leu Arg Glu Arg Val Gly Leu Glu Pro Lys
 500 505 510

 Thr Met Ile Asp Leu Thr Glu Phe Arg Asn Ser Lys His Leu Lys Gln
 515 520 525
 Gln Gln Tyr Arg Ala Glu Asn Gln Ile Leu Leu Lys Glu Ile Glu Ser
 530 535 540
 Leu Glu Glu Glu Arg Leu Asp Leu Lys Lys Lys Ile Arg Gln Met Ala
 545 550 555 560
 Gln Glu Arg Gly Lys Arg Ser Ala Thr Ser Gly Leu Thr Thr Glu Asp
 565 570 575

 Leu Asn Leu Thr Glu Asn Ile Ser Gln Gly Asp Arg Ile Ser Glu Arg
 580 585 590

Lys Leu Asp Leu Leu Ser Leu Lys Asn Met Ser Glu Ala Gln Ser Lys
 595 600 605
 Asn Glu Phe Leu Ser Arg Glu Leu Ile Glu Lys Glu Arg Asp Leu Glu
 610 615 620
 Arg Ser Arg Thr Val Ile Ala Lys Phe Gln Asn Lys Leu Lys Glu Leu
 625 630 635 640

 Val Glu Glu Asn Lys Gln Leu Glu Glu Gly Met Lys Glu Ile Leu Gln
 645 650 655
 Ala Ile Lys Glu Met Gln Lys Asp Pro Asp Val Lys Gly Gly Glu Thr
 660 665 670
 Ser Leu Ile Ile Pro Ser Leu Glu Arg Leu Val Asn Ala Ile Glu Ser
 675 680 685
 Lys Asn Ala Glu Gly Ile Phe Asp Ala Ser Leu His Leu Lys Ala Gln
 690 695 700

 Val Asp Gln Leu Thr Gly Arg Asn Glu Glu Leu Arg Gln Glu Leu Arg
 705 710 715 720
 Glu Ser Arg Lys Glu Ala Ile Asn Tyr Ser Gln Gln Leu Ala Lys Ala
 725 730 735
 Asn Leu Lys Ile Asp His Leu Glu Lys Glu Thr Ser Leu Leu Arg Gln
 740 745 750
 Ser Glu Gly Ser Asn Val Val Phe Lys Gly Ile Asp Leu Pro Asp Gly
 755 760 765

 Ile Ala Pro Ser Ser Ala Ser Ile Ile Asn Ser Gln Asn Glu Tyr Leu
 770 775 780
 Ile His Leu Leu Gln Glu Leu Glu Asn Lys Glu Lys Lys Leu Lys Asn
 785 790 795 800
 Leu Glu Asp Ser Leu Glu Asp Tyr Asn Arg Lys Phe Ala Val Ile Arg
 805 810 815
 His Gln Gln Ser Leu Leu Tyr Lys Glu Tyr Leu Ser Glu Lys Glu Thr
 820 825 830

 Trp Lys Thr Glu Ser Lys Thr Ile Lys Glu Glu Lys Arg Lys Leu Glu

835	840	845	
Asp Gln Val Gln Gln Asp Ala Ile Lys Val Lys Glu Tyr Asn Asn Leu			
850	855	860	
Leu Asn Ala Leu Gln Met Asp Ser Asp Glu Met Lys Lys Ile Leu Ala			
865	870	875	880
Glu Asn Ser Arg Lys Ile Thr Val Leu Gln Val Asn Glu Lys Ser Leu			
885	890	895	
Ile Arg Gln Tyr Thr Thr Leu Val Glu Leu Glu Arg Gln Leu Arg Lys			
900	905	910	
Glu Asn Glu Lys Gln Lys Asn Glu Leu Leu Ser Met Glu Ala Glu Val			
915	920	925	
Cys Glu Lys Ile Gly Cys Leu Gln Arg Phe Lys Glu Met Ala Ile Phe			
930	935	940	
Lys Ile Ala Ala Leu Gln Lys Val Val Asp Asn Ser Val Ser Leu Ser			
945	950	955	960
Glu Leu Glu Leu Ala Asn Lys Gln Tyr Asn Glu Leu Thr Ala Lys Tyr			
965	970	975	
Arg Asp Ile Leu Gln Lys Asp Asn Met Leu Val Gln Arg Thr Ser Asn			
980	985	990	
Leu Glu His Leu Glu Cys Glu Asn Ile Ser Leu Lys Glu Gln Val Glu			
995	1000	1005	
Ser Ile Asn Lys Glu Leu Glu Ile Thr Lys Glu Lys Leu His Thr			
1010	1015	1020	
Ile Glu Gln Ala Trp Glu Gln Glu Thr Lys Leu Gly Asn Glu Ser			
1025	1030	1035	
Ser Met Asp Lys Ala Lys Lys Ser Ile Thr Asn Ser Asp Ile Val			
1040	1045	1050	
Ser Ile Ser Lys Lys Ile Thr Met Leu Glu Met Lys Glu Leu Asn			
1055	1060	1065	
Glu Arg Gln Arg Ala Glu His Cys Gln Lys Met Tyr Glu His Leu			
1070	1075	1080	

Arg Thr Ser Leu Lys Gln Met	Glu Glu Arg Asn Phe	Glu Leu Glu
1085	1090	1095
Thr Lys Phe Ala Glu Leu Thr	Lys Ile Asn Leu Asp	Ala Gln Lys
1100	1105	1110
Val Glu Gln Met Leu Arg Asp	Glu Leu Ala Asp Ser	Val Ser Lys
1115	1120	1125
Ala Val Ser Asp Ala Asp Arg	Gln Arg Ile Leu Glu	Leu Glu Lys
1130	1135	1140
Asn Glu Met Glu Leu Lys Val	Glu Val Ser Lys Leu	Arg Glu Ile
1145	1150	1155
Ser Asp Ile Ala Arg Arg Gln	Val Glu Ile Leu Asn	Ala Gln Gln
1160	1165	1170
Gln Ser Arg Asp Lys Glu Val	Glu Ser Leu Arg Met	Gln Leu Leu
1175	1180	1185
Asp Tyr Gln Ala Gln Ser Asp	Glu Lys Ser Leu Ile	Ala Lys Leu
1190	1195	1200
His Gln His Asn Val Ser Leu	Gln Leu Ser Glu Ala	Thr Ala Leu
1205	1210	1215
Gly Lys Leu Glu Ser Ile Thr	Ser Lys Leu Gln Lys	Met Glu Ala
1220	1225	1230
Tyr Asn Leu Arg Leu Glu Gln	Lys Leu Asp Glu Lys	Glu Gln Ala
1235	1240	1245
Leu Tyr Tyr Ala Arg Leu Glu	Gly Arg Asn Arg Ala	Lys His Leu
1250	1255	1260
Arg Gln Thr Ile Gln Ser Leu	Arg Arg Gln Phe Ser	Gly Ala Leu
1265	1270	1275
Pro Leu Ala Gln Gln Glu Lys	Phe Ser Lys Thr Met	Ile Gln Leu
1280	1285	1290
Gln Asn Asp Lys Leu Lys Ile	Met Gln Glu Met Lys	Asn Ser Gln
1295	1300	1305
Gln Glu His Arg Asn Met Glu	Asn Lys Thr Leu Glu	Met Glu Leu

1310	1315	1320
Lys Leu Lys Gly Leu Glu Glu	Leu Ile Ser Thr Leu	Lys Asp Thr
1325	1330	1335
Lys Gly Ala Gln Lys Val Ile	Asn Trp His Met Lys	Ile Glu Glu
1340	1345	1350
Leu Arg Leu Gln Glu Leu Lys	Leu Asn Arg Glu Leu	Val Lys Asp
1355	1360	1365
Lys Glu Glu Ile Lys Tyr Leu	Asn Asn Ile Ile Ser	Glu Tyr Glu
1370	1375	1380
Arg Thr Ile Ser Ser Leu Glu	Glu Glu Ile Val Gln	Gln Asn Lys
1385	1390	1395
Phe His Glu Glu Arg Gln Met	Ala Trp Asp Gln Arg	Glu Val Asp
1400	1405	1410
Leu Glu Arg Gln Leu Asp Ile	Phe Asp Arg Gln Gln	Asn Glu Ile
1415	1420	1425
Leu Asn Ala Ala Gln Lys Phe	Glu Glu Ala Thr Gly	Ser Ile Pro
1430	1435	1440
Asp Pro Ser Leu Pro Leu Pro	Asn Gln Leu Glu Ile	Ala Leu Arg
1445	1450	1455
Lys Ile Lys Glu Asn Ile Arg	Ile Ile Leu Glu Thr	Arg Ala Thr
1460	1465	1470
Cys Lys Ser Leu Glu Glu Lys	Leu Lys Glu Lys Glu	Ser Ala Leu
1475	1480	1485
Arg Leu Ala Glu Gln Asn Ile	Leu Ser Arg Asp Lys	Val Ile Asn
1490	1495	1500
Glu Leu Arg Leu Arg Leu Pro	Ala Thr Ala Glu Arg	Glu Lys Leu
1505	1510	1515
Ile Ala Glu Leu Gly Arg Lys	Glu Met Glu Pro Lys	Ser His His
1520	1525	1530
Thr Leu Lys Ile Ala His Gln	Thr Ile Ala Asn Met	Gln Ala Arg
1535	1540	1545

Leu Asn	Gln Lys Glu Glu Val	Leu Lys Lys Tyr Gln	Arg Leu Leu
1550	1555	1560	
Glu Lys	Ala Arg Glu Glu Gln	Arg Glu Ile Val Lys	Lys His Glu
1565	1570	1575	
Glu Asp	Leu His Ile Leu His	His Arg Leu Glu Leu	Gln Ala Asp
1580	1585	1590	
Ser Ser	Leu Asn Lys Phe Lys	Gln Thr Ala Trp Asp	Leu Met Lys
1595	1600	1605	
Gln Ser	Pro Thr Pro Val Pro	Thr Asn Lys His Phe	Ile Arg Leu
1610	1615	1620	
Ala Glu	Met Glu Gln Thr Val	Ala Glu Gln Asp Asp	Ser Leu Ser
1625	1630	1635	
Ser Leu	Leu Val Lys Leu Lys	Lys Val Ser Gln Asp	Leu Glu Arg
1640	1645	1650	
Gln Arg	Glu Ile Thr Glu Leu	Lys Val Lys Glu Phe	Glu Asn Ile
1655	1660	1665	
Lys Leu	Gln Leu Gln Glu Asn	His Glu Asp Glu Val	Lys Lys Val
1670	1675	1680	
Lys Ala	Glu Val Glu Asp Leu	Lys Tyr Leu Leu Asp	Gln Ser Gln
1685	1690	1695	
Lys Glu	Ser Gln Cys Leu Lys	Ser Glu Leu Gln Ala	Gln Lys Glu
1700	1705	1710	
Ala Asn	Ser Arg Ala Pro Thr	Thr Thr Met Arg Asn	Leu Val Glu
1715	1720	1725	
Arg Leu	Lys Ser Gln Leu Ala	Leu Lys Glu Lys Gln	Gln Lys Ala
1730	1735	1740	
Leu Ser	Arg Ala Leu Leu Glu	Leu Arg Ala Glu Met	Thr Ala Ala
1745	1750	1755	
Ala Glu	Glu Arg Ile Ile Ser	Ala Thr Ser Gln Lys	Glu Ala His
1760	1765	1770	
Leu Asn	Val Gln Gln Ile Val	Asp Arg His Thr Arg	Glu Leu Lys

1775	1780	1785
Thr Gln Val Glu Asp Leu Asn	Glu Asn Leu Leu Lys	Leu Lys Glu
1790	1795	1800
Ala Leu Lys Thr Ser Lys Asn	Arg Glu Asn Ser Leu	Thr Asp Asn
1805	1810	1815
Leu Asn Asp Leu Asn Asn Glu	Leu Gln Lys Lys Gln	Lys Ala Tyr
1820	1825	1830
Asn Lys Ile Leu Arg Glu Lys	Glu Glu Ile Asp Gln	Glu Asn Asp
1835	1840	1845
Glu Leu Lys Arg Gln Ile Lys	Arg Leu Thr Ser Gly	Leu Gln Gly
1850	1855	1860
Lys Pro Leu Thr Asp Asn Lys	Gln Ser Leu Ile Glu	Glu Leu Gln
1865	1870	1875
Arg Lys Val Lys Lys Leu Glu	Asn Gln Leu Glu Gly	Lys Val Glu
1880	1885	1890
Glu Val Asp Leu Lys Pro Met	Lys Glu Lys Asn Ala	Lys Glu Glu
1895	1900	1905
Leu Ile Arg Trp Glu Glu Gly	Lys Lys Trp Gln Ala	Lys Ile Glu
1910	1915	1920
Gly Ile Arg Asn Lys Leu Lys	Glu Lys Glu Gly Glu	Val Phe Thr
1925	1930	1935
Leu Thr Lys Gln Leu Asn Thr	Leu Lys Asp Leu Phe	Ala Lys Ala
1940	1945	1950
Asp Lys Glu Lys Leu Thr Leu	Gln Arg Lys Leu Lys	Thr Thr Gly
1955	1960	1965
Met Thr Val Asp Gln Val Leu	Gly Ile Arg Ala Leu	Glu Ser Glu
1970	1975	1980
Lys Glu Leu Glu Glu Leu Lys	Lys Arg Asn Leu Asp	Leu Glu Asn
1985	1990	1995
Asp Ile Leu Tyr Met Arg Ala	His Gln Ala Leu Pro	Arg Asp Ser
2000	2005	2010

Val Val	Glu Asp	Leu His	Leu	Gln Asn	Arg Tyr	Leu	Gln Glu	Lys
2015			2020			2025		
Leu His	Ala Leu	Glu Lys	Gln	Phe Ser	Lys Asp	Thr	Tyr Ser	Lys
2030			2035			2040		
Pro Ser	Ile Ser	Gly Ile	Glu	Ser Asp	Asp His	Cys	Gln Arg	Glu
2045			2050			2055		
Gln Glu	Leu Gln	Lys Glu	Asn	Leu Lys	Leu Ser	Ser	Glu Asn	Ile
2060			2065			2070		
Glu Leu	Lys Phe	Gln Leu	Glu	Gln Ala	Asn Lys	Asp	Leu Pro	Arg
2075			2080			2085		
Leu Lys	Asn Gln	Val Arg	Asp	Leu Lys	Glu Met	Cys	Glu Phe	Leu
2090			2095			2100		
Lys Lys	Glu Lys	Ala Glu	Val	Gln Arg	Lys Leu	Gly	His Val	Arg
2105			2110			2115		
Gly Ser	Gly Arg	Ser Gly	Lys	Thr Ile	Pro Glu	Leu	Glu Lys	Thr
2120			2125			2130		
Ile Gly	Leu Met	Lys Lys	Val	Val Glu	Lys Val	Gln	Arg Glu	Asn
2135			2140			2145		
Glu Gln	Leu Lys	Lys Ala	Ser	Gly Ile	Leu Thr	Ser	Glu Lys	Met
2150			2155			2160		
Ala Asn	Ile Glu	Gln Glu	Asn	Glu Lys	Leu Lys	Ala	Glu Leu	Glu
2165			2170			2175		
Lys Leu	Lys Ala	His Leu	Gly	His Gln	Leu Ser	Met	His Tyr	Glu
2180			2185			2190		
Ser Lys	Thr Lys	Gly Thr	Glu	Lys Ile	Ile Ala	Glu	Asn Glu	Arg
2195			2200			2205		
Leu Arg	Lys Glu	Leu Lys	Lys	Glu Thr	Asp Ala	Ala	Glu Lys	Leu
2210			2215			2220		
Arg Ile	Ala Lys	Asn Asn	Leu	Glu Ile	Leu Asn	Glu	Lys Met	Thr
2225			2230			2235		
Val Gln	Leu Glu	Glu Thr	Gly	Lys Arg	Leu Gln	Phe	Ala Glu	Ser

2240	2245	2250
Arg Gly Pro Gln Leu Glu Gly	Ala Asp Ser Lys Ser	Trp Lys Ser
2255	2260	2265
Ile Val Val Thr Arg Met Tyr	Glu Thr Lys Leu Lys	Glu Leu Glu
2270	2275	2280
Thr Asp Ile Ala Lys Lys Asn	Gln Ser Ile Thr Asp	Leu Lys Gln
2285	2290	2295
Leu Val Lys Glu Ala Thr Glu	Arg Glu Gln Lys Val	Asn Lys Tyr
2300	2305	2310
Asn Glu Asp Leu Glu Gln Gln	Ile Lys Ile Leu Lys	His Val Pro
2315	2320	2325
Glu Gly Ala Glu Thr Glu Gln	Gly Leu Lys Arg Glu	Leu Gln Val
2330	2335	2340
Leu Arg Leu Ala Asn His Gln	Leu Asp Lys Glu Lys	Ala Glu Leu
2345	2350	2355
Ile His Gln Ile Glu Ala Asn	Lys Asp Gln Ser Gly	Ala Glu Ser
2360	2365	2370
Thr Ile Pro Asp Ala Asp Gln	Leu Lys Glu Lys Ile	Lys Asp Leu
2375	2380	2385
Glu Thr Gln Leu Lys Met Ser	Asp Leu Glu Lys Gln	His Leu Lys
2390	2395	2400
Glu Glu Ile Lys Lys Leu Lys	Lys Glu Leu Glu Asn	Phe Asp Pro
2405	2410	2415
Ser Phe Phe Glu Glu Ile Glu	Asp Leu Lys Tyr Asn	Tyr Lys Glu
2420	2425	2430
Glu Val Lys Lys Asn Ile Leu	Leu Glu Glu Lys Val	Lys Lys Leu
2435	2440	2445
Ser Glu Gln Leu Gly Val Glu	Leu Thr Ser Pro Val	Ala Ala Ser
2450	2455	2460
Glu Glu Phe Glu Asp Glu Glu	Glu Ser Pro Val Asn	Phe Pro Ile
2465	2470	2475

Tyr

<210> 42

<211> 2625

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 42

```

actcgaccgg gctgcgtca ctgcccagcc gggggcccgg gaggctccag gctcccggcc      60
gccctgagct gcggcctccg catggagggg ccactcactc caccaccgct gcagggaggc      120
ggagccgccg ctgttccgga gcccggagcc cggcaacacc cgggacacga gacggcggcg      180
cagcggtaga gcgcccact gctgcaggcc ggctacgagc ccgagagccc tagattggac      240

ctcgctacac acccgacgac accccgttca gaactatctt cagtgggtctt actggcaggt      300
gttgggtgcc agatggatcg ccttcgcagg gctagcatgg cggactacct gatcagcggc      360
ggcacccggt acgtgccga ggatgggctc accgcgcagc agctcttcgc cagcggccgac      420
ggcctcacct acaacgactt cctgattctc ccaggattca tagacttcat agctgatgag      480
gtggacctga cctcagccct gaccgggaag atcacgctga agacgccact gatctcctcc      540
cccatggaca ctgtgacaga ggctgacatg gccattgcca tggtctctgat gggaggtatt      600
ggtttcattc accacaactg caccacagag ttccaggcca acgaggtgcg gaaggtcaag      660

aagtttgaac agggcttcat cacggaccct gtggtgctga gccctcgca cactgtgggc      720
gatgtgctgg aggccaagat gcggcatggc ttctctggca tccccatcac tgagacgggc      780
accatgggca gcaagctggt gggcatcgtc acctcccag acatcgactt tcttgctgag      840
aaggaccaca ccacctcct cagtgagggtg atgacgcaa ggattgaact ggtggtggct      900
ccagcagggtg tgacgttgaa agaggcaa at gagatcctgc agcgtagcaa gaaagggaag      960
ctgcctatcg tcaatgattg cgatgagctg gtggccatca tcgcccgcac cgacctgaag      1020
aagaaccgag actaccctct ggctccaag gattccaga agcagctgct ctgtggggca      1080

gctgtgggca cccgtgagga tgacaaatac cgtctggacc tgctcacca ggcgggcgtc      1140
gacgtcatag tcttggactc gtcccaaggg aattcgggtg atcagatcgc catggtgcat      1200
tacatcaaac agaagtacc ccacctccag gtgattgggg ggaacgtggt gacagcagcc      1260
caggccaaga acctgattga tgctggtgtg gacgggctgc gcgtgggcat gggctgcggc      1320
tccatctgca taccacgga agtgatggcc tgtgtcggc cccagggcac tgctgtgtac      1380
aaggtggctg agtatgccc gcgctttggt gtgcccata tagccgatgg cggcatccag      1440

```

accgtgggac acgtgggtcaa ggccctggcc cttggagcct ccacagtgat gatgggctcc 1500

ctgctggccg ccactacgga ggccctggc gagtacttct tctcagacgg ggtgcggctc 1560

aagaagtacc ggggcatggg ctacttgat gccatggaga agagcagcag cagccagaaa 1620

cgatacttca gcgaggggga taaagtgaag atcgcgagg gtgtctcggg ctccatccag 1680

gacaaaggat ccattcagaa gtctgtgcc tacctcatag caggcatcca acacggctgc 1740

caggatatcg ggcccgag cctgtctgtc cttcggtcca tgatgtactc aggagagctc 1800

aagtttgaga agcggaccat gtcggccag attgagggtg gtgtccatgg cctgcactct 1860

tacgaaaagc ggctgtactg aggacagcgg tggaggccga ggtggtggag gggatgcacc 1920

ccagtgtcca ctttgggca cagcctccct ccataactga gtgggccaca gatttgcact 1980

acgggttctc cagctcctt ccagcagag aggaggggag gtctgaggg gactgtctgc 2040

cctcactcgg catccctgc agagtcagga ctgtcccgg ggccaggctg ccctgggagc 2100

ccccctccga gccagccag ccagctctc agccctgcg cctgcctcag gtctttcttg 2160

ctgcagcctg ctccagcctg gccccaccc caggggcagg cggccctcc tggcttctcc 2220

tgtagggcac ctccctgcc ctagectccc aggaaatggt gctctcctgg ccctgcctct 2280

ggcccttccc ggcccgctgc ccctcagcca tgtggcactt ctgagctcct gacctaggcc 2340

aaggggaggt ctctgcccc tccccggcc ctgggctacc cttgggtcct gctcctcagg 2400

ccgtccctt gtccctggcc atgggtagga gactgccctg gtcattggccg cctgcctgtc 2460

attctgact caccaccgtc ccaggtgaa ccattcctcc cttctctca gctgcagtcg 2520

aaggctttaa ctttgcacac ttgggatcac agttgcgtca ttgtgtatta aatacttga 2580

ataaatcaag caggtctcaa cgcctccact aaaaaaaaa aaaaa 2625

<210> 43

<211> 599

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 43

Met Glu Gly Pro Leu Thr Pro Pro Pro Leu Gln Gly Gly Gly Ala Ala

1	5	10	15
Ala Val	Pro Glu	Pro Gly	Ala Arg
		Gln His	Pro Gly
		His Glu	Thr Ala
	20	25	30
Ala Gln	Arg Tyr	Ser Ala	Arg Leu
		Leu Gln	Ala Gly
		Tyr Glu	Pro Glu
35	40	45	

Ser Pro Arg Leu Asp Leu Ala Thr His Pro Thr Thr Pro Arg Ser Glu
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Leu Leu Ala Gly Val Gly Val Gln Met Asp Arg

 65 70 75 80
 Leu Arg Arg Ala Ser Met Ala Asp Tyr Leu Ile Ser Gly Gly Thr Gly
 85 90 95
 Tyr Val Pro Glu Asp Gly Leu Thr Ala Gln Gln Leu Phe Ala Ser Ala
 100 105 110
 Asp Gly Leu Thr Tyr Asn Asp Phe Leu Ile Leu Pro Gly Phe Ile Asp
 115 120 125
 Phe Ile Ala Asp Glu Val Asp Leu Thr Ser Ala Leu Thr Arg Lys Ile

 130 135 140
 Thr Leu Lys Thr Pro Leu Ile Ser Ser Pro Met Asp Thr Val Thr Glu
 145 150 155 160
 Ala Asp Met Ala Ile Ala Met Ala Leu Met Gly Gly Ile Gly Phe Ile
 165 170 175
 His His Asn Cys Thr Pro Glu Phe Gln Ala Asn Glu Val Arg Lys Val
 180 185 190
 Lys Lys Phe Glu Gln Gly Phe Ile Thr Asp Pro Val Val Leu Ser Pro

 195 200 205
 Ser His Thr Val Gly Asp Val Leu Glu Ala Lys Met Arg His Gly Phe
 210 215 220
 Ser Gly Ile Pro Ile Thr Glu Thr Gly Thr Met Gly Ser Lys Leu Val
 225 230 235 240
 Gly Ile Val Thr Ser Arg Asp Ile Asp Phe Leu Ala Glu Lys Asp His
 245 250 255
 Thr Thr Leu Leu Ser Glu Val Met Thr Pro Arg Ile Glu Leu Val Val

 260 265 270
 Ala Pro Ala Gly Val Thr Leu Lys Glu Ala Asn Glu Ile Leu Gln Arg
 275 280 285
 Ser Lys Lys Gly Lys Leu Pro Ile Val Asn Asp Cys Asp Glu Leu Val

290 295 300
 Ala Ile Ile Ala Arg Thr Asp Leu Lys Lys Asn Arg Asp Tyr Pro Leu
 305 310 315 320
 Ala Ser Lys Asp Ser Gln Lys Gln Leu Leu Cys Gly Ala Ala Val Gly

 325 330 335
 Thr Arg Glu Asp Asp Lys Tyr Arg Leu Asp Leu Leu Thr Gln Ala Gly
 340 345 350
 Val Asp Val Ile Val Leu Asp Ser Ser Gln Gly Asn Ser Val Tyr Gln
 355 360 365
 Ile Ala Met Val His Tyr Ile Lys Gln Lys Tyr Pro His Leu Gln Val
 370 375 380
 Ile Gly Gly Asn Val Val Thr Ala Ala Gln Ala Lys Asn Leu Ile Asp

 385 390 395 400
 Ala Gly Val Asp Gly Leu Arg Val Gly Met Gly Cys Gly Ser Ile Cys
 405 410 415
 Ile Thr Gln Glu Val Met Ala Cys Gly Arg Pro Gln Gly Thr Ala Val
 420 425 430
 Tyr Lys Val Ala Glu Tyr Ala Arg Arg Phe Gly Val Pro Ile Ile Ala
 435 440 445
 Asp Gly Gly Ile Gln Thr Val Gly His Val Val Lys Ala Leu Ala Leu

 450 455 460
 Gly Ala Ser Thr Val Met Met Gly Ser Leu Leu Ala Ala Thr Thr Glu
 465 470 475 480
 Ala Pro Gly Glu Tyr Phe Phe Ser Asp Gly Val Arg Leu Lys Lys Tyr
 485 490 495
 Arg Gly Met Gly Ser Leu Asp Ala Met Glu Lys Ser Ser Ser Ser Gln
 500 505 510
 Lys Arg Tyr Phe Ser Glu Gly Asp Lys Val Lys Ile Ala Gln Gly Val

 515 520 525
 Ser Gly Ser Ile Gln Asp Lys Gly Ser Ile Gln Lys Phe Val Pro Tyr
 530 535 540

Leu Ile Ala Gly Ile Gln His Gly Cys Gln Asp Ile Gly Ala Arg Ser
 545 550 555 560
 Leu Ser Val Leu Arg Ser Met Met Tyr Ser Gly Glu Leu Lys Phe Glu
 565 570 575
 Lys Arg Thr Met Ser Ala Gln Ile Glu Gly Gly Val His Gly Leu His

 580 585 590
 Ser Tyr Glu Lys Arg Leu Tyr

 595

<210> 44

<211> 2981

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 44

gctgggtaaa tcccagagtc tcagccgcct aagtgtcttc cccggagggtg agattatctc	60
cgctgtgct ggacacctcc ctttctcctg cagccatgga tgccgctctg ctctgaacg	120
tggaaggggt caagaaaacc attctgcacg ggggcacggg cgagctcca aacttcatca	180
ccggtacccg agtgatcttt catttccgca ccatgaaatg tgatgaggag cggacagtca	240
ttgacgacag tcggcagggtg ggccagccca tgcacatcat catcggaac atgttcaagc	300
tcgaggtctg ggagatcctg cttacctcca tgcgggtgca cgaggtggcc gagttctggt	360
gcgacaccat ccacacgggg gtctacccca tctatcccg gagcctgagg cagatggccc	420
agggcaagga cccacagag tggcacgtgc acacgtgcgg gctggccaac atgttcgcct	480
accacacgct gggctacgag gacctggacg agctgcagaa ggagcctcag cctctggtct	540
ttgtgatcga gctgctgcag gttgatgccc cgagtgatta ccagaggag acctggaacc	600
tgagcaatca tgagaagatg aaggcgggtgc ccgtctcca cggagaggga aatcggtctt	660
tcaagctggg ccgtacgag gaggcctctt ccaagtacca ggaggccatc atctgcctaa	720
ggaacctgca gaccaaggag aagccatggg aggtgcagtg gctgaagctg gagaagatga	780
tcaatactct gatcctcaac tactgccagt gcctgctgaa gaaggaggag tactatgagg	840
tgctggagca caccagtgat atttccggc accaccagg catcgtgaag gcctactacg	900
tgcgtgcccg ggctcacgca gaggtgtgga atgaggccga ggccaaggcg gacctccaga	960
aagtgtctgga gctggagccg tccatgcaga aggcgggtgcg caggagctg aggtgctgg	1020
agaaccgcat ggcggagaag caggaggagg agcgggtgcg ctgccggaac atgctgagcc	1080

agggtgccac gcagcctccc gcagagccac ccacagagcc acccgcacag tcatccacag 1140

agccacctgc agagccaccc acagcaccat ctgcagagct gtccgcaggg cccctgcag 1200

agccagccac agagccaccc ccgtccccag ggcaactcgt gcagcactga gccccctgag 1260

gcccacagcc acccaggcag ggagcaagtg gcctggtcac tcttggttcg attgaccagg 1320

atcgtggtgt cactttttaa aatttaaaat taatttttga aatcaaagtc agacacaccc 1380

atggtaaaaa aaaaaaaaaa aacaatccca agggtagaga agagcttatg aataaaagta 1440

gttttctcct ctaccctctt cattccttcc gtgccatggg tttaatgac cctgttttta 1500

attcttctgg tagttttctc tatttccaag taatctgttt aatcagttt ctagatttta 1560

ccccatgtca atgacaaatg aggatttgat gctctgatcc tttctcatgc ctgatacccc 1620

tccctgtctc cccattttgg atagttacat ttgggggtca tctcggatgat ttttctaact 1680

ttacgcagga cacttagagc tctctagaat cccactgact ttagtgggtc ttgatgtagg 1740

gtgggcaagc cccgacactg gagcttagcc tgagagggtt cttggcctcc cccaggaaag 1800

atttcaaagg caagcgccag tggtagggta gaagaaaaca gctgtggtcg ggcacggtagg 1860

ctcacgccta taatcccagc actttgggag gccgaggcgg gtggatcacc tgaggtcagg 1920

agttccagac cagcctggcc aacatgggtga aacctcatct ctactaaaaa tacaaaaaaa 1980

ctagctgggc gtggtggcgg gcgcctataa tcccagctac ttgggaggct gaggcaggag 2040

aattgattga acctgggagg cggagggttc agtgagccaa gatcacgtca ttgactcca 2100

gcctgttcaa caagagtaaa acttcatctc aaaaaacaaa acaaaacaaa aacaacaaca 2160

aaaaacaaaa gaaaaacaaa caaaacaaa accaaaacag ctgtattgaa gctgcagtgt 2220

tgcagctctg tgactgcctt gcagagcagg gctaccccat aggcagcgag cagcagctca 2280

gggcagtctt gcagtcagat ttataccac tttaattac atgtagatta aggagctgca 2340

tatacaaaga tttctagga aggagtagta acttctgggt cctggggtct ttgccacgga 2400

acagggcagt atgccagggt gttgccacgg caatggtaaa ctgacatggc accctggggg 2460

tcatgcctta gggaaagccg ctccactcgt ccctgtttt agctcatctt caagttagtc 2520

tgggtgccaa gctccaccgc ctgcctcagt ctggtgacct cttctgtgt ctgatgagca 2580

tggcagcgtt gggaccttcc cttccaact ctctccctcc tcttcgtcct ccctaaagga 2640

cgggtacgag gaggggctat cagccagcg acatcctcta gcaccacca ggtgtgtggg 2700

gtggggcagg ggggcgacga agtatccagc ccagggccac gtagtcaact gccaagggt 2760

tcctgggctt ctcttctgcc ccagagcttg tctccacca gcagggttc cccagcgt 2820

aactgtatcc ctaaagttct gatgtacttt acttttccat cttccttggt gttaacatct 2880
accttctgct ctgtaagcaa aactaaatct tctgtgcttt gtccataggt tgattctaca 2940
atctgaaaat caataaacag catttgcatg aaaaaaaaaa a 2981

<210> 45

<211> 384

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 45

Met Asp Ala Ala Leu Leu Leu Asn Val Glu Gly Val Lys Lys Thr Ile

1 5 10 15

Leu His Gly Gly Thr Gly Glu Leu Pro Asn Phe Ile Thr Gly Ser Arg

20 25 30

Val Ile Phe His Phe Arg Thr Met Lys Cys Asp Glu Glu Arg Thr Val

35 40 45

Ile Asp Asp Ser Arg Gln Val Gly Gln Pro Met His Ile Ile Ile Gly

50 55 60

Asn Met Phe Lys Leu Glu Val Trp Glu Ile Leu Leu Thr Ser Met Arg

65 70 75 80

Val His Glu Val Ala Glu Phe Trp Cys Asp Thr Ile His Thr Gly Val

85 90 95

Tyr Pro Ile Leu Ser Arg Ser Leu Arg Gln Met Ala Gln Gly Lys Asp

100 105 110

Pro Thr Glu Trp His Val His Thr Cys Gly Leu Ala Asn Met Phe Ala

115 120 125

Tyr His Thr Leu Gly Tyr Glu Asp Leu Asp Glu Leu Gln Lys Glu Pro

130 135 140

Gln Pro Leu Val Phe Val Ile Glu Leu Leu Gln Val Asp Ala Pro Ser

145 150 155 160

Asp Tyr Gln Arg Glu Thr Trp Asn Leu Ser Asn His Glu Lys Met Lys

165 170 175

Ala Val Pro Val Leu His Gly Glu Gly Asn Arg Leu Phe Lys Leu Gly

180 185 190

Arg Tyr Glu Glu Ala Ser Ser Lys Tyr Gln Glu Ala Ile Ile Cys Leu

195 200 205

Arg Asn Leu Gln Thr Lys Glu Lys Pro Trp Glu Val Gln Trp Leu Lys

210 215 220

Leu Glu Lys Met Ile Asn Thr Leu Ile Leu Asn Tyr Cys Gln Cys Leu

225 230 235 240

Leu Lys Lys Glu Glu Tyr Tyr Glu Val Leu Glu His Thr Ser Asp Ile

245 250 255

Leu Arg His His Pro Gly Ile Val Lys Ala Tyr Tyr Val Arg Ala Arg

260 265 270

Ala His Ala Glu Val Trp Asn Glu Ala Glu Ala Lys Ala Asp Leu Gln

275 280 285

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

290 295 300

Leu Arg Leu Leu Glu Asn Arg Met Ala Glu Lys Gln Glu Glu Glu Arg

305 310 315 320

Leu Arg Cys Arg Asn Met Leu Ser Gln Gly Ala Thr Gln Pro Pro Ala

325 330 335

Glu Pro Pro Thr Glu Pro Pro Ala Gln Ser Ser Thr Glu Pro Pro Ala

340 345 350

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

355 360 365

Glu Pro Ala Thr Glu Pro Pro Pro Ser Pro Gly His Ser Leu Gln His

370 375 380

<210> 46

<211> 1934

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 46

gggcacaagc aatcctccct tctcagcttc ctgagtggcc aggactacag aggactgtat 60

gctgtttctta aggactctct gcttcttgga caagctcaag ctaaggacta catctcccag 120

caggctgtgc tctgacagct cttggattta aataggattc tgggctctgc tcagagtcag 180

gctgctgctc agcaccacagg acggagagga gcagagaagc agcagaagca gccaagagct 240

ggagccagac caggaacctg agccagagct ggggttgaag ctggagcagc agcaaaagca 300

acagcagcta cagaagtgg aacgatgctg gtcaccttgg gactgctcac ctcttcttc 360

tcgttctgtg atatggtagc tccatccatc aggaagtctt ttgctggtgg agtgtgtaga 420

acaaatgtgc agcttcttgg caaggtagtg gtgatcactg gcgccaacac gggcattggc 480

aaggagacgg ccagagagct cgctagccga ggagcccag tctatattgc ctgcagagat 540

gtactgaagg gggagtctgc tgccagtga atccgagtgg atacaaagaa ctcccaggtg 600

ctggtgcgga aattggacct atccgacacc aaatctatcc gagcctttgc tgagggtttt 660

ctggcagagg aaaagcagct ccatattctg atcaacaatg cgggagtaat gatgtgtcca 720

tattccaaga cagctgatgg ctttgaaacc cacctgggag tcaaccacct gggccacttc 780

ctctcacct acctgctcct ggagcggcta aagggtgtctg cccctgcacg ggtggttaat 840

gtgtcctcgg tggtcacca cattggcaag attcccttcc acgacctcca gagcgagaag 900

cgctacagca ggggttttgc ctattgccac agcaagctgg ccaatgtgct ttttactcgt 960

gagctggcca agaggctcca aggcaccggg gtcaccacct acgcagtga cccaggcgtc 1020

gtccgctctg agctggtccg gcactcctcc ctgctctgcc tgctctggcg gctcttctcc 1080

ccctttgtca agacggcacg ggagggggcg cagaccagcc tgcaactgcgc cctggctgag 1140

ggcctggagc cctgagatgg caagtacttc agtgactgca agaggacctg ggtgtctcca 1200

agggcccgaa ataacaaaac agctgagcgc ctatggaatg tcagctgtga gcttctagga 1260

atccggtggg agtagctggt ggaagagctg cagctttatc aggcccaatc catgccataa 1320

tgaacaggga ccaaggagaa ggccaacct aaaggattgt cctcttggcc agctggtgct 1380

gcgaatcctg cctgctctga tcctcttgac ccttctggga atgtttgcac acctgacact 1440

cttgtgagac tggcttatgg catgagttgt ggacacctat agagtgttct tctctaagac 1500

ctggaaagtc agcaaccctc tgggggcagc aggactgggc agatcccagg ctgggcatgg 1560

gggtggcaga agagcccag aaattgggtc agttccctca tcagcaccag aggctcagct 1620

gaggcaagaa gagcaccatc actgcctatt tctaggggct atacactcca actcttggtt 1680

gatctctttc tttttaaaaa tatttgccac caccctggag tctagaccaa cacacaaaga 1740

tcctggctaa ccctggccta tttagattcc ttctctcac ctggaccttc ccatttcaat 1800

catgcagatg gtttcttttt gtaaagagtt ccgtttgcct ttcaattttt agagaaaata 1860

aagactgcat tcattctcaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1920
 aaaaaaaaaa aaaa 1934

<210> 47
 <211> 316
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 47

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

195 200 205
 Leu Phe Thr Arg Glu Leu Ala Lys Arg Leu Gln Gly Thr Gly Val Thr
 210 215 220
 Thr Tyr Ala Val His Pro Gly Val Val Arg Ser Glu Leu Val Arg His
 225 230 235 240
 Ser Ser Leu Leu Cys Leu Leu Trp Arg Leu Phe Ser Pro Phe Val Lys
 245 250 255
 Thr Ala Arg Glu Gly Ala Gln Thr Ser Leu His Cys Ala Leu Ala Glu
 260 265 270
 Gly Leu Glu Pro Leu Ser Gly Lys Tyr Phe Ser Asp Cys Lys Arg Thr
 275 280 285
 Trp Val Ser Pro Arg Ala Arg Asn Asn Lys Thr Ala Glu Arg Leu Trp

290 295 300
 Asn Val Ser Cys Glu Leu Leu Gly Ile Arg Trp Glu

305 310 315

<210> 48

<211> 4729

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 48

agtctaggcc tccgcctccg ttacctgga gcccaggta ccgccgctgc caccaggag 60

ccccgatact cgcctctgtc ccattcttgt gttcaaacct cccgcatctc ggcaacctcg 120

gcaccgcgcc ggagcctcc gcaggaacca ggcaccgct ctttggcggt cagacgccga 180

ggccccagct gggagtttgg tcctaagagg gaaggcaagg aggcgggacg ccgcatcggc 240

tctgctgaag agcctgcggg ttggaggtgg gctttgaagt gggcgtggag acggcggggg 300

aggtggaggt gcgagtataa atgatcaacc agaaattatc ttcaaaggaa taaaaccaga 360

agtatgtaaa taaaagccc aagataaaga aacagaaaag ctgacactac atgaagcaga 420

gggcaaaaaa gtttatcttc tggatgcaa tgtgaattgt ggtctacaaa tacattgtgg 480

agaaaataga ttgcacagaa atgaatatta tcaggatctg aagactgtga aaatgttttt 540

cagtattgtc atagtctcct ctggagaaaa taatctgtga aattatgtga atagagacca 600

tttttcaaaa caatggggga aagagcagga agtccaggta ctgatcaaga aagaaaggca 660

ggcaaacacc attattctta cttatctgat ttgaaacgc cacagtcttc tggccgatca 720
 tcgctggtca gtcttcacc tgcaagtgtt aggagaaaaa atcctaaaag acaaacttca 780
 gatggccaag tacatcacca agccctcgg aaaccaagcc ctaagggtct accaaacaga 840
 aaggaggtcc gagtgggatt tcgctcccag agcctcaata gagagccact tcggaaagat 900
 actgatcttg ttacaaaacg gattctgtct gcaagactgc taaaaatcaa tgagttgcag 960
 aatgaagtat ctgaactcca ggtcaagtta gctgagctgc taaaagaaaa taaatctttg 1020
 aaaaggcttc agtacagaca ggagaaagcc ctgaataagt ttgaagatgc cgaaaatgaa 1080

 atctcacaac ttatatttcg tcataacaat gagattacag cactcaaaga acgttaaga 1140
 aaatctcaag agaaagaacg ggcaactgag aaaagggtaa aagatacaga aagtgaacta 1200
 tttaggacaa aattttcctt acagaaactg aaagagatct ctgaagctag acacctacct 1260
 gaacgagatg atttggcaaa gaaactagt ttcagcagagt taaagttaga tgacaccgag 1320
 agaagaatta aggagctatc gaaaaacctt gaactgagta ctaacagttt ccaacgacag 1380
 ttgcttgctg aaaggaaaag ggcatatgag gctcatgatg aaaataaagt tcttcaaaag 1440
 gaggtacagc gactatatca caaatataag gaaaaggaga gagaactgga tataaaaaat 1500

 atatatctta atcgtctgcc aaagtcctct ccaataaag agaaagaact tgcattaaga 1560
 aaaaatgctg catgccagag tgattttgca gacctgtgta caaaaggagt acaaaccatg 1620
 gaagacttca agccagaaga atatccttta actccagaaa caattatgtg ttacgaaaac 1680
 aaatgggaag aaccaggaca tcttactttg gacttgcaat ctcaaaagca agacaggcat 1740
 ggagaagcag ggattctaaa cccaattatg gaaagagaag aaaaatttgt tacagatgaa 1800
 gaactccatg tcgtaaaaca ggaggttgaa aagctggagg atgaatggga aagagaagaa 1860
 cttgataaaa agcaaaaaga aaaggcatct ttactggaaa gagaagaaaa gccagagtgg 1920

 gaaactggaa ggtaccaact aggaatgtat ccaattcaga atatggataa attgcaagga 1980
 gaggaagaag aaagactgaa gagagaaatg ctacttgcta aactgaatga aattgacaga 2040
 gaactccaag attctcgaaa tctaaaatac cctgttttgc cattgttacc tgattttgaa 2100
 tcaaaactac actccccaga gagaagcccc aaaacataca ggttctctga atcctcagag 2160
 agattattta atgggcatca ttgcaagac atcagtttct caactccaaa aggagaaggt 2220
 cagaattcag gaaatgttag aagtcagcc tccctaagt agttcgcat tggtagctac 2280
 gtgccttcgt ttgcaaaaac atcagagagg tcaaatccat ttagtcaaaa aagtagtttt 2340

 ttggatttcc aaagaaacag tatggaaaaa cttagtaaag atgggtgtaga tttaattaca 2400
 agaaaagaga aaaaagctaa ttgatggaa cagttatttg gtgccagtgg tagcagcacc 2460
 atttctcca aaagcagtga cccaattct gtggcttcca gtaaggaga cattgacct 2520

ctaaattttc tccctgggaa taaaggcagc agagatcaag aacatgatga agatgaaggc 2580
 tttttcctca gtgaaggaag aagttttaat ccaaataggc accgattaaa acatgcagac 2640
 gataaaccag cagtaaaagc agctgattct gtagaagatg aaattgaaga agtagcactg 2700
 agatgactga ctagagtata ctttttttct aattgtaaat attgaaatat tttaatagac 2760

 tatttattat aaacatttag actttttaat gctaaaatgt ccttattaag gaatgatttt 2820
 taatagctaa atacaatgca gttaaaaaga agtagatcat acatacacca catagatagt 2880
 ttgccaagaa tgaaggaggc ttttttgaat gaaacaaaa ataaaaatat gtcttgaaaa 2940
 atgaaataga ttttaactct tcatccagtg ctatggcaag ttttaactgca ctggagggtg 3000
 tattcctttt ctacttttat tcctatttat gtattttatt ttaatcatat tctcactgtg 3060
 ctaaatacag tcttccact aattgttgaa tgaaaattaa gggtgaaagt ctgtgttggg 3120
 aagtgtagct ccggatgggt gagaaccagt gcttcttagg agcccttccc tttatggata 3180

 gggccagggg tccctatctt acgtggcagt cctaagctac tcttgagtga tagcagtcac 3240
 aacattggga tttccattc ctctgaaagt acccagct aaacactact catttccaa 3300
 tttcagtatt tactgaaatc acttacctac aattctgtta gaatattatg ttgagttcgg 3360
 aagacatttc tctgtttgca aggacagtta gttgctctct gtcatagccc gcagaagctt 3420
 ggctacagtg taattcctct cttgtttctc ctacactctt tgtatctcag tgactgggtg 3480
 taagatttca tgccaaatgc aaggaatagt ggaaatacat accaactgca aagaatagaa 3540
 aaactttatc ccaatatatt atagaaagat cttcagttca attatgtcca gagtaatata 3600

 atttgcaat gttaatgctt ttaagatttg aacttgctct caaaccaagg agacaacaat 3660
 agtgaatac tattggactt acaggattag ttttaaagca actttgaata gaagtgtttc 3720
 agacatagga ctctgcctt gttgactaga gtggatagtt ttctgtttaa atgcattggt 3780
 cttttggctg tttgtaattc acttcagctt atagagaagt tgatgacctt ggatcatgct 3840
 gggtatgatt ggtctttaaa aagcagtaat ataccaccag cccaaggaga aaacattgtt 3900
 aaaatgaaga gtggtggaat tagtgtgttg ggaagaataa aaaatttaga ttggcactta 3960
 ttctaagtgt agctgttttt ttcaagaatt tactagcatt tgctcgtagt atgatttctg 4020

 acgccagtca tatatactga tgaggggaag gagttactgt gttattctga gttcttataa 4080
 atgcatatta ttgaatttca ttgcatgact atttgtcaag acttacctgg ttaggtctcc 4140
 aattaaaaga tgiaccacct gtcacttctt aaattgtgtt cttttcattt attgggaaca 4200
 gaatctctca aaagtgttaa actatattaa aaagttttct taatagattt gtatgtctga 4260
 tatgtataac catttactat aatatgttgc aaatcattct aatatatgta aaacaatatt 4320
 atttgaatg cagttattgg taaaatatta tgtaatgtta attttgttcc tagctgctaa 4380

ttttctgcc aaaagtattc taattttcag gttgttttaa aggccttttaa aacttttttag 4440

ttaagttttt tattcacgtc atttaaatta gttttttgct ttttttctac ctgataatct 4500

ctttaacaag atgcaacaag acagaattat taaaattaaa cctaaagtta agttacagat 4560

ttaaaggcat tatgatatta agcattaaaa ttggagatta aaatgtacaa aacagggttt 4620

tccttatgaa caaaccttac agggtaaatt gttttttttt ctaaagtca ttaaatttat 4680

ttgtactcag aactgttact aataaaaatt aaaaatgcaa aaaaaaaaaa 4729

<210> 49

<211> 697

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 49

Met Gly Glu Arg Ala Gly Ser Pro Gly Thr Asp Gln Glu Arg Lys Ala

1 5 10 15

Gly Lys His His Tyr Ser Tyr Leu Ser Asp Phe Glu Thr Pro Gln Ser

20 25 30

Ser Gly Arg Ser Ser Leu Val Ser Ser Ser Pro Ala Ser Val Arg Arg

35 40 45

Lys Asn Pro Lys Arg Gln Thr Ser Asp Gly Gln Val His His Gln Ala

50 55 60

Pro Arg Lys Pro Ser Pro Lys Gly Leu Pro Asn Arg Lys Gly Val Arg

65 70 75 80

Val Gly Phe Arg Ser Gln Ser Leu Asn Arg Glu Pro Leu Arg Lys Asp

85 90 95

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

100 105 110

Asn Glu Leu Gln Asn Glu Val Ser Glu Leu Gln Val Lys Leu Ala Glu

115 120 125

Leu Leu Lys Glu Asn Lys Ser Leu Lys Arg Leu Gln Tyr Arg Gln Glu

130 135 140

Lys Ala Leu Asn Lys Phe Glu Asp Ala Glu Asn Glu Ile Ser Gln Leu

145 150 155 160

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

405 410 415
 Leu Asp Lys Lys Gln Lys Glu Lys Ala Ser Leu Leu Glu Arg Glu Glu
 420 425 430
 Lys Pro Glu Trp Glu Thr Gly Arg Tyr Gln Leu Gly Met Tyr Pro Ile
 435 440 445
 Gln Asn Met Asp Lys Leu Gln Gly Glu Glu Glu Glu Arg Leu Lys Arg

 450 455 460
 Glu Met Leu Leu Ala Lys Leu Asn Glu Ile Asp Arg Glu Leu Gln Asp
 465 470 475 480
 Ser Arg Asn Leu Lys Tyr Pro Val Leu Pro Leu Leu Pro Asp Phe Glu
 485 490 495
 Ser Lys Leu His Ser Pro Glu Arg Ser Pro Lys Thr Tyr Arg Phe Ser
 500 505 510
 Glu Ser Ser Glu Arg Leu Phe Asn Gly His His Leu Gln Asp Ile Ser

 515 520 525
 Phe Ser Thr Pro Lys Gly Glu Gly Gln Asn Ser Gly Asn Val Arg Ser
 530 535 540
 Pro Ala Ser Pro Asn Glu Phe Ala Phe Gly Ser Tyr Val Pro Ser Phe
 545 550 555 560
 Ala Lys Thr Ser Glu Arg Ser Asn Pro Phe Ser Gln Lys Ser Ser Phe
 565 570 575
 Leu Asp Phe Gln Arg Asn Ser Met Glu Lys Leu Ser Lys Asp Gly Val

 580 585 590
 Asp Leu Ile Thr Arg Lys Glu Lys Lys Ala Asn Leu Met Glu Gln Leu
 595 600 605
 Phe Gly Ala Ser Gly Ser Ser Thr Ile Ser Ser Lys Ser Ser Asp Pro
 610 615 620
 Asn Ser Val Ala Ser Ser Lys Gly Asp Ile Asp Pro Leu Asn Phe Leu
 625 630 635 640
 Pro Gly Asn Lys Gly Ser Arg Asp Gln Glu His Asp Glu Asp Glu Gly

 645 650 655

Phe Phe Leu Ser Glu Gly Arg Ser Phe Asn Pro Asn Arg His Arg Leu

660 665 670

Lys His Ala Asp Asp Lys Pro Ala Val Lys Ala Ala Asp Ser Val Glu

675 680 685

Asp Glu Ile Glu Glu Val Ala Leu Arg

690 695

<210> 50

<211> 3771

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> pR2.1 from ATG to L-opsin gene

<400> 50

ccagggtgag attatgaggc tgagctgaga atatcaagac tgtaccgagt agggggcctt 60
ggcaagtgtg gagagcccgg cagctggggc agagggcgga gtacggtgtg cgtttacgga 120
cctcttcaaa cgaggtagga aggtcagaag tcaaaaaggg aacaaatgat gtttaaccac 180
acaaaaatga aaatccaatg gttggatatc cattccaaat acacaaaggc aacggataag 240
tgatccgggc caggcacaga aggccatgca ccgtaggat tgcaactcaga gctcccaaat 300
gcataggaat agaaggggtg gtgcaggagg ctgaggggtg gggaaagggc atgggtgttt 360
catgaggaca gagcttcctt ttcatgcaat gaaaagagtt tggagacgga tgggtgtgac 420

tggactatac acttacacac ggtagcgaat gtacactttg tattatgtat attttaccac 480
gatcttttta aagtgtcaaa ggcaaatggc caaatggttc cttgtcctat agctgtagca 540
gccatcggtt gttagtgaac aagccctga gtcaagatga cagcagcccc cataactcct 600
aatcggtctt cccgcgtgga gtcatttagg agtagtcgca ttagagacaa gtccaacatc 660
taatcttcca ccttggccag ggccccagct ggcagcagag gtgggagact ccgggcagag 720
cagagggcgc tgacattggg gcccggcctg gcttgggtcc ctctggcctt tccccagggg 780
ccctctttcc ttggggcttt cttgggccgc cactgctccc gctcctctcc ccccatccca 840

ccccctcacc cctcgtttct tcatatcctt ctctagtgtt cctccactt tcatccacc 900
ttctgcaaga gtgtgggacc acaaatgagt ttccacctgg cctggggaca cacgtgcccc 960
cacaggtgct gagtgaactt ctaggacagt aatctgcttt aggctaaaat gggacttgat 1020
cttctgttag ccctaatcat caattagcag agccgggtgaa ggtgcagaac ctaccgcctt 1080
tccaggcctc ctccacctc tgccacctcc actctccttc ctgggatgtg ggggctggca 1140
cacgtgtggc ccagggcatt ggtgggattg cactgagctg ggtcattagc gtaatcctgg 1200

acaagggcag acagggcgag cggagggcca gctccggggc tcaggcaagg ctgggggctt	1260
ccccagaca cccactcct cctctgctgg acccccactt catagggcac ttcgtgttct	1320
caaagggctt ccaaatagca tggtaggcctt ggatgccag ggaagcctca gagttgctta	1380
tctccctcta gacagaagg gaaatctcgt caagaggag aggtcgccct gttcaaggcc	1440
accagccag ctcatggcgg taatgggaca aggttgcca gccatccac ctcagaagg	1500
gacccggtgg ggcaggtgat ctacagagg gtcacttct gggtctcaca ttcttgatc	1560
cggttccagg cctcgccct aaatagtct cctgggcttt caagagaacc acatgagaaa	1620
ggaggattcg ggctctgagc agtttcacca cccaccccc agtctgcaaa tctgacccg	1680
tgggtccacc tgcccaaag gcggacgcag gacagtagaa gggaacagag aacacataaa	1740
cacagagagg gccacagcgg ctcccacagt caccgccacc ttcttgccgg gtaggggtgg	1800
ggcgtctgag ttgtgtccc agcaaatccc tctgagccgc ccttgccggc tcgcctcagg	1860
agcaggggag caagaggtgg gaggaggagg tctaagtcac aggcccaatt aagagatcag	1920
gtagttagg gtttgggagc ttttaagggt aagaggcccg ggctgatccc acaggccagt	1980
ataaagcgc gtgacctca ggtgatgcgc cagggccggc tgccgtcggg gacagggctt	2040
tccatagcca tgctagagga tccgtactc gaggaactga aaaaccagaa agttaactgg	2100
taagtttagt cttttgtct tttatttcag gtcccggatc cggtaggtgt gcaaatcaaa	2160
gaactgctcc tcagtggatg ttgcctttac ttctaggcct gtacggaagt gttacttctg	2220
ctctaaaagc tcggaattg tacccgcggc cgcgggacag ggctttccat agccatggc	2280
cagcagtga gccatcaaag gctcgcaggc cgccatccgc aggacagcta ttaggacagc	2340
accagtcga gcatcttcac ctacaccaac agcaactcca ccagaggccc cttcgaaggc	2400
ccgaattacc acatcgctcc cagatgggtg taccacctca ccagtgtctg gatgatcttt	2460
gtggtcactg catccgtctt cacaatggg cttgtgctgg cgccaccat gaagttcaag	2520
aagtcgccc acccgctgaa ctggatcctg gtgaacctgg cggtcgctga cctagcagag	2580
accgtcatcg ccagcactat cagcattgtg aaccaggtct ctggctactt cgtgctgggc	2640
caccctatgt gtgtcctgga gggctacacc gtctccctgt gtgggatcac aggtctctgg	2700
tctctggcca tcatttcctg ggagagatgg atggtggtct gcaagccctt tggcaatgtg	2760
agatttgatg ccaagctggc catcgtgggc attgccttct cctggatctg gtctgctgtg	2820
tggacagccc cgccatctt tggttggagc aggtactggc cccacggcct gaagacttca	2880
tgcggcccag acgtgttcag cggcagctcg taccggggg tgcagtctta catgattgtc	2940

ctcatgggtca cctgctgcat catcccactc gctatcatca tgctctgcta cctccaagtg 3000
 tggctggcca tccgagcggg ggcaaagcag cagaaagagt ctgaatccac ccagaaggca 3060
 gagaaggaag tgacgcgcat ggtggtggtg atgatctttg cgtactgctg ctgctgggga 3120
 ccctacacct tcttcgcatg ctttgctgct gccaaccttg gttacgcctt ccaccctttg 3180
 atggctgccc tgccggccta ctttgccaaa agtgccacta tctacaaccc cgttatctat 3240
 gtctttatga accggcagtt tcgaaactgc atcttgacgc ttttcgggaa gaaggttgac 3300
 gatggctctg aactctccag cgcctccaaa acggagggtct caactgtgtc ctcgaccag 3360

gtagggccta actgagggtc gcctcctacc catcccgcac accgggggctt tggccacctc 3420
 tcctttcccc ctctttctcc atccctgtaa aataaatgta atttatcttt gccaaaacca 3480
 aaaaaaacgg aattcgtaat catgtcatag ctgtttcctg tgtgaaattg ttatccgctc 3540
 acaattccac acaacatacg aggcggccgc gcggatccag acatgataag atacattgat 3600
 gagtttgac aaaccacaac tagaatgcag tgaaaaaaat gctttatttg tgaaatttgt 3660
 gatgctattg ctttatttgt aaccattata agctgcaata aacaagttaa caacaacaat 3720
 tgcattcatt ttatgtttca gggtcagggg gaggtgtggg aggtttttta g 3771

<210> 51

<211> 36

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 51

gacttgatct tctgttagcc ctaatcatca attagc 36

<210> 52

<211> 1565

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 52

cctacagcag ccagggtgag attatgagc tgagctgaga atatcaagac tgtaccgagt 60
 agggggcctt ggcaagtgtg gagagcccgg cagctggggc agagggcgga gtacggtgtg 120
 cgtttacgga cctcttcaaa cgaggtagga aggtcagaag tcaaaaaggg aacaaatgat 180
 gttaaccac acaaaaatga aaatccaatg gttggatata cattccaaat acacaaaggc 240

aacggataag tgatccgggc caggcacaga aggccatgca cccgtaggat tgcactcaga 300
 gtccccaat gcataggaat agaagggtgg gtgcaggagg ctgaggggtg gggaaagggc 360
 atgggtgttt catgaggaca gagcttcctg ttcatgcaat gaaaagagtt tggagacgga 420

tggtggtgac tggactatac acttacacac ggtagcgatg gtacactttg tattatgtat	480
atattaccac gatcttttta aagtgtcaaa ggcaaatggc caaatggttc ctgtcctat	540
agctgtagca gccatcggtt gttagtaca aagccctga gtcaagatga cagcagcccc	600
cataactcct aatcggtctt cccgcgtgga gtcatttagg agtagtcgca ttagagacaa	660
gtccaacatc taatcttcca ccttgccag ggccccagct ggccagcagg gtgggagact	720
ccgggcagag cagagggcgc tgacattggg gcccgccctg gcttgggtcc ctctggcctt	780
tccccagggg cctcttttcc ttggggcttt ctggggcgc cactgctccc gctcctctcc	840
ccccatccca cccctcacc cctcgttct tcatatcctt ctctagtctt cctccactt	900
tcatccacce ttctgcaaga gtgtgggacc acaaatgagt ttccacctgg cctggggaca	960
cacgtgcccc cacagggtgt gagtgacttt ctaggacagt aatctgcttt aggctaaaat	1020
gggacttgat ctctgttag ccctaatacat caattagcag agccggtgaa ggtgcagaac	1080
ctaccgcctt tccaggcctc ctcccacctc tgccacctcc actctccttc ctgggatgtg	1140
ggggctggca cacgtgtggc ccagggcatt ggtgggattg cactgagctg ggtcattagc	1200
gtaatcctgg acaagggcag acagggcgag cggagggcca gctccggggc tcaggcaagg	1260
ctgggggctt cccccagaca cccactcct cctctgctgg accccactt catagggcac	1320
ttcgtgttct caaagggtt ccaaatagca tgggtggcctt ggatgccag ggaagcctca	1380
gagttgctta tctcctcta gacagaaggg gaatctcggc caagaggag aggtcgccct	1440
gttcaaggcc acccagccag ctcatggcgg taatgggaca aggctggcca gccatccac	1500
cctcagaagg gacccggtgg ggcaggatg ctgagaggag gctcacttct gggcttcaca	1560
ttctt	1565
<210> 53	
<211> 491	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 53	
ggttccaggc ctcgcccta aatagtctcc ctgggctttc aagagaacca catgagaaag	60
gaggattcgg gctctgagca gtttcaccac ccacccccca gtctgcaaat cctgaccgt	120
gggtccacct gcccacaaagg cggacgcagg acagtagaag ggaacagaga acacataaac	180
acagagaggg ccacagcggc tcccacagtc accgccacct tcctggcggg gatgggtggg	240
gcgtctgagt ttggttccca gcaaatccct ctgagccgcc cttgcgggtt cgcctcagga	300
gcaggggagc aagagggtgg aggaggaggt ctaagtccca ggccaatta agagatcagg	360

tagttagggg tttagggagct ttttaaggtga agaggcccg gctgatccca caggccagta 420

taaagcgccg tgaccctcag gtgatgcgcc agggccggct gccgtcgggg acagggcttt 480

ccatagccat g 491

<210> 54

<211> 491

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 54

agtagaaacg gggtttcacc atgttagtca ggcctggcgg gaactcctga cctcaggaga 60

tctaccgcc ttggcctccc aaagtgcctg gattacaggc gtgtgccact gtgccagcc 120

actttttttt agacagagtc ttggctctgt gccagggcta gatttcagtg gcgccatctc 180

agctcactgc aacctccgcc tcccagattc aagcgattct cctgcctcga cctcccagta 240

gctgggatta caggtttcca gcaaaccct ctgagccgcc cccgggggct cgcctcagga 300

gcaaggaagc aagggtggg agggaggagt ctaagtccca ggcccaatta agagatcaga 360

tggtgtagga tttagggagct ttttaaggtga agaggcccg gctgatccca ctggccggta 420

taaagcaccg tgaccctcag gtgacgcacc agggccggct gccgtcgggg acagggcttt 480

ccatagccat g 491

<210> 55

<211> 239

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 55

ggtttccagc aaatccctct gagccgcccc cgggggctcg cctcaggagc aaggaagcaa 60

ggggtgggag gaggaggtct aagtcccagg cccaattaag agatcagatg gtgtaggatt 120

tgggagcttt taaggtgaag agggccgggc tgatccact ggccggtata aagcaccgtg 180

accctcaggt gacgcaccag ggccggctgc cgtcggggac agggctttcc atagccatg 239

<210> 56

<211> 169

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthesized 5'UTR

<400> 56

gccagggccg gcugccgucg gggacagggc uuuccauagc caugcuagag gauccgguac 60
ucgaggaacu gaaaaaccag aaaguuaacu ggccuguacg gaaguguuac uucugcucua 120
aaagcugcgg aauguaccc gcggccgcgg gacagggcuu uccauagcc 169

<210> 57
<211> 77
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthesized 5'UTR
<400> 57

gcaccagggc cggcugccgu cggggacagg gcuuuccaua gcccaggccu cuagagagga 60
guaucagugc cgccacc 77

<210> 58
<211> 213
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 58

aacggctagc ctgaggagct gctgcgacag tccactacct ttttcgagag tgactccgt 60
tgtccaagg cticccagag cgaacctgtg cggctgcagg caccggcgcg tcgagtttcc 120
ggcgtccgga aggaccgagc ttttctcgcg gatccagtgt tccgtttcca gcccccaatc 180
tcagagccga gccgacagag agcaggggaac cgc 213

<210> 59
<211> 97
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> pR2.1 intron sequence
<400> 59

glaagtttag tctttttgtc ttttatttca ggtcccggat ccggtggtgg tgcaaatcaa 60

agaactgtc ctcagtggat gttgccttta cttctag 97

<210> 60
<211> 133
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> MNTC intron sequence

<400> 60
glaagtatca aggttacaag acaggtttta ggagaccaat agaaactggg cttgtcgaga 60
cagagaagac tcttgcgttt ctgataggca cctattggtc ttactgacat ccactttgcc 120
tttctctcca cag 133
<210> 61
<211> 1095
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 61
atggcccagc agtggagcct ccaaaggctc gcaggccgcc atccgcagga cagctatgag 60

gacagcacc agtccagcat cttcacctac accaacagca actccaccag aggcccttc 120
gaaggccga attaccacat cgctcccaga tgggtgtacc acctcaccag tgtctggatg 180
atctttgtgg tcaactgcatc cgtcttcaca aatgggcttg tgctggcggc caccatgaag 240
ttcaagaagc tgcgccacc gctgaactgg atccttgtga acctggcggg cgctgaccta 300
gcagagaccg tcatgccag cactatcagc attgtgaacc aggtctctgg ctacttcgtg 360
ctgggccacc ctatgttgt cctggagggc tacaccgtct ccctgtgtgg gatcacaggt 420
ctctggtctc tggccatcat ttctggggag aggtggctgg tgggtgcaa gccctttggc 480

aatgtgagat ttgatgcaa gctggccatc gtgggcattg ctttctctg gatctggtct 540
gctgtgtgga cagccccgcc catcttttgt tggagcaggt actggcccca cggcctgaag 600
acttcatcgc gccagacgt gttcagcggc agctcgtacc ccgggggtgca gtcttacatg 660
attgtcctca tggtcacctg ctgcatcatc cactcgtc taatcatgct ctgtacctc 720
caagtgtggc tggccatccg agcgggtggca aagcagcaga aagagtctga atcccccag 780
aaggcagaga aggaagtgac gcgcatggtg gtggtgatga tctttgcgta ctgcgtctgc 840
tggggaccct acaccttctt cgcgtgcttt gctgctgcca accctgggta cgccttcac 900

cctttgatgg ctgccctgcc ggcctacttt gccaaaagt ccaactatcta caaccctgtt 960
atctatgtct ttaagaaccg gcagtttcga aactgcatct tgcagctttt cgggaagaag 1020
gttgacgatg gctctgaact ctccagcgcc tccaaaacgg aggtctcctc tgtgtcctcg 1080
glatcgctg catga 1095
<210> 62
<211> 1095
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 62

atggcccagc agtggagcct ccaaaggctc gcaggccgcc atccgcagga cagctatgag	60
gacagcacc agtccagcat cttcacctac accaacagca actccaccag aggccccctt	120
gaaggcccga attaccacat cgctcccaga tgggtgtacc acctcaccag tgtctggatg	180
atctttgtgg tcattgcac cgtcttcaca aatgggcttg tgctggcggc caccatgaag	240
ttcaagaagc tgcgccacc gctgaactgg atcctggtga acctggcggt cgctgacctg	300
gcagagaccg tcacgccag cactatcagc gttgtgaacc aggtctatgg ctacttcgtg	360
ctgggccacc ctatgtgtgt cctggagggc tacaccgtct ccctgtgtgg gatcacaggt	420
ctctggtctc tggccatcat ttcttgggag agatggatgg tggctgcaa gccctttggc	480
aatgtgagat ttgatgcaa gctggccatc gtgggcattg cttctcctg gatctgggct	540
gctgtgtgga cagccccgcc catctttggt tggagcaggt actggcccca cggcctgaag	600
acttcatcgc gccagacgt gttcagcggc agctcgtacc ccggggtgca gtcttacatg	660
attgtcctca tggtcacctg ctgcacacc ccactcagca tcacgtgtct ctgctacctc	720
caagtgtggc tggccatccg agcgggtggca aagcagcaga aagagtctga atccaccag	780
aaggcagaga aggaagtgc gcgcatggtg gtggtgatgg tcctggcatt ctgcttctgc	840
tggggaccat acgccttctt cgcagtcttt gctgctgcca acctggcta ccccttcac	900
cctttgatgg ctgccctgcc ggcttcttt gccaaaagtg ccactatcta caaccctgt	960
atctatgtct ttatgaaccg gcagtttcga aactgcatct tgcagctttt cgggaagaag	1020
gttgacgatg gctctgaact ctccagcgcc tccaaaacgg aggtctcacc tgtgtcctcg	1080
gtatcgctg caiga	1095

<210> 63

<211> 1092

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 63

atggcccagc agtggagcct ccaaaggctc gcaggccgcc atccgcagga cagctatgag	60
gacagcacc agtccagcat cttcacctac accaacagca actccaccag aggccccctt	120
gaaggcccga attaccacat cgctcccaga tgggtgtacc acctcaccag tgtctggatg	180
atctttgtgg tcattgcac cgtcttcaca aatgggcttg tgctggcggc caccatgaag	240
ttcaagaagc tgcgccacc gctgaactgg atcctggtga acctggcggt cgctgacctg	300
gcagagaccg tcacgccag cactatcagc gttgtgaacc aggtctatgg ctacttcgtg	360

ctgggccacc ctatgtgtgt cctggagggc tacaccgtct ccctgtgtgg gatcacaggt 420
ctctgtcttc tggccatcat ttctggggag agatggctgg tggctgcaa gccctttggc 480
aatgtgagat ttgatgcaa gctggccatc gtgggcattg ccttctctg gatctgggct 540
gctgtgtgga cagccccgcc catctttggt tggagcaggt actggcccta cggcctgaag 600

acttcatgcg gccagacgt gttcagcggc agctcgtacc ccggggtgca gtcttacatg 660
attgtcctca tggcacctg ctgcatcacc ccactcagca tcacgtgct ctgctacctc 720
caagtgtggc tggccatccg agcgggtggca aagcagcaga aagagtctga atccaccag 780
aaggcagaga aggaagtgc gcgcatggtg gtggtgatgg tcctggcatt ctgcttctgc 840
tggggacat acgccttctt cgcatgcttt gctgctgcca accctggcta ccccttcac 900
cctttgatgg ctgccctgcc gtcctacttt gccaaaagt ccactatcta caaccctgtt 960
atctatgtct ttatgaaccg gcagtttcga aactgcatct tgcagctttt cgggaagaag 1020

gttgacgatg gcctgaact ctccagcgcc tccaaaacgg aggtctcatc tgtgtcctcg 1080
gtatcgctg ca 1092

<210> 64
<211> 1092
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 64

atggcccagc agtggagcct gcagcggctg gccggccggc acccccagga cagctacgag 60
gacagcacc agagcagcat ctacacctac accaacagca acagcaccg gggcccttc 120
gagggcccca actaccat cgcccccg tgggtgtacc acctgaccag cgtgtggatg 180
atcttcgtgg tgatgccag cgtgttcacc aacggcctgg tgcaggccgc caccatgaag 240

ttcaagaagc tgcggcacc cctgaactgg atcctggtga acctggcgt ggccgacctg 300
gccgagaccg tgatgccag caccatcagc gtggtgaacc aggtgtacgg ctacttcgtg 360
ctgggccacc ccatgtgctg gctggagggc tacaccgtga gcctgtgcgg catcacggc 420
ctgtggagcc tggccatcat cagctgggag cgggtggctgg tgggtgcaa gcccttcggc 480
aacgtgcgtg tcgacgcaa gctggccatc gtgggcatcg ccttcagctg gatctgggcc 540
gccgtgtgga ccgcccccc catcttcggc tggagccggt actggcccta cggcctgaag 600
accagctcgc gcccgcagct gttcagcggc agcagctacc ccggcgtgca gagctacatg 660

atcgtgctga tggtagctg ctgcatcacc ccctgagca tcacgtgct gtgctacctg 720
caggtgtggc tggccatccg ggccgtggcc aagcagcaga aggagagcga gagcaccag 780

aaggccgaga aggaggtgac ccggatggtg gtggtgatgg tgctggcctt ctgcttctgc 840
 tggggccctt acgccttctt cgcttgcttc gccgccgcca accccggcta ccccttcac 900
 cccctgatgg ccgccctgcc cagctacttc gccaaagagcg ccaccatcta caaccccggtg 960
 atctacgtgt tcatgaaccg gcagttccgg aactgcatcc tgcagctgtt cggcaagaag 1020
 gtggacgacg gcagcgagct gagcagcgcc agcaagaccg aggtgagcag cgtgagcagc 1080

gtgagcccg cc 1092

<210> 65

<211> 1092

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 65

atggcccgagc agtggagcct gcagcggctg gccggccggc acccccagga cagctacgag 60
 gacagcacc agagcagcat cttcacctac accaacagca acagcaccg gggcccttc 120
 gaggggccca actaccacat cgcccccggt tgggtgtacc acctgaccag cgtgtggatg 180
 atcttcgtgg tgatcgccag cgtgttcacc aacggcctgg tgctggccgc cacaatgaag 240
 ttcaagaagc tgcggcacc cctgaactgg atcctggtga acctggccgt ggccgacctg 300

gccgagaccg tgatcgccag cacaatcagc gtggtgaacc aggtgtacgg ctacttcgtg 360
 ctggggccacc ccatgtgctg gctggagggc tacaccgtga gcctgtgcgg catcacggc 420
 ctgtggagcc tggccatcat cagctgggag cgggtggctgg tgggtgtcaa gcccttcggc 480
 aacgtgcggt tcgacgcaa gctggctatc gtgggaatcg ccttcagctg gatctgggcc 540
 gccgtgtgga cggcccccc tatcttcggc tggagccggt actggcccta cggcctgaag 600
 accagctgcg gccccgacgt gttcagcggc agcagctacc ccggcgtgca gagctacatg 660
 atcgtgctga tggtagacctg ctgcatcacc ccctgagca tcatcgtgct gtgctacctg 720

caggtgtggc tggccatccg ggccgtggcc aagcagcaga aggagagcga gagcaccag 780
 aaggccgaga aggaggtgac ccggatggtg gtggtgatgg tgctggcctt ctgcttctgc 840
 tggggccctt acgccttctt cgcttgcttc gccgccgcca accccggcta ccccttcac 900
 cccctgatgg ccgccctgcc cagctacttc gccaaagagcg ccaccatcta caaccccggtg 960
 atctacgtgt tcatgaaccg gcagttccgg aactgcatcc tgcagctgtt cggcaagaag 1020
 gtggacgacg gcagcgagct gagcagcgcc agcaagaccg aggtgtcaag cgtgagcagc 1080
 gtgagcccg cc 1092

<210> 66

<211> 1047

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 66

atgagaaaaa tgtcggagga agagttttat ctgttcaaaa atatctcttc agtggggccg	60
tgggatgggc ctcagtacca cattgccctt gtctgggcct tctacctca ggcagctttc	120
atgggcactg tcttccttat aggggttcca ctcaatgcca tggctgtggt ggccacactg	180
cgctacaaaa agttgcggca gcccctcaac tacattctgg tcaacgtgtc cttcggaggc	240
ttctctctct gcatcttctc tgtcttccct gtcttcgtcg ccagctgtaa cggatacttc	300
gtcttcgggc gccatgtttg tgctttggag ggcttcttgg gcactgtagc aggtcttggt	360
acaggatggt cactggcctt cctggccttt gagcgtaca ttgtcatctg taagcccttc	420
ggcaacttcc gcttcagctc caagcatgca ctgacggtgg tcctggctac ctggaccatt	480
ggtattggcg tctccatccc acccttcttt ggctggagcc ggttcatccc tgagggcctg	540
cagtgttctt gtggccctga ctgggtacacc gtgggcacca aataccgcag cgagtcttat	600
acgtggttcc tcttcatctt ctgcttcatt gtgcctctct ccttcatctg cttctcctac	660
actcagctgc tgagggccct gaaagctgtt gcagctcagc agcaggagtc agctacgacc	720
cagaaggctg aacgggaggt gagccgcatg gtggttgtga tggtaggata cttctgtgtc	780
tgctacgtgc cctacgcggc cttcgccatg tacatggtca acaaccgtaa ccatgggctg	840
gacttacggc ttgtcaccat tcttcatctc ttctccaaga gtgcttgcac ctacaatccc	900
atcatctact gcttcatgaa taagcagttc caagcttgca tcatgaagat ggtgtgtggg	960
aaggccatga cagatgaatc cgacacatgc agtcccaga aaacagaagt ttctactgtc	1020
tcgtctaccc aagttggccc caactga	1047

<210> 67

<211> 1064

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 67

accagtcga gcatcttcac ctataccaac agcaacagta ccagaggtcc ctttgaaggc	60
cccaattatc acattgctcc cagggtgggtg taccacctca ccagcgctg gatgatcttt	120
gtggtcattg catcagctct cactaatggg ctgtgtctgg cagccaccat acggttcaag	180
aagctgcgcc atcctctgaa ttggattctg gtgaacttgg caattgctga cctaataagag	240
accatcattg ctggcactat cagtgttgtg aaccaaactc atggctactt cgtactaggc	300

caccctctgt gcgtcgtgga aggctacatt gtcgccctgt gtggcatcac aggcctctgg 360
 tccctggcgg ttatttctctg ggagagggtgg ctggtggtct gcaagccctt tggcaatatg 420
 agatttgatg ctaagctggc cactgtggga atcatctttt cttgggtctg ggctgctgtg 480

tggacagccc caccaatctt tggttggagc aggtactggc cttatggcct gaagacatcc 540
 tgttggtccag acgtgttcag cggcacttcg taccctgggg ttacgtctta tatgatggtt 600
 ctcatggtea cgtgctgcat ctteccactt agcatcatcg tgctctgcta cctccaagtg 660
 tggctggcca tccgagcagt agcaaagcaa caaaaagaat ctgagtctac ccagaaggct 720
 gagaaggagg tgacacgcat ggtgcttgtg atgatcttcg catactgcat ctgctggggc 780
 ccctacgctg tctttgcatg ctttctact gccaccctg gctatgcatt ccaccactt 840
 gtggcctccc taccatctta ctttgcgaaa agtgccacta tctacaaccc cattatctat 900

gtctttatga accgacagtt tcaaaactgc atcttacagc tctttggaaa gaaggttgat 960
 gatagctctg aacttgccag taccitccaaa acagaaacct catctgaagc cgaattccag 1020
 cacactggcg gccgtactag tgatccgagt cgtagcctgg accc 1064

<210> 68
 <211> 1041
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 68

atgtcaggag aggatgactt ttacctgttt cagaatatct cttcgggtggg gccctgggat 60
 gggcctcagt accaccttgc tcctgtctgg gccttcgcc tccaggcagc cttcatggga 120
 tttgtcttct ttgtggggac cccactcaat gccatagtgc tgggtggccac actgcattac 180

aaaaagttag gacagccctt caactatatt ctggtcaatg tatccctcgg gggcttcttc 240
 ttctgcatct tcctgtcttt cacagtcttc atgccagct gtcacggata cttctctttt 300
 ggtagccatg tttgtgctct ggaggccttc ttgggtctctg tagcaggtct agtgacagga 360
 tggtcattgg ctttcttggc ttttgaacgc tacgttgtca tctgtaaacc cttcggcagc 420
 atccgcttca actccaagca tgactgatg gtggtcctgg ctacttggat tattggtatc 480
 ggggtgtcca tcccaccctt ttttggttgg agcaggttca tccctgaggg cctgcagtgc 540
 tcctgtggcc cagactggta cactgtgggc accaagtatc gaagcgagta ctacacctgg 600

ttctcttca tcttctgttt catcattcct ctttccctca tctgttctc ctactcccag 660
 ttgtgagga ctctcagagc tgtggcagct cagcagcaag agtctgtac gacacaaaag 720
 gctgaacggg aggtgagtca tatggtggtg gtgatggtgg gatccttctg tctctgtac 780

gtgccctatg ctgccctggc catgtacatg gtcaacaatc ggaaccacgg gctggactta 840
 cggcttgtca ccatccccgc cttcttttcc aagagctcct gtgtctacaa ccccatcatc 900
 tactgtctca tgaataagca gttccgggct tgcattcttg agatgggtgtg caggaagccc 960
 atggcagacg aatctgacgt gtctggctct cagaaaacag aagtttctac tgtctcttct 1020

agcaaagttg gccctcactg a 1041

<210> 69

<211> 930

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct channel rhodopsin

<400> 69

atggactatg gcggcgcttt gtctgccgtc ggacgcgaac tttgttctgt tactaatcct 60
 gtggtggtga acgggtccgt cctggtcctt gaggatcaat gttactgtgc cggatggatt 120
 gaatctcgcg gcacgaacgg cgctcagacc gcgtcaaatg tctgcagtg gcttcagca 180
 ggattcagca ttttgcgtct gatgttctat gcctacaaa cctggaaatc tacatgcggc 240

tgggaggaga tctatgtgtg cgccattgaa atggttaagg tgattctcga gttctttttt 300
 gagtttaaga atccctctat gctctacctt gccacaggac accgggtgca gtggtcgcgc 360
 tatgcagagt ggctgctcac ttgtcctgtc atccttatcc acctgagcaa cctcacgggc 420
 ctgagcaacg actacagcag gagaacctat ggactccttg tctcagacat cgggactatc 480
 gtgtgggggg ctaccagcgc catggcaacc ggctatgtta aagtcattct cttttgtctt 540
 ggattgtgct atggcgcgaa cacatttttt cagccgccca aagcatatat cgagggttat 600
 catactgtgc caaagggtcg gtgccgccag gtcgtgaccg gcatggcatg gctgtttttc 660

gtgagctggg gtatgttccc aattctcttc attttggggc ccgaaggttt tggcgtcctg 720
 agcgtctatg gctccaccgt aggtcacacg attattgac tgatgagtaa aaattgttgg 780
 gggttgttgg gacactacct gcgcgtcctg atccacgagc acatattgat tcacggagat 840
 atccgcaaaa ccaccaact gaacatcggc ggaacggaga tcgaggtcga gactctcgtc 900
 gaagacgaag ccgaggccgg agccgtgcca 930

<210> 70

<211> 924

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct halorodopsin

<400> 70

atgaggggta cgccccctgct cctcgtcgtc tctctgttct ctctgcttca ggacacagag	60
acctgcctc ccgtgaccga gagtgccgtg gcccttcaag ccgaggttac ccaaaggag	120
ttgttcgagt tcgtgctgaa cgaccttttg ctgcaagca gtctctatat caacatcgca	180
cttgaggac tgagtatact gctgttcgtt tttatgacct gaggactcga tgatccacgg	240
gcaaaactta ttgctgtgtc aaccatcctt gtgcctgtcg tcagcattgc ctctacact	300
ggattggcga gcggcctgac aatttccgtt ctgaaatgc cagcgggcca ttttgagaa	360
ggcagctcag tgatgctggg aggagaagag gtagatggtg tagtcacat gtggggacgg	420
tatctcacct gggcactttc cagcccatg attctcctcg ctctgggtct cctggccgga	480
agcaatgcta caaagctctt cacagctatc actttcgata tcgctatgtg cgtgactggc	540
cttgccgagg cctgactac ctctccac ctcatgagat ggttctggta cgctatcagt	600
tgtgcatgct ttctgggtgt ctgtatatac ctgctggtgg agtgggcaca ggacgcaaa	660
gccgcgggaa ccgtgacat gttcaatacc ctgaagctgt tgacagtagt gatgtggctg	720
gggtatccaa ttgtgtgggc tcttgagtc gagggtatcg cgggtgtgcc cgttggggtg	780
acgagctggg gatattcttt cctggatac gtggcaaagt acattttcgc attcttgctc	840
ctgaactatc tgacgtcaaa cgaatctgtc gtgtccggca gcattttgga tgttccatct	900
gcttctggga ccccggtga tgat	924

<210> 71

<211> 717

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct enhanced green fluorescent protein

<400> 71

atggtgagca agggcgagga gctgttcacc ggggtggtgc ccatcctggt cgagctggac	60
ggcgacgtaa acggccacaa gttcagcgtg tccggcgagg gcgagggcga tgccacctac	120
ggcaagctga cctgaagtt catctgcacc accggcaagc tgcccgtgcc ctggcccacc	180
ctcgtgacca cctgacctc cggcgtgcag tgcctcagcc gctaccccga ccacatgaag	240
cagcagact tcttcaagtc cgccatgcc gaaggctacg tccaggagcg caccatcttc	300
ttcaaggacg acggcaacta caagaccgc gccgaggtga agttcgagg cgacaccctg	360
gtgaaccgca tcgagctgaa gggcatcgac ttcaaggagg acggcaacat cctggggcac	420
aagctggagt acaactaca cagccacaac gtctatatca tggccgaca gcagaagaac	480

ggcatcaagg tgaacttcaa gatccgccac aacatcgagg acggcagcgt gcagctcgcc 540
gacctacc agcagaacac ccccatcggc gacggcccg tgctgtgcc cgacaaccac 600
tacctgagca ccagtcgc cctgagcaaa gacccaacg agaagcgcga tcacatggtc 660

ctgctggagt tcgtgaccgc cgccgggatc actctcggca tggacgagct gtacaag 717

<210> 72

<211> 7

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Translation initiation sequence

<400> 72

accatgg

7

<210> 73

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Translation initiation sequence

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> n is A or G

<400> 73

gccgccncca tgg

13

<210> 74

<211> 221

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct pR2.1 poly A

<400> 74

agacatgata agataattg atgagtttgg acaaaccaca actagaatgc agtgaaaaaa 60

atgctttatt tgtgaaattt gtgatgctat tgctttattt gtaaccatta taagctgcaa 120

taaacaagtt aacaacaaca attgcattca ttttatgttt caggttcagg gggagatgtg 180

ggaggttttt taaagcaagt aaaacctcta caaatgtggt a 221

<210> 75

<211> 85

<212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 75
 tgaggctctgc ctctaccca tcccgccac cggggctttg gccacctctc ctttcccct 60

 ctttctccat ccctgtaaaa taaat 85
 <210> 76
 <211> 103
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 76
 cccgggtggc atccctgtga cccctccca gtgcctctcc tggccttgga agttgccact 60
 ccagtgccca ccagccttgt cctaataaaa ttaagttgca tca 103
 <210> 77
 <211> 225
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic construct poly A region
 <400> 77
 tgtgccttct agttgccagc catctgttgt ttgccctcc cccgtgcctt ccttgaccct 60
 ggaagtgcc actcccactg tcctttccta ataaaatgag gaaattgcat cgcattgtct 120

 gagtagtgt cattctattc tgggggtgg ggtggggcag gacagcaagg gggaggattg 180
 ggaagacaat agcaggcatg ctggggatgc ggtgggctct atggc 225
 <210> 78
 <211> 502
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic construct poly A region
 <400> 78
 gtgcaggctg cctatcagaa ggtggtggct ggtgtggcca atgccctggc tcacaaatac 60
 cactgagatc tttttccctc tgccaaaaat tatggggaca tcatgaagcc ccttgagcat 120
 ctgacttctg gctaataaag gaaatttatt ttcattgcaa tagtgtgttg gaattttttg 180

 tgtctctcac tcggaaggac atatgggagg gcaaatcatt taaaacatca gaatgagtat 240

ttggtttaga gtttggcaac atatgccata tgctggctgc catgaacaaa ggtggctata 300
aagaggtcat cagtataga aacagcccc tgctgtccat tccttattcc atagaaaagc 360
cttgacttga ggtagattt tttttatatt ttgttttggt ttattttttt cttaacatc 420
cctaaaaattt tccttacatg ttttactagc cagatttttc ctctctcct gactactccc 480
agtcatagct gtcctcttc tc 502

<210> 79

<211> 496

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 79

ggatccggtt ccaggcctcg gccctaata gtctccctgg gctttcaaga gaaccacatg 60
agaaaggagg attcgggctc tgagcagttt caccacccac cccccagtct gcaaattcctg 120
accctgggtt ccacctgccc caaaggcgga cgcaggacag tagaaggga cagagaacac 180
ataaacacag agagggccac agcggctccc acagtcaccg ccaccttcct ggcggggatg 240
ggtggggcgt ctgagtttgg ttcccagcaa atccctctga gccgcccttg cgggctcgcc 300
tcaggagcag gggagcaaga ggtgggagga ggaggtctaa gtcccaggcc caattaagag 360
atcaggtagt gtagggttgg ggagctttta aggtgaagag gcccgggctg atccacagg 420

ccagtataaa gcgccgtgac cctcaggtga tgccagggcc ggctgccgtc ggggacaggg 480
ctttccatag ccatgg 496

<210> 80

<211> 149

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 80

ccagcaaatt cctctgagcc gccccgggg gctcgctca ggagcaagga agcaagggt 60
gggaggagga ggtctaagtc ccaggcccaa ttaagagatc agatggtgta ggatttggga 120
gcttttaagg tgaagaggcc cgggctgat 149

<210> 81

<211> 434

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 81

ggatccggtt ccaggcctcg gccctaaata gtctccctgg gctttcaaga gaaccacatg 60
 agaaaggagg attcgggctc tgagcagttt caccacccac cccccagtct gcaaatacctg 120
 acccgtgggt ccacctgccc caaaggcgga cgcaggacag tagaaggga cagagaacac 180
 ataaacacag agagggccac agcggtctcc acagtcaccg ccaccttcct ggcggggatg 240
 ggtggggcgt ctgagtttgg ttcccagcaa atccctctga gccgcccttg cgggctcgcc 300
 tcaggagcag gggagcaaga ggtgggagga ggaggtctaa gtcccaggcc caattaagag 360
 atcaggtagt gtagggtttg ggagctttta aggtgaagag gcccgggctg atccacagg 420

ccagtataaa gcgc 434

<210> 82

<211> 263

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 82

ggatccggtt ccaggcctcg gccctaaata gtctccctgg gctttcaaga gaaccacatg 60
 agaaaggagg attcgggctc tgagcagttt caccacccac cccccagtct gcaaatacctg 120
 acccgtgggt ccacctgccc caaaggcgga cgcaggacag tagaaggga cagagaacac 180
 ataaacacag agagggccac agcggtctcc acagtcaccg ccaccttcct ggcggggatg 240
 ggtggggcgt ctgagtttgg ttc 263

<210> 83

<211> 171

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 83

ccagcaaatc cctctgagcc gcccttgagg gctcgctca ggagcagggg agcaagaggt 60
 gggaggagga ggtctaagtc ccaggcccaa ttaagagatc aggtagtgtt gggtttggga 120
 gcttttaagg tgaagaggcc cgggctgata ccacaggcca gtataaagcg c 171

<210> 84

<211> 102

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthesized 5'UTR

<400> 84

cccactggcc ggtataaagc accgtgaccc tcaggtgacg caccagggcc ggctgccgtc 60

ggggacaggg ctttccatag ccagggccca gagaggagac ag 102

<210> 85

<211> 85

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthesized 5'UTR

<400> 85

cccactggcc ggtataaagc accgtgaccc tcaggtgacg caccagggcc ggctgccgtc 60

ggggacaggg ctttccatag ccag 85

<210> 86

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthesized 5'UTR

<400> 86

gcccagagag gagacag 17

<210> 87

<211> 185

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthesized 5'UTR construct

<400> 87

cgtgaccctc aggtgatgcg ccagggccgg ctgccgtcgg ggacagggct ttccatagcc 60

atgctagagg atccgttact cgaggaactg aaaaaccaga aagttaactg gcctgtacgg 120

aagtgttact tctgctctaa aagctgcgga attgtaccg cggccgcggg acagggttt 180

ccata 185

<210> 88

<211> 110

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthesized 5'UTR construct

<400> 88

cgtagaccctc aggtgatgcg ccagggccgg ctgccgtcgg ggacagggtt ttccatagcc 60

atgctagagg atccggtact cgaggaactg aaaaaccaga aagttaactg 110

<210> 89

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthesized 5'UTR construct

<400> 89

gcctgtacgg aagtgttact tctgctctaa aagctgcgga attgtaccg cgccgcggg 60

acagggttt ccata 75

<210> 90

<211> 235

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct poly A region

<400> 90

ggccgcgggg atccagacat gataagatac attgatgagt ttggacaaac cacaactaga 60

atgcagtga aaaaatgctt tatttgtgaa atttgtgatg ctattgcttt atttgtaacc 120

attataagct gcaataaaca agttaacaac aacaattgca ttcattttat gtttcaggtt 180

cagggggaga tgtgggaggt tttttaagc aagtaaaacc tctacaaatg tggta 235

<210> 91

<211> 152

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct poly A region

<400> 91

ggccgcgggg atccagacat gataagatac attgatgagt ttggacaaac cacaactaga 60

atgcagtga aaaaatgctt tatttgtgaa atttgtgatg ctattgcttt atttgtaacc 120

attataagct gcaataaaca agttaacaac aa 152

<210> 92

<211> 1714

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 92

cctacagcag ccaggtgag attatgagc tgagctgaga atatcaagac tgtaccgagt	60
agggggcctt ggcaagtgtg gagagcccgg cagctggggc agagggcgga gtacggtgtg	120
cgtttacgga cctcttcaaa cgaggtagga aggtcagaag tcaaaaaggg aacaaatgat	180
gtttaaccac acaaaaaatga aaatccaatg gttggatata cattccaaat acacaaaggc	240
aacggataag tgatccgggc caggcacaga aggccatgca cccgtaggat tgcactcaga	300
gctcccaaat gcataggaat agaagggtgg gtgcaggagg ctgaggggtg gggaaagggc	360
atgggtgttt catgaggaca gagcttccgt ttcattgcaat gaaaagagtt tggagacgga	420
tgggtggtgac tggactatac acttacacac ggtagcgatg gtacactttg tattatgtat	480
attttaccac gatcttttta aagtgtcaaa ggcaaatggc caaatggttc ctgttcctat	540
agctgtagca gccatcggct gttagtaca aagcccctga gtcaagatga cagcagcccc	600
cataactcct aatcggctct cccgcgtgga gtcatttagg agtagtcga ttagagacaa	660
gtccaacatc taatcttcca ccctggccag ggccccagct ggcagcgagg gtgggagact	720
ccgggcagag cagagggcgc tgacattggg gcccggcctg gcttgggtcc ctctggcctt	780
tccccagggg cctcttttcc ttggggcttt ctggggccgc cactgctccc gctcctctcc	840
ccccatccca cccctcacc ccctcgttct tcatactctt ctctagtgtc ccctecactt	900
tcattccacc ttctgcaaga gtgtgggacc acaaatgagt tttcacctgg cctggggaca	960
cacgtgcccc cacaggtgct gactgacttt ctaggacagt aatctgcttt aggcataaat	1020
gggacttgat ctctgttag ccctaactat caattagcag agccggtgaa ggtgcagaac	1080
ctaccgcctt tcaggcctc ctccacctc tgccacctc actctcttc ctgggatgtg	1140
ggggctggca cacgtgtggc ccagggcatt ggtgggattg cactgagctg ggtcattagc	1200
glaatcctgg acaagggcag acagggcgag cggagggcc a gctccggggc tcaggcaagg	1260
ctgggggctt cccccagaca cccactcct cctctgtctg accccactt catagggcac	1320
ttcgtgttct caaagggtt ccaaatagca tggtaggcctt ggatgcccag ggaagcctca	1380
gagttgttta tctccctcta gacagaaggg gaatctcggc caagaggag aggtcgccct	1440
gttcaaggcc acccagccag ctcatggcgg taatgggaca aggtggcca gccatccac	1500
cctcagaagg gacccggtgg ggcaggtgat ctcagaggag gctcacttct gggcttcaca	1560
ttcttccage aaatccctct gagccgccc cggggctcg cctcaggagc aaggaagcaa	1620
ggggtgggag gaggaggtct aagtcccagg cccaattaag agatcagatg gtgtaggatt	1680
tgggagcttt taaggtgaag agggccgggc tgat	1714

<210> 93
 <211> 234
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Optimized promoter sequence
 <400> 93
 ccagcaaadc cctctgagcc gcccccgggg gctcgccctca ggagcaagga agcaaggggt 60
 gggaggaggga ggtctaagtc ccaggcccaa ttaagagatc agatggtgta ggatttggga 120
 gcttttaagg tgaagaggcc cgggctgata cactggccg gtataaagca ccgtgaccct 180
 caggtgacgc accagggccg gctgccgtcg gggacagggc tttccatagc ccag 234
 <210> 94
 <211> 235
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Optimized intron sequence
 <400> 94
 cccactggcc ggtataaagc accgtgaccc tcaggtgacg caccagggcc ggctgccgtc 60
 ggggacaggc ctttccatag ccaggtaag tatcaagggt acaagacagg ttaaggaga 120
 ccaatagaaa ctggccttgt cgagacagag aagactcttg cgtttctgat aggcacctat 180
 tggctcttact gacatccact ttgcctttct ctccacaggc ccagagagga gacag 235
 <210> 95
 <211> 1958
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Cassette comprising optimized enhance, optimized promoter,
 optimized 5'UTR, optimized intron, optimized kozak and optimized
 polyA region
 <400> 95
 cctacagcag ccagggtgag attatgaggc tgagctgaga atatcaagac tgtaccgagt 60
 agggggcctt ggcaagtgtg gagagcccgg cagctggggc agagggcgga gtacggtgtg 120
 cgtttacgga cctcttcaaa cgaggtagga aggtcagaag tcaaaaaggg aacaaatgat 180
 gttaaccac acaaaaatga aaatccaatg gttggatata cattccaat acacaaaggc 240

aacggataag tgatccgggc caggcacaga aggccatgca cccgtaggat tgcactcaga 300
 gctcccaaat gcataggaat agaaggggtgg gtgcaggagg ctgaggggtg gggaaagggc 360
 atgggtgttt catgaggaca gagcttccgt ttcattgcaat gaaaagagtt tggagacgga 420
 tgggtgtgac tggactatac acttacacac ggtagcgatg gtacactttg tattaatgtat 480
 attttaccac gatcttttta aagtgtcaaa ggcaaatggc caaatggttc cttgtcctat 540
 agctgtagca gccatcggtt gttagtaca aagccctga gtcaagatga cagcagcccc 600
 cataactcct aatcggctct cccgcgtgga gtcatttagg agtagtcgca ttagagacaa 660

 gtccaacatc taatcttcca ccttgccag ggccccagct ggtagcgagg gtgggagact 720
 ccgggcagag cagagggcgc tgacattggg gcccgccctg gcttgggtcc ctctggcctt 780
 tccccagggg cctcttttcc ttggggcttt cttgggccc cactgctccc gctcctctcc 840
 ccccatccca cccctcacc cctcgttct tcatatcctt ctctagtct cctccactt 900
 tcatccacc ttctgcaaga gtgtgggacc acaaatgagt tttcacctgg cctggggaca 960
 cacgtgcccc cacaggtgct gactgacttt ctaggacagt aatctgcttt aggtctaaat 1020
 gggacttgat cttctgttag ccctaatacat caattagcag agccggtgaa ggtgcagaac 1080

 ctaccgcctt tccaggcctc ctcccacctc tgccacctcc actctccttc ctgggatgtg 1140
 ggggctggca cacgtgtggc ccagggcatt ggtgggattg cactgagctg ggtcattagc 1200
 gtaatcctgg acaagggcag acagggcgag cggagggcca gctccggggc tcaggcaagg 1260
 ctgggggctt cccccagaca cccactcct cctctgctgg accccactt catagggcac 1320
 ttcgtgttct caaagggctt ccaaatagca tgggtggcctt ggatgccag ggaagcctca 1380
 gaggttgctta tctccctcta gacagaaggg gaatctcggg caagaggag aggtcgccct 1440
 gttcaaggcc acccagccag ctcatggcgg taatgggaca aggtggcca gccatccac 1500

 cctcagaagg gacccggtgg ggcaggtgat ctgagaggag gctcacttct gggcttcaca 1560
 ttcttcagc aaatccctct gagccgcccc cgggggctcg cctcaggagc aaggaagcaa 1620
 ggggtgggag gaggaggtct aagtccagg cccaattaag agatcagatg gtgtaggatt 1680
 tgggagcttt taaggtgaag aggccgggc tgatccact ggccggtata aagcacctg 1740
 accctcaggt gacgcaccag ggccggctgc cgtcggggac agggctttcc atagcccagg 1800
 taagtatcaa ggttacaaga caggtttaag gagaccaata gaaactgggc ttgtcgagac 1860
 agagaagact ctgcgtttc tgataggcac ctattggtct tactgacatc cactttgcct 1920

 ttctctccac agggccagag aggagacagg ccgccacc 1958

<210> 96

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide insertion in the AAV GH loop

<400> 96

Leu Gly Glu Thr Thr Arg Pro

1 5

<210> 97

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide insertion in the AAV GH loop

<400> 97

Asn Glu Thr Ile Thr Arg Pro

1 5

<210> 98

<211> 7

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide insertion in the AAV GH loop

<400> 98

Lys Ala Gly Gln Ala Asn Asn

1 5

<210> 99

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide insertion in the AAV GH loop

<400> 99

Lys Asp Pro Lys Thr Thr Asn

1 5

<210> 100

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide insertion in the AAV GH loop

<400> 100

Lys Asp Thr Asp Thr Thr Arg

1 5

<210> 101

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide insertion in the AAV GH loop

<400> 101

Arg Ala Gly Gly Ser Val Gly

1 5

<210> 102

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide insertion in the AAV GH loop

<400> 102

Ala Val Asp Thr Thr Lys Phe

1 5

<210> 103

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide insertion in the AAV GH loop

<400> 103

Ser Thr Gly Lys Val Pro Asn

1 5