



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2010년06월14일
(11) 등록번호 10-0963367
(24) 등록일자 2010년06월04일

(51) Int. Cl.
C12N 15/12 (2006.01) C07K 19/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7003578(분할)
(22) 출원일자(국제출원일자) 1999년10월13일
심사청구일자 2008년03월14일
(85) 번역문제출일자 2008년02월14일
(65) 공개번호 10-2008-0024234
(43) 공개일자 2008년03월17일
(62) 원출원 특허 10-2007-7018185
원출원일자(국제출원일자) 1999년10월13일
심사청구일자 2007년08월08일
(86) 국제출원번호 PCT/US1999/023687
(87) 국제공개번호 WO 2000/31258
국제공개일자 2000년06월02일
(30) 우선권주장
09/416,760 1999년10월12일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
Trends in Pharmacological Sciences 18:430-437
(1997.110)
Genomics 47:310-313 (1998.01.15.)
W0199839441 A1
전체 청구항 수 : 총 9 항

(73) 특허권자
아레나 파마슈티칼스, 인크.
미국 92121 캘리포니아주 산 디에고 낸시 릿지 드
라이브 6166
(72) 발명자
첸, 루오핑
미국 92130 캘리포니아주 산 디에고 팀버 브랜치
웨이5296
레오나드, 제임스 엔.
미국 92124 캘리포니아주 산 디에고 비아카 드라
이브10667
(74) 대리인
김영, 주성민

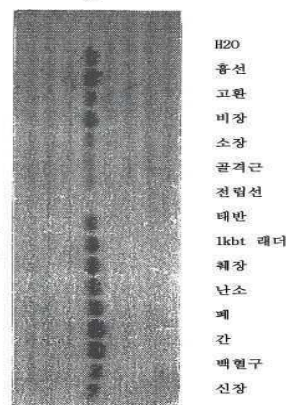
심사관 : 김정희

(54) 사람의 오르판 G 단백질 커플링 수용체

(57) 요약

본원에 개시된 발명은 막통과 수용체, 더욱 자세히는, 사람의 내생 오르판 G 단백질 커플링 수용체에 관한 것이다.

대표도 - 도4



(30) 우선권주장

09/417,044	1999년10월12일	미국(US)
60/109,213	1998년11월20일	미국(US)
60/120,416	1999년02월16일	미국(US)
60/121,852	1999년02월26일	미국(US)
60/123,946	1999년03월12일	미국(US)
60/123,949	1999년03월12일	미국(US)
60/136,436	1999년05월28일	미국(US)
60/136,437	1999년05월28일	미국(US)
60/136,439	1999년05월28일	미국(US)
60/136,567	1999년05월28일	미국(US)
60/137,127	1999년05월28일	미국(US)
60/137,131	1999년05월28일	미국(US)
60/141,448	1999년06월29일	미국(US)
60/156,555	1999년09월29일	미국(US)
60/156,633	1999년09월29일	미국(US)
60/156,634	1999년09월29일	미국(US)
60/156,653	1999년09월29일	미국(US)
60/157,280	1999년10월01일	미국(US)
60/157,281	1999년10월01일	미국(US)
60/157,282	1999년10월01일	미국(US)
60/157,293	1999년10월01일	미국(US)
60/157,294	1999년10월01일	미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

서열 번호 8을 갖는 수용체의 리간드 비의존적 활성 버전을 포함하는 단리된 막.

청구항 12

제11항에 있어서, 리간드 비의존적 활성 버전이, 서열 번호 8의 TM6 도메인 내의 보존된 프롤린 잔기로부터 N-말단 쪽 16번째 아미노산 잔기에 위치한 돌연변이를 갖는 비내생 리간드 비의존적 활성 버전인 단리된 막.

청구항 13

제11항에 있어서, 수용체의 리간드 비의존적 활성 버전이 서열 번호 8을 갖는 내생 리간드 비의존적 활성 버전인 단리된 막.

청구항 14

제11항에 있어서, 숙주 세포로부터 단리된 것인 단리된 막

청구항 15

제14항에 있어서, 숙주 세포가 진핵세포인 단리된 막.

청구항 16

제14항에 있어서, 숙주 세포가 포유동물 세포인 단리된 막.

청구항 17

제16항에 있어서, 포유동물 세포가 비인간 세포인 단리된 막.

청구항 18

제14항에 있어서, 숙주 세포가 효모 세포인 단리된 막.

청구항 19

제11항 내지 제18항 중 어느 한 항에 기재된 단리된 막을 포함하는 조성물.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

- [0006] 본원에 개시된 발명은 막통과 수용체, 더욱 자세히는 사람의 내생 오르판(orphan) G 단백질 커플링 수용체 ("GPCRs")에 관한 것이다.
- [0007] 비록 사람에게는 다수의 수용체 종류가 존재하지만, 단연 가장 풍부하고 치료에 관련된 것은 G 단백질 커플링 수용체 (GPCR 또는 GPCRs) 종류로 대표된다. 사람 게놈 내에는 대략 100,000개의 유전자가 있는 것으로 추산되고, 이들 중에서도 약 2% 또는 2,000개의 유전자가 GPCRs를 암호화하는 것으로 추산된다. GPCRs를 포함하는 수용체에서, 내생 리간드가 확인된 수용체는 "공지된" 수용체라 지칭되는 반면, 내생 리간드가 확인되지 않은 수용체는 "오르판(orphan)" 수용체라 지칭된다. GPCRs는 제약 제품의 발달에 있어서 중요한 영역이다. 100 개의 공지된 GPCRs 중 약 20 개로부터 모든 처방 의약품의 60%가 개발되었다. 이러한 우수성은 단지 의미론적인 것이 아니라, GPCRs의 경우에 특별한 것이다. 따라서, 오르판 GPCRs는 제약 산업에는 19 세기 후반의 캘리포니아 주의 금광과 같은 것으로-성장, 팽창, 향상 및 발달의 기회이다.
- [0008] GPCRs는 공통된 구조적 특징을 공유한다. 이들 수용체 모두는 7 개의 알파 나선을 형성하는 22 내지 24 개의 소수성 아미노산으로 된 7 개의 서열을 가지며, 알파 나선 각각은 막에 걸쳐있다 (걸쳐있는 각 나선은 숫자로 확인되며, 즉, 막통과-1 (TM-1), 막통과-2 (TM-2) 등이다). 막통과 나선들은 세포막의 외부 또는 "세포외" 쪽에서 막통과-2와 막통과-3 사이, 막통과-4 와 막통과-5 사이, 및 막통과-6 과 막통과-7 사이가 아미노산 가닥에 의해 연결되어 있다 (이들은 각각 "세포외" 구역 1, 2 및 3 (EC-1, EC-2 및 EC-3). 막통과 나선들은 또한 세포막의 내부 또는 "세포내" 쪽에서 막통과-1 과 막통과-2 사이, 막통과-3 과 막통과-4 사이 및 막통과-5와 막통과-6 사이가 아미노산 가닥에 의해 연결되어 있다 (이들은 각각 "세포내" 구역 1, 2 및 3 (IC-1, IC-2 및 IC-3)으로 지칭된다). 수용체의 "카르복시" ("C") 말단은 세포 내부의 세포내 공간에 존재하고, 수용체의 "아미노" ("N") 말단은 세포외의 세포외 공간에 존재한다.
- [0009] 일반적으로, 내생 리간드가 수용체와 결합할 때 (흔히 수용체의 "활성화"로 지칭됨), 세포내 구역의 구조가 변화하여 세포내 구역과 세포내 "G-단백질" 사이의 커플링이 가능하게 한다. GPCRs는 G 단백질에 비해 상대적으로 "혼잡한" 것으로 보고되어 있는데, 즉, GPCR은 하나 이상의 G 단백질과 상호작용할 수 있다는 것이다. 케나킨(Kenakin, T.)의 문헌 [43 Life Sciences 1095 (1988)] 참조. 비록 다른 G 단백질이 존재하더라도, 지금까지는 Gq, Gs, Gi 및 Go가 확인된 G 단백질들이다. G 단백질과 커플링하는 내생 리간드에 의해 활성화된 GPCR은 신호 캐스캐이드 ("신호전달"로 지칭됨) 과정을 시작한다. 정상적인 환경하에서는, 신호전달은 최종적으로는 세포 활성화 또는 세포 억제라는 결과를 가져온다. 수용체의 카르복시 말단 뿐 아니라 IC-3 고리도 G 단백질과 상호작용하는 것으로 생각된다.
- [0010] 생리적 환경하에서는, GPCRs는 세포막에서 두 가지 다른 구조 즉, "비활성화" 상태 및 "활성화" 상태사이의 평형 상태로 존재한다. 비활성화 상태의 수용체는 세포내의 신호전달 경로에 연계되어 생물학적 반응을 나타낼

수 없다. 활성화 상태로 수용체의 구조가 변화하면 전달 경로에 연계되어 (G-단백질을 통해) 생물학적 반응을 나타내는 것이 가능하게 된다. 수용체는 내생 리간드 또는 약물과 같은 화합물에 의해 활성화 상태로 안정화될 수 있다.

[0011] <발명의 요약>

[0012] 본원에 개시된 것은 사람의 내생 오르판 G 단백질 커플링 수용체이다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

[0013] 과활성화된 수용체 또는 저활성화된 수용체에 기인하는 질병에서는, 치료용 약물에 기대하는 것은 각각 수용체의 활성화 상태를 감소 또는 수용체의 활성을 증가시키는 작용을 하는 화합물이고, 내생 리간드에 길항제인 약물을 필요로 하는 것은 아니다. 이는 활성화 수용체 상태의 활성을 감소 또는 증가시키는 화합물은 내생 리간드와 동일한 위치에 결합하는 것을 필요로 하는 것은 아니기 때문이다. 따라서, 본 발명의 방법에 따라 교시되는 바와 같이, 치료 화합물을 찾기 위한 어떠한 검색도 리간드 비의존적 활성화 상태에 대해 화합물을 스크리닝하는 것에서 시작하여야만 한다.

발명의 구성 및 작용

[0014] 수용체에 관하여 전개하는 과학 문헌은 수용체에 대해 다양한 효과를 갖는 리간드를 지칭하는 다수의 용어를 채택하였다. 명확성 및 일관성을 위해, 하기 정의가 본원을 통해 사용될 것이다. 이 정의들이 본 용어에 대한 다른 정의와 상충될 때, 하기 정의가 이를 통제할 것이다.

[0015] 본원에 사용된 아미노산 약어는 표 1에 설명되어 있다.

표 1

[0016]

알라닌	ALA	A
아르기닌	ARG	R
아스파라긴	ASN	N
아스파르트산	ASP	D
시스테인	CYS	C
글루탐산	GLU	E
글루타민	GLN	Q
글리신	GLY	G
히스티딘	HIS	H
이소루신	ILE	I
루신	LEU	L
리신	LYS	K
메티오닌	MET	M
페닐알라닌	PHE	F
프롤린	PRO	P
세린	SER	S
트레오닌	THR	T
트립토판	TRP	W
티로신	TYR	Y
발린	VAL	V

[0017] "조성물"은 1 이상의 성분을 갖는 물질을 의미한다.

[0018] "내생"은 포유류가 자연적으로 생산하는 물질을 의미할 것이다. 예를 들자면, "수용체" 라는 용어에 관하여 (하지만 이에 한정되지는 않음) "내생"은 포유류 (예를 들자면, 사람, 하지만 이에 한정되지는 않음) 또는 바이러스에 의해 자연적으로 생산되는 것을 의미할 것이다. 반대로, 이러한 관계에서 "비내생"이라는 용어는 포유류 (예를 들자면, 사람, 하지만 이에 한정되지는 않음) 또는 바이러스에 의해 자연적으로 생산되지 않는 것을 의미할 것이다.

[0019] "숙주 세포"는 이에 삽입된 플라스미드 및(또는) 벡터를 가질 수 있는 세포를 의미할 것이다. 원핵 숙주 세포의 경우에, 플라스미드는 전형적으로 숙주 세포가 복제되는 동안 스스로 복제된다 (일반적으로, 플라스미드는

그 후 진핵 숙주 세포에 도입하기 위해 단리된다); 진핵 숙주 세포의 경우에, 플라스미드는 진핵 숙주 세포가 복제될 때 플라스미드가 복제되도록 숙주 세포의 세포 DNA로 통합된다. 바람직하게는, 본원에 개시된 본 발명의 목적을 달성하기 위해서는, 숙주 세포는 진핵 세포, 보다 바람직하게는 포유류이고, 가장 바람직하게는 293, 293T 및 COS-7 세포로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0020] "리간드"는 내생 자연 발생 수용체에 특이적인 내생 자연 발생 분자를 의미할 것이다.

[0021] "비오르판 수용체"는 내생 자연 발생 리간드에 특이적인 내생 자연 발생 분자를 의미하는데, 여기서 리간드가 수용체에 결합하게 되면 세포내 신호 전달 경로를 활성화시킬 것이다.

[0022] "오르판 수용체"는 그 수용체에 특이적인 내생 리간드가 확인되지 않았거나 공지되지 않은 내생 수용체를 의미할 것이다.

[0023] "플라스미드"는 벡터 및 cDNA의 조합물을 의미할 것이다. 일반적으로, 플라스미드는 cDNA를 단백질로 복제 및 (또는) 발현시킬 목적으로 숙주 세포내로 도입된다.

[0024] cDNA에 관해서 "벡터"는 1 이상의 cDNA를 혼입할 수 있고 숙주 세포내로 혼입될 수 있는 환형 DNA를 의미할 것이다.

[0025] 하기 설명 부분의 차례는 표상적인 능력을 위해 설정된 것이고 아래의 특허 청구 범위 및 기재 내용을 한정하는 것을 의도하는 것이 아니고 또한 그렇게 해석되지 않아야 한다.

[0026] A. 사람 GPCRs의 확인

[0027] 사람 게놈 프로젝트(Human Genome project)를 수행한 결과 사람 게놈 내에 위치한 핵산 서열에 관한 과다한 정보를 확인하게 되었다. 이는 어떤 특정 게놈 서열이 사람 단백질을 번역하는 오픈-리딩 프레임 정보를 포함하거나 또는 포함할 수 있는지의 여부에 대한 이해 또는 인지 없이 유전 서열 정보를 얻을 수 있게 하는 작업이다. 사람 게놈 내의 핵산 서열을 확인하기 위한 몇 가지 방법이 당업계에서 통상의 기술을 가진 자의 범위 내에 해당된다. 한정하지 않고 예를 들면, 본원에 개시된 다양한 GPCRs는 진뱅크™(GenBank™) 데이터베이스를 검토함으로써 발견되는 반면, 다른 GPCRs는 미리 서열분석된 GPCR의 핵산 서열을 이용하여 EST 데이터베이스를 블라스트™(BLAST™) 검색함으로써 발견된다. 하기의 표 2는 개시된 내생 오르판 GPCRs를 GPCR의 각각의 상동성 GPCR과 함께 나열한다.

표 2

[0028]

개시된 사람 오르판 GPCRs	확인된 평가 번호	오픈 리딩 프레임 (염기쌍)	지정된 GPCR에 대한 상동성 퍼센트	상동성 GPCR에 대한 참조 (평가 번호)
hARE-3	AL033379	1,260 bp	52.3% LPA-R	U92642
hARE-4	AC006087	1,119 bp	36% P2Y5	AF000546
hARE-5	AC006255	1,104 bp	32% 오리지아스 라티페스 (Oryzias latipes)	D43633
hGPR27	AA775870	1,128 bp		
hARE-1	AI090920	999 bp	43% KIAA0001	D13626
hARE-2	AA359504	1,122 bp	53% GPR27	
hPPR1	H67224	1,053 bp	39% EBI1	L31581
hG2a	AA754702	1,113 bp	31% GPR4	L36148
hRUP3	AL035423	1,005 bp	30% 드로소필라 멜라노가스터 (Drosophila melanogaster)	2133653

hRUP4	AI307658	1,296 bp	32% pNPGPR 28% 제브라피시 (Zebra fish) Y _a 29% 제브라 피시 Y _b	NP_004876 AAC41276 및 AAB94616
hRUP5	AC005849	1,413 bp	25% DEZ 23% FMLPR	Q99788 P21462
hRUP6	AC005871	1,245 bp	48% GPR66	NP_006047
hRUP7	AC007922	1,173 bp	43% H3R	AF140538
hCHN3	EST36581	1,113 bp	53% GPR27	
hCHN4	AA804531	1,077 bp	32% 트롬빈	4503637
hCHN6	EST2134670	1,503 bp	36% edg-1	NP_001391
hCHN8	EST764455	1,029 bp	47% KIAA0001	D13626
hCHN9	EST1541536	1,077 bp	41% LTB4R	NM_000752
hCHN10	EST1365839	1,055 bp	35% P2Y	NM_002563

[0029] 수용체 상동성은 사람 신체 내에서 개시된 수용체의 역할에 대한 이해를 할 수 있게 한다는 의미에서 유용하다. 부가적으로, 이러한 상동성은 개시된 오르판 GPCRs에 대해 자연 활성화제일 수 있는 가능한 내생 리간드에 관한 식견을 제공할 수 있다.

[0030] B. 수용체 스크리닝

[0031] 수용체의 종래 연구는 항상 수용체에 영향을 줄 수 있는 길항제 및 다른 분자를 찾는 발견을 행하기 전에 내생 리간드가 먼저 확인되어야 한다는 (역사에 기초한) 우선적 가정으로부터 수행되었기 때문에, 내생 리간드 확인 (이는, 주로, 수용체의 내생 리간드를 요하는 수용체-결합 검정을 행하는 수단을 제공할 목적임)에 관한 기술은 지난 몇 년간 더욱 쉽게 이용할 수 있다. 길항제를 먼저 알 수 있는 경우일지라도, 연구는 이미 내생 리간드를 찾는 것으로 확장되었다. 이러한 사고 방식은 구조적으로 활성화된 수용체가 발견된 후에도 수용체 검색을 고집하였다. 여태까지 인지하지 못했던 것은 수용체의 효현제(아고니스트), 부분 효현제 및 역 (inverse) 효현제를 발견하기 위해 가장 유용한 것은 수용체의 활성화 상태라는 것이다. 과활성화된 수용체 또는 저활성화된 수용체에 기인하는 질병에서는, 치료용 약물에 기대하는 것은 각각 수용체의 활성화 상태를 감소 또는 수용체의 활성을 증가시키는 작용을 하는 화합물이고, 내생 리간드에 길항제인 약물을 필요로 하는 것은 아니다. 이는 활성화 수용체 상태의 활성을 감소 또는 증가시키는 화합물은 내생 리간드와 동일한 위치에 결합하는 것을 필요로 하는 것은 아니기 때문이다. 따라서, 본 발명의 방법에 따라 교시되는 바와 같이, 치료 화합물을 찾기 위한 어떠한 검색도 리간드 비의존적 활성화 상태에 대해 화합물을 스크리닝하는 것에서 시작하여야만 한다.

[0032] 당업계에서 공지된 바와 같이, GPCRs는 수용체의 내생 리간드가 그에 결합하지 않고 있을 지라도 내생 상태에서 "활성"일 수 있다. 상기 자연적-활성 수용체는 특히, 역 효현제의 직접 확인(즉, 수용체의 내생 리간드를 요하지 않는 것)을 위해 스크리닝할 수 있다. 별법으로, 수용체는 예를 들어, 수용체의 내생 리간드 없이도 활성인 수용체의 비내생형이 되도록 수용체의 돌연변이를 통해 "활성화"될 수 있다.

[0033] 본원에 개시된 사람 오르판 GPCRs의 내생 또는 비내생의 구조적으로 활성화된 형에 대한 후보 화합물 스크리닝은 수용체의 내생 리간드의 사용을 필요로 함이 없이, 이 세포 표면 수용체에 작용하는 후보 화합물을 직접 확인할 수 있게 해준다. 인체 내의 본원에 개시된 사람 GPCRs의 내생형이 발현 및(또는) 과발현된 영역을 측정함에 따라, 수용체의 발현 및(또는) 과발현과 연관된 관련 질병/장애 상태를 측정하는 것이 가능하다. 이러한 접근법은 본원에 개시되어 있다.

[0034] 돌연변이의 발생에 있어서, 그것은 본원에 개시된 사람 오르판 GPCRs의 구조적 활성화가 전형적으로 TM6/IC3 경계면 근처에 있는 GPCR의 TM6 내에 위치하는 것으로 추정되는 프롤린 잔기 (상기 프롤린 잔기는 잘 보존되는 것으로 보임)로부터의 거리에 근거한다는 것을 입증해 줄 수 있다. 상기 잔기로부터 아미노산 잔기 16번째에 위치한 아미노산 잔기 (아마, 수용체의 IC3 구역에 위치하는 것일 것임)를 가장 바람직하게는 리신 잔기로 돌연변이시키므로써 그러한 활성화가 얻어질 것이다. 다른 아미노산 잔기들도 상기 목적을 달성하기 위한 이 위치에 서의 돌연변이에 유용할 것이다.

[0035] C. 질병/장애 확인 및(또는) 선택

[0036] 바람직하게는, 사람 오르판 GPCR의 DNA 서열은 (a) 조직 mRNA에 대한 도트 블롯(dot-blot) 분석용, 및(또는) (b) 조직 샘플에서의 수용체 발현의 RT-PCR 확인용 프로브를 만들기 위해 사용될 수 있다. 조직 공급원, 또는 병든 조직에서의 수용체의 존재 또는 정상 조직에 비해 병든 조직에서 증가된 농도의 수용체의 존재는 바람직하게는 그 질병과 관련된 질병 (이를 포함하나, 이에 한정되지 않음)과 치료 지침과의 상관관계를 확인하는데 사용될 수 있다. 수용체는 이 방법에 의해 기관의 구역들에 잘 국제화될 수 있다. 수용체가 국제화된 특정 조직에 대한 공지된 기능에 근거하여, 수용체의 추정되는 기능적 역할을 추론할 수 있을 것이다.

[0037] D. 후보 화합물의 스크리닝

[0038] 1. 포괄(generic) GPCR 스크리닝 검정 기술

[0039] G 단백질 수용체가 구조적으로 활성화되었을 때 (즉, 수용체에 결합하는 내생 리간드 없이 활성화되었을 때), 수용체는 G 단백질 (예를 들면, Gq, Gs, Gi, Go)에 결합하고 GTP가 G 단백질에 결합하는 것을 자극한다. 이어서, G 단백질은 GTP 분해효소(GTPase)로 작용하고 GTP를 서서히 GDP로 가수분해하고, 이에 의해 수용체는 정상 조건하에서 불활성화 된다. 그러나, 구조적으로 활성화된 수용체는 지속적으로 GDP를 GTP로 변화시킨다. GTP의 가수분해 불가능한 유사체인 [³⁵S]GTP γ S는 구조적으로 활성화된 수용체를 발현하는 막과의 증가된 결합을 모니터링하기 위해 이용될 수 있다. [³⁵S]GTP γ S는 리간드의 부재 및 존재하에 막과의 G 단백질의 커플링을 모니터링하기 위해 사용될 수 있다는 것이 보고되어 있다. 당업계에 공지되어 이용가능한 다른 예들 중에서도, 이러한 모니터링의 한 예로는 트레이너(Traynor) 및 나홀스키(Nahorski)에 의해 1995년에 보고된 것이 있다. 상기 검정 시스템의 바람직한 이용은 후보 화합물의 초기 스크리닝을 위한 것인데, 이는 상기 시스템이 수용체의 세포내 도메인과 상호작용하는 특정 G 단백질에 상관없이 모든 G 단백질 커플링 수용체에 일반적으로 적용될 수 있기 때문이다.

[0040] 2. 특정 GPCR 스크리닝 검정 기술

[0041] 일단 후보 화합물이 "포괄(generic)" G 단백질 커플링 수용체 검정 (즉, 효현제, 부분 효현제, 또는 역 효현제인 화합물을 선택하는 검정)을 이용하여 확인되면, 상기 화합물이 수용체 부위에서 상호작용하는지를 확인하는 추가적인 스크리닝이 바람직하다. 예를 들면, "포괄" 검정에 의해 확인된 화합물은 수용체에 결합하지 않고, 대신에 세포내 도메인에서 G 단백질을 단지 "탈커플링(uncoupling)"할 수 있다.

[0042] a. Gs 및 Gi

[0043] Gs는 효소 아데닐릴 시클라제(adenylyl cyclase)를 자극한다. 반대로, Gi (및 Go)는 상기 효소를 억제한다. 아데닐릴 시클라제는 ATP를 cAMP로 전환하는 것을 촉매한다. 따라서, Gs 단백질과 커플링하는 구조적으로 활성화된 GPCRs는 cAMP의 세포 수준의 증가와 연관되어 있다. 반면에, Gi (또는 Go) 단백질과 커플링한 구조적으로 활성화된 GPCRs는 cAMP의 세포 수준의 감소와 연관되어 있다. 일반적으로, 니콜스 (Nichols, J.G.) 등의 문헌 ["시냅스 전달의 간접적 메카니즘", 제 8장, 뉴런에서 뇌까지(제 3판), Sinauer Associates, Inc. (1992)] 참조. 따라서, cAMP를 탐지하는 검정은 후보 화합물이 예를 들면, 수용체에 대해 역 효현제 (즉, 이러한 화합물은 cAMP의 수준을 감소시킬 것임) 인지를 결정하기 위해 활용될 수 있다. cAMP를 측정하기 위해 당업계에 공지된 다양한 접근법을 활용할 수 있다. 가장 바람직한 접근법은 ELISA에 기초한 포맷에서 항-cAMP 항체를 이용하는 것이다. 활용될 수 있는 다른 유형의 검정은 전체 세포 이차 메신저 리포터 시스템 검정이다. 유전자의 프로모터가 특정 유전자가 코딩하는 단백질이 발현되게 한다. cAMP는 cAMP 반응성 요소라 불리는 프로모터 특정 부위에 결합하고 유전자가 발현되게 하는 cAMP-반응성 DNA 결합 단백질 또는 전사 인자 (CREB)의 결합을 촉진함으로써 유전자가 발현되게 한다. 리포터 유전자 예를 들면, β-갈락토시다제 또는 루시페라제 앞에 다수의 cAMP 반응 요소를 포함하는 프로모터를 갖는 보고 시스템을 제작할 수 있다. 따라서, 구조적으로 활성화된 Gs에 연결된 수용체는 유전자를 리포터 단백질의 유전자 및 발현을 활성화시키는 cAMP의 축적을 일으킨다. β-갈락토시다제 또는 루시페라제와 같은 보고 단백질은 표준 생화학 검정 (첸 (Chen) 등, 1995)을 이용하여 검출될 수 있다.

[0044] b. Go 및 Gq.

[0045] Gq 및 Go는 효소 포스포리파아제 C의 활성화와 연관되어, 또한 인지질 PIP₂를 가수분해하여, 두 가지 세포내 메

신저인 디아실글리세롤 (DAG) 및 이노시톨 1,4,5-트리포스페이트 (IP₃)를 방출한다. IP₃의 축적 증가는 Gq- 및 Go-연관 수용체의 활성화와 연관되어 있다. 일반적으로, 니콜스(Nichols, J.G.) 등의 문헌["시냅스 전달의 간접적 메카니즘", 제 8장, 뉴런에서 뇌까지 (제 3판), Sinauer Associates, Inc. (1992)] 참조. IP₃ 축적을 탐지하는 검정은 후보 화합물이 예를 들면, Gq- 또는 Go-연관 수용체의 역 효현제인지 (즉, 이러한 화합물은 IP₃의 수준을 감소시킬 것임)를 결정하는데 활용될 수 있다. Gq-연관된 수용체는 Gq-의존적 포스포리파아제 C가 AP1 요소를 포함하는 유전자를 활성화시킨다는 점에서 AP1 리포터 검정을 사용하여 검사할 수 있다. 따라서, 활성화된 Gq-연관된 수용체는 상기 유전자의 발현의 증가를 입증하는데, 여기서 그에 대한 역 효현제는 발현의 감소를 입증하고, 효현제는 발현의 증가를 입증한다. 상기 검출용으로 시판되는 검정이 이용가능하다.

[0046] 3. GPCR 융합 단백질

[0047] 내생의 구조적으로 활성화된 오르판 GPCR, 또는 비내생의 구조적으로 활성화된 오르판 GPCR를 역 효현제, 효현제 및 부분 효현제를 직접 확인하기 위한 후보 화합물의 스크리닝에 이용하는 것은 명확히 수용체가 비록 그에 결합되는 내생 리간드의 부재하에서도 활성화라는 점에서 독특한 도전이다. 따라서, 활성화된 수용체에 의해 얻어지는 신호를 증가시킬 수 있는 접근법을 활용하는 것은 매우 유용하다. 바람직한 접근법은 GPCR 융합 단백질을 이용하는 것이다.

[0048] 일반적으로, 상기한 검정 기술 (뿐만 아니라 다른 것도) 이용하여, GPCR이 구조적으로 활성화되는지 또는 되어있는지가 일단 확인되면, 내생 GPCR과 커플링하는 지배적 G 단백질을 결정하는 것이 가능하다. G 단백질과 GPCR의 커플링은 평가할 수 있는 신호전달 경로를 제공한다. 포유류 발현 시스템을 이용하여 스크리닝하는 것이 가장 바람직하기 때문에, 상기 시스템은 그 안에 내생 G 단백질을 갖는다고 기대된다. 따라서, 명확히, 상기 시스템에서는, 구조적으로 활성화된 오르판 GPCR이 지속적으로 신호전달할 것이다. 이러한 관점에서, 예를 들면, 수용체의 역 효현제 등이 존재할 때, 수용체가 역 효현제와 접촉할 때, 특히 스크리닝과 관련하여, 수용체를 더 쉽게 구별할 수 있는 것이 더욱 유망하도록 상기 시그날이 증가되는 것이 바람직하다.

[0049] GPCR 융합 단백질은 G 단백질의 GPCR과의 커플링 효율을 증가시키는 것을 의도한다. 비록 GPCR 융합 단백질은 내생의 구조적으로 활성화된 GPCR도 이용할 수 있지만 (및 바람직하게 이용됨), GPCR 융합 단백질은 비내생의 구조적으로 활성화된 GPCR로 스크리닝하는데 바람직한데, 이는 상기 접근법이 상기 스크리닝 기술에서 가장 바람직하게 활용되는 신호를 증가시키기 때문이다. 현저한 "신호 대 잡음" 비율을 촉진하는데 있어서 중요하다. 이러한 현저한 비율은 바람직하게는 본원에 개시된 후보 화합물의 스크리닝에 중요하다.

[0050] GPCR 융합 단백질의 발현에 유용한 구조체를 제작하는 것은 당업계에서 통상의 기술을 가진 자의 범위 내에 든다. 시판되는 발현 벡터 및 시스템은 연구자들의 특정한 요구에 적합한 다양한 접근법을 제공한다. 이러한 GPCR 융합 단백질 구조체에 대한 중요한 척도는 GPCR 서열 및 G 단백질 서열이 모두 프레임 내에 존재하여야 한다 (바람직하게는, GPCR 서열이 G 단백질 서열의 상류에 존재한다)는 것과 GPCR의 "정지" 코돈이 GPCR의 발현시에 G 단백질도 또한 발현될 수 있도록 결실 또는 치환되어야 한다는 것이다. GPCR은 G 단백질과 직접 연결될 수도 있거나, 또는 그 둘 사이에 스페이스(spacer) 잔기 (바람직하게는, 약 12개 이하, 이 숫자는 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 쉽게 확인될 수 있음)들이 있을 수 있다. 사용되지 않는 일부 제한 부위가 발현 시 효과적으로 스페이스가 된다는 점에서, 스페이스의 사용이 (편의상) 바람직하다. 가장 바람직하게는, GPCR과 커플링하는 G 단백질은 GPCR 융합 단백질 구조체를 생성하기에 앞서 확인된다. 극소수의 G 단백질이 확인되었기 때문에, G 단백질 서열을 포함하는 구조체 (즉, 보편적 G 단백질 구조체)를 이에 내생 GPCR을 삽입하는데 이용하는 것이 바람직하다. 이는 다른 서열을 갖는 다양한 다른 내생 GPCRs의 대규모 스크리닝과 관련하여 효율성을 제공한다.

[0051] E. 기타 유용성

[0052] 본원에 개시된 사람 오르판 GPCRs의 바람직한 용도는 역 효현제, 효현제 또는 부분 효현제로서의 (바람직하게는 약제로서의 용도를 위해) 후보 화합물의 직접 확인하는데에 있을 것이지만, 사람 GPCRs의 이러한 형은 또한 검색 환경에 유용할 수 있다. 예를 들면, GPCRs를 혼입하는 시험관내 및 생체내 시스템은 사람의 정상 및 질병 상태 모두에서 상기 수용체가 행하는 역할을 더 명료하게 하고 이해하는데 유용할 수 있을 뿐만 아니라, 신호전달 캐스케이드를 이해하는데 적용되므로 구조적 활성화의 역할을 이해하는데 유용할 수 있다. 사람 오르판 GPCRs의 가치는, 신체 내의 상기 수용체의 위치(들)를 확인함으로써, GPCRs가 수용체에 대한 내생 리간드가 확인되기 전에 사람 신체 내에서의 이러한 수용체의 역할을 이해하는데 사용될 수 있다는 점에서 검색 도구로서의 그의 유용성이 증가된다는 것이다. 개시된 수용체의 다른 용도는 그 중에서도 특히 본원의 검토에 기초하여 당업자

들에게 명백해진다.

[0053] 실시예

[0054] 하기 실시예는 본 발명을 한정하지 않고 명백히 할 목적으로 제시된 것이다. 특정 핵산 및 아미노산 서열이 본원에 개시되어 있지만, 당업계에서 통상의 지식을 가진 자는 하기에 보고된 것과 동일하거나 또는 실질적으로 유사한 결과를 얻으면서 상기 서열에 일부 변형을 가할 능력을 가진 것으로 믿어진다. 하기에서 달리 지시되지 않는 한, 개시된 내생의 오르판 사람 GPCRs에 대한 모든 핵산 서열은 모두 서열분석되고 입증되었다. 동등한 수용체의 목적으로, 당업계에서 통상의 지식을 가진 자는 기능적으로 동등한 수용체를 얻기 위해서 개시된 서열에 보존적 치환을 가할 수 있다는 것을 쉽게 인식할 것이다.

[0055] <실시예1>

[0056] 내생의 사람 GPCRs

[0057] 1. 사람 GPCRs의 확인

[0058] 개시된 내생의 사람 GPCRs 몇 가지를 진뱅크 데이터베이스 정보를 검토한 것에 기초하여 확인하였다. 데이터베이스를 검색하는 동안, 아래에 입증한 바와 같이 하기 cDNA 클론을 확인하였다.

개시된 사람 오르판 GPCRs	평가 번호	완전한 DNA 서열 (염기쌍)	오픈 리딩 프레임 (염기쌍)	핵산 서열 확인 번호	아미노산 서열 번호
hARE-3	AL033379	111,389 bp	1,260 bp	1	2
hARE-4	AC006087	226,925 bp	1,119 bp	3	4
hARE-5	AC006255	127,605 bp	1,104 bp	5	6
hRUP3	AL035423	140,094 bp	1,005 bp	7	8
hRUP5	AC005849	169,144 bp	1,413 bp	9	10
hRUP6	AC005871	218,807 bp	1,245 bp	11	12
hRUP7	AC007922	158,858 bp	1,173 bp	13	14

[0060] 다른 개시된 내생의 사람 GPCRs는 하기 EST 클론을 질문 서열로 사용하여 EST 데이터베이스 (dbest)의 BLAST 검색을 수행하여 확인하였다. 확인된 하기 EST 클론은 사람 게놈 라이브러리를 스크리닝하기 위한 탐침으로 사용하였다.

개시된 사람 오르판 GPCRs	질문 (서열)	확인된 EST 클론/평가 번호	오픈 리딩 프레임 (염기쌍)	핵산 서열	아미노산 서열
hGPCR27	생쥐 GPCR27	AA775870	1,125 bp	15	16
hARE-1	TDAG	1689643 AI090920	999 bp	17	18
hARE-2	GPCR27	68530 AA359504	1,122 bp	19	20
hPPR1	소 PPR1	238667 H67224	1,053 bp	21	22
hG2a	생쥐 1179426	하기 실시예 2(a) 참고	1,113 bp	23	24
hCHN3	N.A.	EST 36581 (전체 길이)	1,113 bp	25	26
hCHN4	TDAG	1184934 AA804531	1,077 bp	27	28
hCHN6	N.A.	EST 2134670 (전체 길이)	1,503 bp	29	30
hCHN8	KIAA0001	EST 764455	1,029 bp	31	32
hCHN9	1365839	EST 1541536	1,077 bp	33	34

hCHN10	생쥐 EST 1365839	인간 1365839	1,005 bp	35	36
hRUP4	N.A.	AI307658	1,296 bp	37	38

[0062] (N.A.= 적용할 수 없음.)

[0063] 2. 전체 길이 클로닝

[0064] a. hG2a (서열 확인 번호 23 & 24)

[0065] 생쥐 EST 클론 1179426을 세 개의 아미노산을 제외하고 hG2a 코딩 서열을 모두 포함하는 사람 게놈 클론을 얻기 위해 사용하였다. 상기 코딩 서열의 5' 말단을 5'레이스™(5'RACE™)를 사용하여 얻었으며, PCR용 주형은 클론테크의 사람 비장 마라톤-레디™(Clontech's Human Spleen Marathon-ready™) cDNA 였다. 개시된 사람 G2a 는 하기의 서열 확인 번호 39 및 서열 확인 번호 40에 보인 바와 같은 제 1 회 및 제 2 회 PCR을 위한 G2a cDNA 특이적 프라이머를 사용한 PCR에 의해 증폭하였다.

5'-CTGTGTACAGCAGTTCGCAGAGTG-3' (서열 번호: 39 첫번째 순환 PCR)

[0066] 5'-GAGTGCCAGGCAGAGCAGGTAGAC-3' (서열 번호: 40 두번째 순환 PCR)

[0067] 어드벤처™(Advantage™) GC 폴리머라제 키트 (클론테크(Clontech), 제조 지시문은 후술될 것임)를 사용하여 94℃에서 30초간, 이어서 94℃에서 5초간 및 72℃에서 4분간 5회 사이클, 및 94℃에서 5초간 및 70℃에서 4분간의 30회 사이클로 PCR을 수행하였다. 약 1.3Kb의 PCR 단편을 아가로즈 겔에서 정제하였고, Hind III 및 Xba I 로 소화하였고 발현 벡터 pRC/CMV2 (인비트로젠, Invitrogen) 내로 클로닝하였다. 클로닝된 삽입체를 T7 시퀀나제™(Sequenase™) 키트 (USB 아머샴(USB Amersham), 제조 지시문은 후술될 것임)를 사용하여 서열분석하였고, 서열을 제시된 서열과 비교하였다. 사람 G2a의 발현은 P³²-표지된 단편으로 RNA 도트 블롯 (클론테크(Clontech), 제조 지시문은 후술될 것임)을 탐침 검사하여 탐지하였다.

[0068] b. hCHN9 (서열 확인 번호 33 & 34)

[0069] EST 클론 1541536의 서열분석은 hCHN9이 단지 개시 코돈만 갖는 (즉, 종결 코돈이 없는) 부분 cDNA 클론이라는 것을 나타내었다. hCHN9을 데이터 베이스(nr)에 대해 "블라스트(blast)"하기 위해 사용하였을 때, hCHN9의 3' 서열은 루코트리엔 B4 수용체 cDNA의 5' 비번역 구역에 대해 100% 상동성이고, 이 구역은 hCHN9 코딩 서열을 갖는 프레임에 종결 코돈을 포함한다. LTB4R cDNA의 5' 비번역 구역이 hCHN9의 3' 서열인지를 결정하기 위해, hCHN9에서 발견된 개시 코돈에 접하는 5' 서열 및 LTB4R 5' 비번역 구역에서 발견된 종결 코돈의 주변에 위치한 3' 서열에 기초한 프라이머를 사용하여 PCR을 수행하였다. 활용된 5' 프라이머 서열은 다음의 서열 확인 번호 41 및 서열 확인 번호 42와 같았다.

5'-CCCGAATTCCTGCTTGCTCCAGCTTGGCCC-3' (서열 번호: 41, 센스) 및

[0070] 5'-TGTGGATCCTGCTGTCAAAGGTCCCATTCCGG-3' (서열 번호: 42, 안티센스)

[0071] 제조업자가 제공한 완충액, 각 프라이머 0.25 μM 및 각 4개의 뉴클레오티드 0.2 mM과 함께 주형으로서 홍선 cDNA 및 rTth 폴리머라제 (펄킨 엘머, Perkin Elmer)를 사용하여 PCR을 수행하였다. 사이클 조건은 94℃에서 1 분간, 65℃에서 1 분간 및 72℃에서 1 분 및 10 초간의 30 회 사이클이었다. 서술한 크기와 일치하는 1.1 kb의 단편을 PCR에서 얻었다. 이 PCR 단편은 pCMV (하기 참조)에 서브클로닝하여 서열분석하였다(서열 확인 번호 33 참조).

[0072] c. hRUP 4 (서열 확인 번호 37 & 38)

- [0073] 전체 길이 hRUP 4를 사람 뇌 cDNA (클론테크, Clontech)를 주형으로 한 RT-PCR로 클로닝하였다.
- 5'-TCACAATGCTAGGTGTGGTC-3' (서열 번호: 43 센스) 및
- [0074] 5'-TGCATAGACAATGGGATTACAG-3' (서열 번호: 44, 안티센스)
- [0075] 테크플러스™(TaqPlus™) 프리시전™(Precision™) 폴리머라제 (스트라타진 (Stratagene), 제조 지시문은 후술 될 것임)를 사용하여 다음 사이클에 따라 PCR을 수행하였다: 94℃에서 2 분간, 94℃에서 30초간, 55℃에서 30초간, 72℃에서 45초간, 및 72℃에서 10분간. 사이클 2 내지 4를 30회 반복하였다.
- [0076] PCR 생성물을 1% 아가로스 겔 상에서 분리하여, 500bp PCR 단편을 단리하고, pCRII-TOPO 벡터 (인비트로젠, Invitrogen)로 클로닝하고 T7 DNA 시퀀나제™ (Sequenase™) 키트 (암샴, Amsham) 및 SP6/T7 프라이머 (스트라타진, Stratagene)를 사용하여 서열분석하였다. PCR 단편은 실제 다른 GPCRs와 유사성을 갖는 연속적 오픈 리딩 프레임에 갖는 대안적인 접목 형태의 AI307658이라는 것이 서열 분석으로 밝혀졌다. 상기 PCR 단편의 완성된 서열은 다음의 서열 확인 번호 45와 같다.
- 5'-TCACAATGCTAGGTGTGGTCTGGCTGGTGGCAGTCATCGTAGGATCACCCATGTGGCAC
GTGCAACAACCTTGAGATCAAATATGACTTCCTATATGAAAAGGAACACATCTGCTGCTTAGAA
GAGTGGACCGCCCTGTGCACCAGAAGATCTACACCACCTTCATCCTTGTCATCCTCTTCCTCC
TGCTCTTTATGGTGATGCTTATTCTGTACGTAAAATTGGTTATGAACTTTGGATAAAGAAAAGA
GTTGGGGATGGTTCAGTGCTTCGAACTATTCATGGAAAAGAAATGTCCAAAATAGCCAGGAAG
AAGAAACGAGCTGTCAATTATGATGGTGACAGTGGTGGCTCTCTTGCTGTGTGCTGGGCACCA
TTCCATGTTGTCCATATGATGATTGAATACAGTAATTTTGGAAAAGGAATATGATGATGTCACA
ATCAAGATGATTTTGGCTATCGTGCAAATTATTGGATTTTCCAACCTCCATCTGTAATCCCATTTG
TCTATGCA-3' (서열 번호: 45)
- [0077]
- [0078] 상기 서열에 기초하여, 두 개의 센스 올리고뉴클레오티드 프라이머 세트
- 5'-CTGCTTAGAAGAGTGGACCAG-3'(서열 번호: 46, 올리고 1)
- 5'-CTGTGCACCAGAAGATCTACAC-3' (서열 번호: 47, 올리고 2)
- [0079]
- [0080] 및 두 개의 안티센스 올리고뉴클레오티드 프라이머 세트
- 5'-CAAGGATGAAGGTGGTGTAGA-3' (서열 번호: 48, 올리고 3)
- 5'-GTGTAGATCTTCTGGTGCACAGG-3' (서열 번호: 49, 올리고 4)
- [0081]
- [0082] 를 제조 지시문에 따라 사람 뇌 마라톤-레디™(Marathon-Ready™) cDNA (클론테크(Clontech), Cat# 7400-1)를 주형으로 한 3'- 및 5'-레이스 PCR에 사용하였다. 레이스 PCR (RACE PCR)에서 만든 DNA 단편을 pCRII-TOPO™ 벡터 (인비트로젠, Invitrogen)로 클로닝하였고, SP6/T7 프라이머 (스트라타진, Stratagene) 및 몇 개의 내부 프라이머를 사용하여 서열분석하였다. 3' 레이스 생성물은 폴리(A) 꼬리 및 TAA 정지 코돈으로 끝나는 완전한 오픈 리딩 프레임을 포함한다. 5' 레이스 생성물은 불완전한 5' 말단 (즉, ATG 개시 코돈이 존재하지 않음)을 포함한다.
- [0083] 신규 5' 서열, 올리고 3 및 다음의 프라이머 (서열 확인 번호 50)를 제 2회의 5' 레이스 PCR에 사용하였고, PCR 생성물을 상기와 같이 분석하였다.
- 5'-GCAATGCAGGTCATAGTGAGC-3' (서열 번호: 50, 올리고 5)
- [0084]
- [0085] 제 3회의 5' 레이스 PCR을 다음의 안티센스 프라이머 (서열 확인 번호 51 및 52)를 사용하여 수행하였다.
- 5'-TGGAGCATGGTGACGGGAATGCAGAAG-3' (서열 번호: 51, 올리고 6) 및
- 5'-GTGATGAGCAGGTCACTGAGCGCCAAG-3' (서열 번호: 52, 올리고 7)
- [0086]
- [0087] 5' 레이스 PCR 생성물의 서열은 개시 코돈 ATG의 존재를 밝혔고, 이 후의 5' 레이스 PCR은 더 이상의 5' 서열을

만들지 못했다. 완성된 5' 서열은 하기의 센스 프라이머 (서열 확인 번호 53) 및 올리고 4를 프라이머로 사용한 RT-PCR 및 사람 뇌 및 심장 cDNA 주형 (클론테크 (Clontech), Cat# 7404-1) 으로부터 산출한 650bp PCR 생성물의 서열분석에 의해 확인하였다.

5'-GCAATGCAGGCGCTTAACATTAC-3' (서열 번호: 53 올리고 8)

완성된 3' 서열은 올리고 2 및 하기의 안티센스 프라이머 (서열 확인 번호 54)를 사용한 RT-PCR 및 사람 뇌 및 심장 cDNA 주형 (클론테크 (Clontech), Cat# 7404-1) 으로부터 산출한 670bp PCR 생성물의 서열분석에 의해 확인하였다.

5'-TTGGGTACAATCTGAAGGGCA-3' (서열 번호: 54 올리고 9)

*

d. hRUP5 (서열 확인 번호 9 & 10)

전체 길이 hRUP5는 ATG 개시 코돈 상류의 센스 프라이머 (서열 확인 번호 55), 및 정지 코돈으로 TCA를 포함하는 안티센스 프라이머 (서열 확인 번호 56) (이들은 하기의 서열을 가진다) 및 주형으로 사람 말초 백혈구 cDNA (클론테크, Clontech)를 사용한 RT-PCR로 클로닝하였다.

5'-ACTCCGTGTCCAGCAGGACTCTG-3' (서열 번호: 55)

5'-TGCGTGTTCTGGACCCCTCACGTG-3' (서열 번호: 56)

어드벤처TM (AdvantageTM) cDNA 폴리머라제 (클론테크, Clontech)를 제 2 단계 내지 제 4 단계가 30번 반복되는 다음의 사이클에 의해 50 μ l 반응물 중에서 증폭용으로 사용하였다: 94℃에서 30 초간, 94℃에서 15 초간, 69℃에서 40 초간, 72℃에서 3 분간, 및 72℃에서 7 분간. 1.4kb PCR 단편을 단리하였고, pCRII-TOPOTM 벡터 (인비트로젠, Invitrogen)로 클로닝하였고, T7 DNA 시퀀나제TM (SequenaseTM) 키트 (암샴, Amsham)를 사용하여 완전히 서열분석하였다. 서열 확인 번호 9 참조.

e. hRUP6 (서열 확인 번호 11 & 12)

전체 길이 hRUP6를 하기의 프라이머 (서열 확인 번호 57 및 58) 및 주형으로 사람 흉선 마라톤-레디TM (Marathon-ReadyTM) cDNA (클론테크, Clontech)를 사용하여 RT-PCR로 클로닝하였다.

5'-CAGGCCTTGGATTTTAATGTTCAGGGATGG-3' (서열 번호: 57) 및

5'-GGAGAGTCAGCTCTGAAAGAATTCAGG-3' (서열 번호: 58);

어드벤처TM (AdvantageTM) cDNA 폴리머라제 (클론테크 (Clontech), 제조자의 지시문에 따름)을 하기 사이클에 따라 50 μ l 반응물 중에서의 증폭용으로 사용하였다; 94℃에서 30 초간, 94℃에서 5 초간, 66℃에서 40 초간, 72℃에서 2.5 초간 및 72℃에서 7 분간. 사이클 2 내지 4를 30 회 반복하였다. 1.3 kb PCR 단편을 단리하였고, pCRII-TOPOTM 벡터 (인비트로젠, Invitrogen)으로 클로닝하였고, ABI 빅 다이 터미네이터TM (Big Dye TerminatorTM) 키트 (피.이. 바이오시스템, P.E.Biosystem)을 사용하여 완전히 서열분석하였다 (서열 확인 번호 11 참조).

f. hRUP7 (서열 확인 번호 13 & 14)

전체 길이 RUP7을 하기의 프라이머 (서열 확인 번호 59 및 60) 및 주형으로 사람 말초 백혈구 cDNA (클론테크, Clontech)를 사용하여 RT-PCR로 클로닝하였다.

5'-TGATGTGATGCCAGATACTAATAGCAC-3' (서열 번호: 59, 센스) 및

5'-CCTGATTCATTTAGGTGAGATTGAGAC-3' (서열 번호: 60, 안티센스)

- [0103] 어드밴티지™ (Advantage™) cDNA 폴리머라제 (클론테크 (Clontech)를 단계 2 내지 단계 4가 30 회 반복되는 하기 사이클에 따라 50 μ l 반응물 중에서의 증폭용으로 사용하였다: 94℃에서 2 분간, 94℃에서 15 초간, 60℃에서 20 초간 및 72℃에서 2 분간, 72℃에서 10 분간. 1.25 Kb PCR 단편을 단리하였고, pCRII-TOPO™ 벡터 (인비트로젠, Invitrogen)으로 클로닝하였고, ABI 빅 다이 터미네이터™ (Big Dye Terminator™) 키트 (피.이. 바 이오시스템, P.E.Biosystem)을 사용하여 완전히 서열분석하였다 (서열 확인 번호 13 참조).
- [0104] g. hARE-5 (서열 확인 번호 5 & 6)
- [0105] 전체 길이 hARE-5를 하기의 hARE5 특이적 프라이머 (서열 확인 번호 69 및 70) 및 주형으로 사람 게놈 DNA를 사용하여 PCR로 클로닝하였다.
- 5'-CAGCGCAGGGTGAAGCCTGAGAGC-3' 서열 번호: 69 (센스, ATG의 개시코돈의 5')
- 및 5'-GGCACCTGCTGTGACCTGTGCAGG-3' 서열 번호:70 (안티센스, TGA의 종결코돈의 3')
- [0106]
- [0107] 테크플러스 프리시전™ (TaqPlus Precision™) cDNA 폴리머라제 (스트라타진, Stratagene)을 단계 2 내지 단계 4가 35 회 반복되는 다음 사이클에 의한 증폭용으로 사용하였다: 96℃에서 2 분간, 96℃에서 20 초간, 58℃에서 30 초간 및 72℃에서 2 분간, 72℃에서 10 분간.
- [0108] 서술한 크기의 1.1Kb PCR 단편을 단리하였고, pCRII-TOPO™ 벡터 (인비트로젠, Invitrogen)으로 클로닝하였고, T7 DNA 시퀀나제™ (Sequenase™) 키트 (암샴, Amsham)을 사용하여 완전히 서열 분석하였다 (서열 확인 번호 5 참조).
- [0109] h. hARE-4 (서열 확인 번호 3 & 4)
- [0110] 전체 길이 hARE-4를 하기의 hARE-4 특이적 프라이머 (서열 확인 번호 67 및 68) 및 주형으로 사람 게놈 DNA를 사용하여 PCR로 클로닝하였다.
- 5'- CTGGTGTGCTCCATGGCATCCC-3' 서열 번호:67 (센스, ATG의 개시 코돈의 5') 및 5'-
- GTAAGCCTCCCAGAACGAGAGG-3' 서열 번호: 68 (안티센스, TGA의 종결 코돈의 3')
- [0111]
- [0112] 태크 DNA (Taq DNA) 폴리머라제 (스트라타진, Stratagene) 및 5% DMSO를 단계 2 내지 단계 3이 35 회 반복되는 하기 사이클에 따라 증폭용으로 사용하였다: 94℃에서 3 분간, 94℃에서 30 초간, 59℃에서 2 분간 및 72℃에서 10 분간.
- [0113] 서술한 크기의 1.12Kb PCR 단편을 단리하였고, pCRII-TOPO™ 벡터 (인비트로젠, Invitrogen)으로 클로닝하였고, T7 DNA 시퀀나제™ (Sequenase™) 키트 (암샴, Amsham)을 사용하여 완전히 서열분석하였다 (서열 확인 번호 3 참조).
- [0114] i. hARE-3 (서열 확인 번호 1 & 2)
- [0115] 전체 길이 hARE-3을 하기의 hARE-3 특이적 프라이머 (서열 확인 번호 65 및 66) 및 주형으로 사람 게놈 DNA를 사용하여 PCR로 클로닝하였다.
- [0116] 5'-gatcaagcttCCATCCTACTGAAACCATGGTC-3' 서열 확인 번호 65 (센스, HIND III 위에 걸리는 것을 나타내는 저급 뉴클레오티드 경우, 시작 코돈으로 ATG) 및 5'-gatcagatctCAGTTCCAATATTCACACCACCGTC-3' 서열 확인 번호 66 (안티센스, Xba I 위에 걸리는 것을 나타내는 저급 뉴클레오티드 경우, 종결 코돈으로 TCA
- [0117] 테크플러스 프리시전™ (TaqPlus Precision™) DNA 폴리머라제 (스트라타진, Stratagene)을 단계 2 내지 단계 4가 35 회 반복되는 하기 사이클에 따라 증폭용으로 사용하였다: 94℃에서 3 분간, 94℃에서 1 분간, 55℃에서 1 분간 및 72℃에서 2 분간, 72℃에서 10 분간.
- [0118] 서술한 크기의 1.3 Kb PCR 단편을 단리하였고, Hind III 및 Xba I으로 절단하여, Hind III 및 Xba I 부위에서 pRC/CMV2 벡터 (인비트로젠, Invitrogen) 내로 클로닝하였고 T7 DNA 시퀀나제™ (Sequenase™) 키트 (암샴, Amsham)를 사용하여 완전히 서열분석하였다 (서열 확인 번호 1 참조).
- [0119] j. hRUP3 (서열 확인 번호 7 & 8)
- [0120] 전체 길이 hRUP3를 하기의 hRUP3 특이적 프라이머 (서열 확인 번호 71 및 72) 및 주형으로 사람 게놈 DNA를 사

용하여 PCR로 클로닝하였다.

[0121] 5'-GTCCTGCCACTTCGAGACATGG-3' 서열 확인 번호 71 (센스, 시작 코돈으로 ATG) 및 5'-GAAACTTCTCTGCCCTTACCGTC-3' 서열 확인 번호 72 (안티센스, 종결 코돈 TAA의 3')

[0122] 태크플러스 프리시전™ (TaqPlus Precision™) DNA 폴리머라제 (스트라타진, Stratagene)를 단계 2 내지 단계 4가 35 회 반복되는 하기 사이클에 따라 증폭용으로 사용하였다: 94℃에서 3 분간, 94℃에서 1 분간, 58℃에서 1 분간 및 72℃에서 2 분간, 72℃에서 10 분간.

[0123] 서술한 크기의 1.0Kb PCR 단편을 단리하였고, pCRII-TOPO™ 벡터 (인비트로젠, Invitrogen)으로 클로닝하였고, T7 DNA 시퀀나제™ (Sequenase™) 키트 (암샴, Amsham)를 사용하여 완전히 서열분석하였다 (서열 확인 번호 7 참조).

[0124] <실시예 2>

[0125] 수용체 발현

[0126] 비록 당업계에서 단백질을 발현하는데 다양한 세포가 이용가능하더라도, 포유류 세포를 활용하는 것이 가장 바람직하다. 이의 일차적 이유는 실용적인 면에 근거를 둔다. 즉, GPCR 발현을 위해 예를 들면, 효모 세포의 이용 (가능한 경우라면)은 포유류 시스템에는 발달되어 있는 수용체-커플링, 유전-메카니즘 및 분비 경로를 포함하지 않을 수 있는 (실제로, 효모의 경우는 포함하지 않음) 비포유류 세포를 프로토콜에 도입하며, 따라서, 비포유류 세포에서 얻어진 결과는 (잠재적 유용성이 있기는 하지만) 포유류 세포에서 얻어진 결과보다 바람직하지 않다. 비록 활용되는 특이적 포유류 세포는 당업자의 특정한 요구에 근거를 두고 있지만, 포유류 세포 중에서도 COS-7, 293 및 293T 세포가 특히 바람직하다. 개시된 GPCRs의 일반적 발현 과정은 하기와 같다.

[0127] 제 1 일 켜에는, 150 mm 판 당 1×10^7 293T 세포를 플레이팅하였다. 제 2 일 켜에는, 두 개의 반응 관을 준비하였다 (각 관에 대해 하기 비율은 각 관에 대한 것임). 관 A는 1.2 ml 혈청 미함유 DMEM (미국 캘리포니아주 어빈 소재의 어빈 사이언티픽 (Irvine Scientific)) 중에 20 µg DNA (예를 들면, pCMV 벡터, 수용체 cDNA를 갖는 pCMV 벡터 등)를 혼합함으로써 제조하였다. 관 B는 1.2 ml 혈청 미함유 DMEM 중에 120 µl 리포펙타민 (Gibco BRL)을 혼합함으로써 제조하였다. 관 A 및 B를 (여러번) 역으로 혼합하였고, 이어서 실온에서 30-45 분간 배양하였다. 혼합물은 "트랜스펙션 (transfection) 혼합물"로 지칭할 수 있다. 플레이팅한 293T 세포를 PBS로 1회 세척하였고, 이어서 10 ml의 혈청 미함유 DMEM을 가하였다. 2.4 ml의 트랜스펙션 혼합물을 세포에 가하였고, 이어서 37℃/5% CO₂에서 4 시간 동안 배양하였다. 이어서, 트랜스펙션 혼합물은 흡입에 의해 제거하였고, 이어서 25 ml의 DMEM/10% 소 태아 혈청을 가하였다. 이어서, 세포를 37℃/5% CO₂에서 배양하였다. 72 시간 배양 후에, 세포를 수확하여 분석에 이용할 수 있었다.

[0128] <실시예 3>

[0129] 개시된 사람 GPCRs의 조직 분포

[0130] 본원에 개시된 GPCRs의 조직 분포를 측정하기 위하여 여러 가지의 접근법을 사용할 수 있다.

[0131] 1. 도트-블롯 분석법

[0132] 시판되는 사람 조직 도트-블롯 포맷을 사용하여, 내생의 오르판 GPCRs를 그 수용체가 국제화되어 있는 영역을 측정하기 위해 탐침으로 검사하였다. 실시예 1의 GPCRs로부터 얻은 cDNA 단편 (방사선 표지됨)을 탐침으로 사용하였다 (또는 사용할 수 있다): 방사선 표지된 탐침은 프라임-잇 II™ (Prime-It II™) 랜덤 프라이머 라벨링 키트 (스트라타진, #300385)를 제조자의 지시문에 따라 사용하고 완전한 수용체 cDNA (벡터로부터 절제함)를 사용하여 생성하였다 (또는 생성할 수 있다). 사람 RNA 마스터 블롯™ (Master Blot™) (클론테크, #7770-1)을 내생의 사람 GPCR 방사선 표지된 탐침으로 혼성화하였고, 제조자의 지시문에 따라 엄격한 조건하에서 세척하였다. 블롯을 코닥 (Kodak) 바이오맥스™ (BioMax™) 오토라디오그래피 필름에 밤새도록 -80℃에서 노출하였다. 결과를 여러 가지 수용체에 대해 표 3 및 4에 요약하였다 (다양한 조직 및 그 위치를 확인하는 격자형 표에 대해서는 각각 도 1a 및 1b 참조). 예시적인 도트-블롯을 각각 hCHN3 및 hCHN8을 사용하여 얻은 결과에 대해 도 2a 및 2b에 나타내었다.

표 3

[0133]

오르판 GPCR	조직 분포 (도트-블롯의 다른 조직에 비해, 최고 수준)
hGPCR27	태아 뇌, 경막, 뇌하수체, 미상핵
hARE-1	비장, 말초 백혈구, 태아 비장
hPPR1	뇌하수체, 심장, 침샘, 소장, 고환
hRUP3	췌장
hCHN3	태아 뇌, 경막, 후두 피질
hCHN9	췌장, 소장, 간
hCHN10	신장, 갑상선

표 4

[0134]

오르판 GPCR	조직 분포 (도트-블롯의 다른 조직에 비해, 최고 수준)
hARE-3	좌소뇌, 우소뇌, 고환, 측위(Accumbens)
hGPCR3	뇌량, 미상핵, 간, 심장, 심실중격
hARE-2	좌소뇌, 우소뇌, 후질
hCHN8	좌소뇌, 우소뇌, 신장, 폐

[0135] 2. RT-PCR

[0136] a. hRUP3

[0137] hRUP3 mRNA의 조직 분포를 확인하기 위하여, RT-PCR을 hRUP3 특이적 프라이머 및 사람 복수 조직 cDNA 패널 (MTC, 클론테크)를 주형으로 사용하여 수행하였다. Taq DNA 폴리머라제 (스트라타진)을 PCR 반응에 활용하였고, 다음의 반응 사이클을 40 μ l 반응 중에서 사용하였다: 94℃에서 2 분간; 94℃에서 15 초간; 55℃에서 30초간; 72℃에서 1 분간; 72℃에서 10 분간. 프라이머는 다음의 서열 확인 번호 61 및 62이다:

5'-GACAGGTACCTTGCCATCAAG-3' (서열 번호: 61; 센스)

[0138] 5'-CTGCACAATGCCAGTGATAAGG-3' (서열 번호: 62; 안티센스)

[0139] 20 μ l의 반응물을 1% 아가로스겔에 적하하였다; 결과는 도 3에 나타내었다.

[0140] 도 3의 데이터에 의해 지지되는 바와 같이, 사용되는 cDNA 패널 중의 16 개 사람 조직 (뇌, 결장, 심장, 신장, 폐, 난소, 췌장, 태반, 전립선, 골격, 소장, 비장, 고환, 흉선 백혈구 및 간) 중에서 단일 hRUP3 띠는 오직 췌장의 경우만 명확하였다. 다른 GPCRs를 갖는 hRUP3의 단백질 서열에 대한 부가적인 비교 분석은 hRUP3가 소분자 내생 리간드를 갖는 GPCRs와 관련이 있다는 것을 암시하며, 따라서 hRUP3의 내생 리간드가 소분자라고 예측된다.

[0141] b. hRUP4

[0142] 프라이머로 hRUP4 올리고 8 및 4를 사용하고 주형으로 사람 복수 조직 cDNA 패널 (MTC, 클론테크)를 사용하여 RT-PCR을 수행하였다. Taq DNA 폴리머라제 (스트라타진)를 40 μ l 반응물 중에서 다음의 사이클에 따라 증폭용으로 사용하였다: 94℃에서 30 초간, 94℃에서 10 초간, 55℃에서 30 초간, 72℃에서 2 분간, 및 72℃에서 5 분간. 사이클 2 내지 4 는 30 회 반복함.

[0143] 20 μ l의 반응물을 1% 아가로스겔에 적하하여 RT-PCR 생성물을 분석하였고, hRUP4 mRNA가 많은 사람 조직에서 발현되며, 심장 및 신장에서 가장 강하게 발현된다는 것을 발견하였다 (도 4 참조). PCR 단편이 확실한 것임을 확인하기 위하여, hRUP4의 5' 말단으로부터 유래한 300bp 단편을 서던 블롯 분석에 탐침으로 사용하였다. 탐침을 ³²P-dCTP로 프라이머 및 II™ (Prime-It II™) 랜덤 프라이머 라벨링 키트 (스트라타진)를 사용하여 표지하였고, 프로브퀀트™ (ProbeQuant™) G-50 마이크로칼럼 (아머샴)을 사용하여 정제하였다. 12 시간의 예비 혼성화에 이어 밤새도록 42℃에서 혼성화하였다. 블롯을 최종적으로 65℃에서 0.1×SSC로 세척하였다. 서던 블롯

으로 PCR 단편이 hRUP4임을 확인하였다.

[0144]

c. hRUP5

5'-CTGACTTCTTGTTCCTGGCAGCAGCGG-3' (서열 번호: 63; 센스)

[0145]

5'-AGACCAGCCAGGGCAGCTGAAGAGTG-3' (서열 번호: 64; 안티센스)

[0146]

상기의 hRUP5 특이적 프라이머 (서열 확인 번호 63 및 64) 및 주형으로 사람 복수 조직 cDNA 패널 (MTC, 클론테크)를 사용하여 RT-PCR을 수행하였다. Taq DNA 폴리머라제 (스트라타진)를 40 μ l 반응물 중에서 다음의 사이클에 따라 증폭용으로 사용하였다: 94°C에서 30 초간, 94°C에서 10 초간, 62°C에서 1.5 분간, 및 72°C에서 5 분간, 사이클 2 내지 3을 30회 반복함. 20 μ l의 반응물을 1.5% 아가로스겔에 적하하여 RT-PCR 생성물을 분석하였고, hRUP5 mRNA는 오직 말초 혈액 백혈구에서만 발현된다는 것을 발견하였다 (데이터는 제시하지 않음).

[0147]

d. hRUP6

[0148]

hRUP6의 발현 및 조직 분포를 측정하기 위해 RT-PCR을 적용하였다. AC005871 및 GPR66 세그먼트의 정렬에 기초하여, 사용한 올리고뉴클레오타이드는 다음의 서열 (서열 확인 번호 73 및 74)을 가지고,

5'-CCAACACCAGCATCCATGGCATCAAG-3' (서열 번호: 73; 센스)

[0149]

5'-GGAGAGTCAGCTCTGAAAGAATTCAGG-3' (서열 번호: 74; 안티센스)

[0150]

사람 복수 조직 cDNA 패널 (MTC, 클론테크)를 주형으로 사용하였다. PCR을 테크플러스 프리시전™ 폴리머라제 (스트라타진; 제조 지시문에 따름)를 사용하여 40 μ l 반응물 중에서 다음의 사이클에 따라 수행하였다: 94°C에서 30 초간; 94°C에서 5 초간; 66°C에서 40 초간, 72°C에서 2.5 분간, 및 72°C에서 7 분간; 사이클 2 내지 4는 30 회 반복함.

[0151]

20 μ l의 반응물을 1.2% 아가로스겔에 적하하여 RT-PCR 생성물을 분석하였고, hRUP6을 나타내는 특이적 760bp DNA 단편은 흉선에서 현저히 발현되었고, 심장, 신장, 폐, 전립선, 소장 및 고환에서는 덜 발현되었다. (도 5 참조).

[0152]

본원에서 언급한 각 특허, 출원 및 간행물은 본원에 전체로서 참고문헌으로 인용되었음을 의도한다.

[0153]

당업계에서 숙련자는 본 발명의 정신으로부터 벗어남이 없이 많은 변화 및 변형이 본 발명의 바람직한 실시태양에 가해질 수 있음을 알 것이다. 상기 모든 변화는 본 발명 및 하기의 특허 청구 범위의 범위 내에 있음을 의미한다.

[0154]

비록 다양한 벡터가 당업계에서 입수할 수 있지만, 내생 및 비내생의 사람 GPCRs에 활용할 목적으로는, 활용되는 벡터가 pCMV인 것이 가장 바람직하다. 이 벡터는 특허절차상 미생물 기탁의 국제적 승인에 관한 부다페스트 조약의 규정에 따라 아메리칸 타입 컬처 콜렉션 (ATCC) 에 1998년 10월 13일자로 기탁하였다 (미국 20110-2209 버지니아주 마나사스 유니버시티 블러바드 10801). DNA는 ATCC에서 실험하였고 존재함이 확인되었다. ATCC는 pCMV에 기탁 번호 ATCC #203351을 부여하였다.

발명의 효과

[0155]

본원에 개시된 사람 오르판 GPCRs의 내생 또는 비내생의 구조적으로 활성화된 형에 대한 후보 화합물 스크리닝은 수용체의 내생 리간드의 사용을 필요로 함이 없이, 이 세포 표면 수용체에 작용하는 후보 화합물을 직접 확인할 수 있게 해준다. 인체 내의 본원에 개시된 사람 GPCRs의 내생형이 발현 및(또는) 과발현된 영역을 측정함에 따라, 수용체의 발현 및(또는) 과발현과 연관된 관련 질병/장애 상태를 측정하는 것이 가능하다.

도면의 간단한 설명

[0001]

도 1a 및 1b는 본원에서 제공한 몇몇 도트 블롯 (dot-blot)을 위한 참고 "격자형 표"를 나타낸 도면 (또한, 각각 도 2a 및 2b를 참조).

[0002]

도 2a 및 2b는 각각 hCHN3 및 hCHN8에서 얻은 몇몇 도트 블롯 분석의 결과를 나타낸 도면 (또한, 각각 1a 및 1b를 참조).

- [0003] 도 3은 hRUP3의 RT-PCR 분석 결과를 나타낸 도면.
- [0004] 도 4는 hRUP4의 RT-PCR 분석 결과를 나타낸 도면.
- [0005] 도 5는 hRUP6의 RT-PCR 분석 결과를 나타낸 도면.

도면

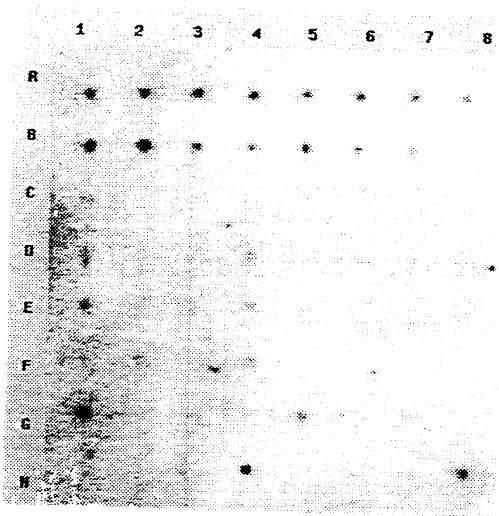
도면1a

	1	2	3	4	5	6	7	8
A		편도	미장핵	소뇌	대뇌 피질	전두 피질	해마	연수
B	후두 피질	조가비핵	후각 피질	측두 피질	시상	측위 (Accumbens)	척수	
C	심장	대동맥	골격근	결장	방광	자궁	전립선	위
D	고환	난소	췌장	뇌하수	부신	감상선	침샘	유선
E	신장	간	소장	비장	흉선	말초 백혈구	림프 결	골수
F	홍수돌기	폐	기도	태반				
G	태아 뇌	태아 심장	태아 신장	태아 간	태아 비장	태아 흉선	태아 폐	
H								

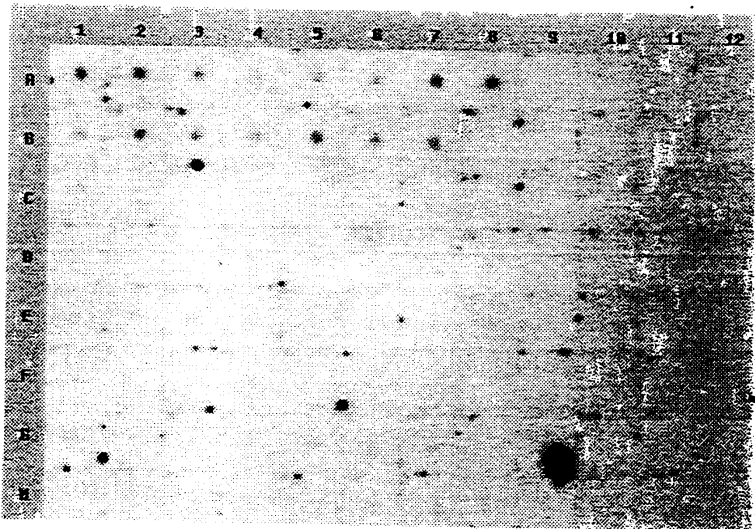
도면1b

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
A		좌소녀	후결	심장	식도	행행결장	신장	폐	간	백혈병 HL-60	테아 녀	
B	대녀 피결	우소녀	죽위 (Accumbens)	대동맥	위	하행결장	골격근	태반	췌장	HeLa S3	테아 신장	
C	전두 피결	뇌량	시상	좌심방	십이지장	직장	비장	방광	부신	백혈병 K562	테아 신장	
D	두정엽	편도	뇌하수체	우심방	공장		흉선	자궁	갑상선	MOLT-4	테아 비장	
E	후두 피결	미상핵	척수	좌심실	회장		말초 백혈구	전립선	집샘	버키트 림프종 라지(Raii)	테아 흉선	
F	측두 피결	해마		우심실	회맹장		림프 결	고환	유선	버키트 림프종 도다(Daudi)	테아 폐	
G	대녀피결 중심앞 이랑	연수		심실중격	충수돌기		골수	난소		결장직장 선암종 SW480		
H	뇌교	조가비핵		심장끝	상행 결장		기도			폐 암종 A549		

도면2a



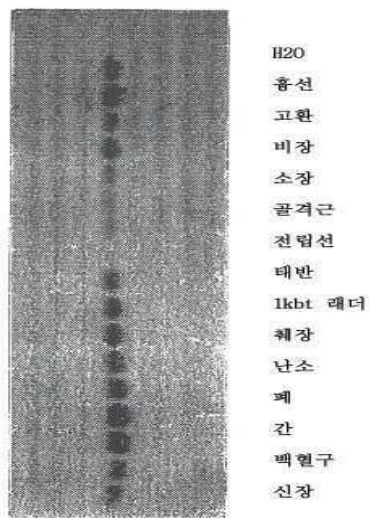
도면2b



도면3



도면4



도면5



H2O
흡선
고환
비장
소장
골격근
전립선
태반
췌장
난소
폐
간
신장
심장
결장
뇌

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Arena Pharmaceuticals, Inc.

<120> Human Orphan G Protein Coupled Receptors

<130> AREN0051

<140> PCT/US99/23687

<141> 1999-10-13

<150> 60/109,213

<151> 1998-11-20

<150> 60/120,416

<151> 1999-02-16

<150> 60,121,851

<151> 1999-02-26

<150> 60,123,946

<151> 1999-03-12

<150> 60/123,949
<151> 1999-03-12

<150> 60/136,436
<151> 1999-05-28

<150> 60/136,437
<151> 1999-05-28

<150> 60/136,439
<151> 1999-05-28

<150> 60/136,567
<151> 1999-05-28

<150> 60/137,127
<151> 1999-05-28

<150> 60/137,131
<151> 1999-05-28

<150> 60/141,448
<151> 1999-06-29

<150> 60/156,653
<151> 1999-09-29

<150> 60/156,333
<151> 1999-09-29

<150> 60/156,555
<151> 1999-09-29

<150> 60/156,634
<151> 1999-09-29

<150> 60/157,280
<151> 1999-10-01

<150> 60/157,294

<151> 1999-10-01

<150> 60/157,281

<151> 1999-10-01

<150> 60/157,293

<151> 1999-10-01

<150> 60/157,282

<151> 1999-10-01

<150> 09/417,044

<151> 1999-10-12

<150> 09/416,760

<151> 1999-10-12

<160> 74

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 1260

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

atggtcttct cggcagtggt gactgcgttc cataccggga catccaacac aacatttgte 60
gtgtatgaaa acacctacat gaatattaca ctccctccac cattccagca tcttgacctc 120
agtccattgc ttagatatag ttttgaaacc atggctccca ctggtttgag ttccttgacc 180
gtgaatagta cagctgtgcc cacaacacca gcagcattta agagcctaaa ctgcctctt 240
cagatcacc tttctgctat aatgatattc attctgtttg tgtcttttct tgggaacttg 300
gttggttgcc tcatggitta ccaaaaagct gccatgaggt ctgcaattaa catctcctt 360
gccagcctag cttttgcaga catgttgctt gcagtgctga acatgccctt tgccctggta 420

actattctta ctaccgatg gatttttggg aaattcttct gtagggtatc tgctatgttt 480
ttctggttat ttgtataga aggagtagcc atcctgtca tcattagcat agataggttc 540
cttattatag tccagaggca ggataagcta aacctatata gagctaaggt tctgattgca 600
gtttcttggg caacttcctt ttgtgtagct tttcctttag ccgtaggaaa ccccgacctg 660
cagatacctt cccgagctcc ccagtggttg tttgggtaca caaccaatcc aggctaccag 720
gcttatgtga ttttgatttc tctcatttct ttcttcatac ccttcctggt aatactgtac 780
tcatttatgg gcatactcaa cacccttcgg cacaatgcct tgaggatcca tagctaccct 840

gaaggtatat gcctcagcca ggccagcaaa ctgggtctca tgagtcgtca gagacctttc 900
cagatgagca ttgacatggg ctttaaaaca cgtgccttca ccaattttt gattctcttt 960
gctgtcttca ttgtctgtg ggccccattc accatttaca gccttggtgc aacattcagt 1020
aagcactttt actatcagca caactttttt gagattagca cctggctact gtggctctgc 1080
tacctcaagt ctgcattgaa tccgctgac tactactgga ggattaagaa attccatgat 1140

gcttgctgg acatgatgcc taagtccttc aagtttttgc cgcagctccc tggtcacaca 1200
aagcgacgga tacgtcctag tgctgtctat gtgtgtgggg aacatcggac ggtggtgtga 1260

<210> 2
<211> 419
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 2
Met Val Phe Ser Ala Val Leu Thr Ala Phe His Thr Gly Thr Ser Asn
1 5 10 15

Thr Thr Phe Val Val Tyr Glu Asn Thr Tyr Met Asn Ile Thr Leu Pro
20 25 30

Pro Pro Phe Gln His Pro Asp Leu Ser Pro Leu Leu Arg Tyr Ser Phe
35 40 45

Glu Thr Met Ala Pro Thr Gly Leu Ser Ser Leu Thr Val Asn Ser Thr
50 55 60

Ala Val Pro Thr Thr Pro Ala Ala Phe Lys Ser Leu Asn Leu Pro Leu
65 70 75 80

Gln Ile Thr Leu Ser Ala Ile Met Ile Phe Ile Leu Phe Val Ser Phe
85 90 95

Leu Gly Asn Leu Val Val Cys Leu Met Val Tyr Gln Lys Ala Ala Met
100 105 110

Arg Ser Ala Ile Asn Ile Leu Leu Ala Ser Leu Ala Phe Ala Asp Met
115 120 125

Leu Leu Ala Val Leu Asn Met Pro Phe Ala Leu Val Thr Ile Leu Thr
130 135 140

Thr Arg Trp Ile Phe Gly Lys Phe Phe Cys Arg Val Ser Ala Met Phe
145 150 155 160

Phe Trp Leu Phe Val Ile Glu Gly Val Ala Ile Leu Leu Ile Ile Ser
165 170 175

Ile Asp Arg Phe Leu Ile Ile Val Gln Arg Gln Asp Lys Leu Asn Pro
180 185 190

Tyr Arg Ala Lys Val Leu Ile Ala Val Ser Trp Ala Thr Ser Phe Cys
195 200 205

Val Ala Phe Pro Leu Ala Val Gly Asn Pro Asp Leu Gln Ile Pro Ser
210 215 220

Arg Ala Pro Gln Cys Val Phe Gly Tyr Thr Thr Asn Pro Gly Tyr Gln
225 230 235 240

Ala Tyr Val Ile Leu Ile Ser Leu Ile Ser Phe Phe Ile Pro Phe Leu
245 250 255

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

Ala Leu Arg Ile His Ser Tyr Pro Glu Gly Ile Cys Leu Ser Gln Ala
275 280 285

Ser Lys Leu Gly Leu Met Ser Leu Gln Arg Pro Phe Gln Met Ser Ile
290 295 300

Asp Met Gly Phe Lys Thr Arg Ala Phe Thr Thr Ile Leu Ile Leu Phe
305 310 315 320

Ala Val Phe Ile Val Cys Trp Ala Pro Phe Thr Thr Tyr Ser Leu Val
325 330 335

Ala Thr Phe Ser Lys His Phe Tyr Tyr Gln His Asn Phe Phe Glu Ile
340 345 350

Ser Thr Trp Leu Leu Trp Leu Cys Tyr Leu Lys Ser Ala Leu Asn Pro
355 360 365

Leu Ile Tyr Tyr Trp Arg Ile Lys Lys Phe His Asp Ala Cys Leu Asp
370 375 380

Met Met Pro Lys Ser Phe Lys Phe Leu Pro Gln Leu Pro Gly His Thr

385 390 395 400

Lys Arg Arg Ile Arg Pro Ser Ala Val Tyr Val Cys Gly Glu His Arg
405 410 415

Thr Val Val

<210> 3
<211> 1119
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 3
atgttagcca acagtcctc aaccaacagt tctgttctcc cgtgtcctga ctaccgacct 60
accacaccgc tgcacttggg ggtctacagc ttgggtgctgg ctgccgggct cccctcaac 120
gcgctagccc tctgggtctt cctgcgcgcg ctgcgcgtgc actcgggtggg gagcgtgtac 180
atgtgtaacc tggcggccag cgacctgctc ttcacctct cgtgcccgt tcgtctctcc 240
tactacgcac tgcaccactg gcccttcccc gacctcctgt gccagacgac gggcgccatc 300
ttccagatga acatgtacgg cagctgcac ttcctgatgc tcatcaacgt ggaccgctac 360
gccgccatcg tgcacccgct gcgactgcgc cacctgcggc ggccccgcgt ggcgcggtg 420

ctctgcctgg gcgtgtgggc gctcatcctg gtgtttgccg tgcccgcgc cgcgtgcac 480
aggccctcgc gtggccgcta ccgggacctc gaggtgcgcc tatgcttcga gagcttcagc 540
gacgagctgt ggaaaggcag gctgctgcc ctctgtctgc tggccgaggc gctgggcttc 600
ctgctgcccc tggcggcggg ggtctactcg tcgggcccag tcttctggac gctggcgcg 660
cccgacgcca cgagagcca gcggcgggcg aagaccgtgc gcctcctgct ggctaacctc 720
gtcatcttcc tgctgtgctt cgtgcctac aacagcacgc tggcgggtcta cgggctgctg 780
cggagcaagc tgggtggcggc cagcgtgcct gccgcgac gcgtgcgcgg ggtgctgatg 840

gtgatgggct tgcgtggcgg cgccaactgc gtgctggacc cgtgggtgta ctactttagc 900
gccgagggct tccgaacac cctgcgcggc ctgggcactc cgcaccgggc caggacctcg 960
gccaccaacg ggacgcgggc ggcgtcgcg caatccgaaa ggtccgccgt caccaccgac 1020
gccaccaggc cggatgccgc cagtcagggg ctgctccgac cctccgactc ccactctctg 1080
tcttcttca cacagtgtcc ccaggattcc gcctctga 1119

<210> 4
<211> 372
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 4
Met Leu Ala Asn Ser Ser Ser Thr Asn Ser Ser Val Leu Pro Cys Pro
1 5 10 15

Asp Tyr Arg Pro Thr His Arg Leu His Leu Val Val Tyr Ser Leu Val

20 25 30

Leu Ala Ala Gly Leu Pro Leu Asn Ala Leu Ala Leu Trp Val Phe Leu
35 40 45

Arg Ala Leu Arg Val His Ser Val Val Ser Val Tyr Met Cys Asn Leu
50 55 60

Ala Ala Ser Asp Leu Leu Phe Thr Leu Ser Leu Pro Val Arg Leu Ser
65 70 75 80

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

Thr Gly Ala Ile Phe Gln Met Asn Met Tyr Gly Ser Cys Ile Phe Leu
100 105 110

Met Leu Ile Asn Val Asp Arg Tyr Ala Ala Ile Val His Pro Leu Arg
115 120 125

Leu Arg His Leu Arg Arg Pro Arg Val Ala Arg Leu Leu Cys Leu Gly
130 135 140

Val Trp Ala Leu Ile Leu Val Phe Ala Val Pro Ala Ala Arg Val His
145 150 155 160

Arg Pro Ser Arg Cys Arg Tyr Arg Asp Leu Glu Val Arg Leu Cys Phe
165 170 175

Glu Ser Phe Ser Asp Glu Leu Trp Lys Gly Arg Leu Leu Pro Leu Val
180 185 190

Leu Leu Ala Glu Ala Leu Gly Phe Leu Leu Pro Leu Ala Ala Val Val
195 200 205

Tyr Ser Ser Gly Arg Val Phe Trp Thr Leu Ala Arg Pro Asp Ala Thr
210 215 220

Gln Ser Gln Arg Arg Arg Lys Thr Val Arg Leu Leu Leu Ala Asn Leu
225 230 235 240

Val Ile Phe Leu Leu Cys Phe Val Pro Tyr Asn Ser Thr Leu Ala Val
245 250 255

Tyr Gly Leu Leu Arg Ser Lys Leu Val Ala Ala Ser Val Pro Ala Arg
260 265 270

Asp Arg Val Arg Gly Val Leu Met Val Met Val Leu Leu Ala Gly Ala
275 280 285

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

Arg Asn Thr Leu Arg Gly Leu Gly Thr Pro His Arg Ala Arg Thr Ser
305 310 315 320

Ala Thr Asn Gly Thr Arg Ala Ala Leu Ala Gln Ser Glu Arg Ser Ala
325 330 335

Val Thr Thr Asp Ala Thr Arg Pro Asp Ala Ala Ser Gln Gly Leu Leu
340 345 350

Arg Pro Ser Asp Ser His Ser Leu Ser Ser Phe Thr Gln Cys Pro Gln
355 360 365

Asp Ser Ala Leu
370

<210> 5

<211> 1107

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 5

atggccaact ccacagggt gaacgcctca gaagtcgcag gctcgttggg gttgatcctg 60
gcagctgtcg tggaggtggg ggcactgctg ggcaacggcg cgctgctggt cgtgggtgctg 120
cgcacgccgg gactgcgcga cgcgctctac ctggcgacc tgtgcgtcgt ggacctgctg 180
gcgccgcct ccatcatgcc gctgggcctg ctggccgcac cgcccccgg gctgggccgc 240
gtgcgcctgg gccccgcgc atgccgcgc gctcgttcc tctccgcgc tctgctgcc 300
gcctgcacgc tcgggtggc cgcacttggc ctggcacgt accgcctcat cgtgcaccgc 360
ctgcggccag gctcgcggcc gccgcctgtg ctctgtctca ccgccgtgtg gccgcggcg 420

ggactgctgg gcgcgtctc cctgctcggc ccgccggcg caccgcccc tctcctgct 480
cgctgctcgg tcttggctgg ggcctcggg cccttcggc cgctctgggc cctgctggc 540
ttcgctgc ccgcctcct gctgctcggc gcctacggcg gcattctgt ggtggcgct 600
cgcgtgccc tgaggcccc acggccggcg cgcgggtccc gactccgctc ggactctctg 660

gatagccgcc ttccatctt gccgccgtc eggcctcgcc tgcccggggg caaggcgcc 720
ctggcccccag cgtggccgt gggccaattt gcagcctgct ggctgcctta tggctgcgcg 780
tgcctggcgc ccgcagcgcg ggcccgaggaa gccgaagcgg ctgtcacctg ggtcgctac 840

tggccttcg cggtcaccc ctctctgtac gggtgtgtc agcgccccgt gcgcttgga 900
ctgggcccgc tctctgcgc tgcactgcct ggacctgtgc gggcctgcac tccgcaagcc 960
tggcacccgc gggcactctt gcaatgcctc cagagacccc cagagggccc tgccgtaggc 1020
ccttctgagg ctccagaaca gacccccgag ttggcaggag ggcgaggccc cgcataaccag 1080
gggccacctg agagttctct ctctga 1107

<210> 6
<211> 368
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 6
Met Ala Asn Ser Thr Gly Leu Asn Ala Ser Glu Val Ala Gly Ser Leu
1 5 10 15

Gly Leu Ile Leu Ala Ala Val Val Glu Val Gly Ala Leu Leu Gly Asn
20 25 30

Gly Ala Leu Leu Val Val Val Leu Arg Thr Pro Gly Leu Arg Asp Ala
35 40 45

Leu Tyr Leu Ala His Leu Cys Val Val Asp Leu Leu Ala Ala Ala Ser
50 55 60

Ile Met Pro Leu Gly Leu Leu Ala Ala Pro Pro Pro Gly Leu Gly Arg
65 70 75 80

Val Arg Leu Gly Pro Ala Pro Cys Arg Ala Ala Arg Phe Leu Ser Ala
85 90 95

Ala Leu Leu Pro Ala Cys Thr Leu Gly Val Ala Ala Leu Gly Leu Ala
100 105 110

Arg Tyr Arg Leu Ile Val His Pro Leu Arg Pro Gly Ser Arg Pro Pro
115 120 125

Pro Val Leu Val Leu Thr Ala Val Trp Ala Ala Ala Gly Leu Leu Gly
130 135 140

Ala Leu Ser Leu Leu Gly Pro Pro Pro Ala Pro Pro Pro Ala Pro Ala
145 150 155 160

Arg Cys Ser Val Leu Ala Gly Gly Leu Gly Pro Phe Arg Pro Leu Trp
165 170 175

Ala Leu Leu Ala Phe Ala Leu Pro Ala Leu Leu Leu Leu Gly Ala Tyr
180 185 190

Gly Gly Ile Phe Val Val Ala Arg Arg Ala Ala Leu Arg Pro Pro Arg
195 200 205

Pro Ala Arg Gly Ser Arg Leu Arg Ser Asp Ser Leu Asp Ser Arg Leu
210 215 220

Ser Ile Leu Pro Pro Leu Arg Pro Arg Leu Pro Gly Gly Lys Ala Ala
225 230 235 240

Leu Ala Pro Ala Leu Ala Val Gly Gln Phe Ala Ala Cys Trp Leu Pro
245 250 255

Tyr Gly Cys Ala Cys Leu Ala Pro Ala Ala Arg Ala Ala Glu Ala Glu
260 265 270

Ala Ala Val Thr Trp Val Ala Tyr Ser Ala Phe Ala Ala His Pro Phe
275 280 285

Leu Tyr Gly Leu Leu Gln Arg Pro Val Arg Leu Ala Leu Gly Arg Leu
290 295 300

Ser Arg Arg Ala Leu Pro Gly Pro Val Arg Ala Cys Thr Pro Gln Ala
305 310 315 320

Trp His Pro Arg Ala Leu Leu Gln Cys Leu Gln Arg Pro Pro Glu Gly
325 330 335

Pro Ala Val Gly Pro Ser Glu Ala Pro Glu Gln Thr Pro Glu Leu Ala
340 345 350

Gly Gly Arg Ser Pro Ala Tyr Gln Gly Pro Pro Glu Ser Ser Leu Ser
355 360 365

<210> 7
 <211> 1008
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 7
 atggaatcat ctttctcatt tggagtgatc cttgctgtcc tggcctccct catcattgct 60
 actaacacac tagtggctgt ggctgtgctg ctgttgatcc acaagaatga tgggtgcagt 120
 ctctgcttca ctttgaatct ggctgtggct gacaccttga ttggtgtggc catctctggc 180
 ctactcacag accagctctc cagcccttct cggccacac agaagaccct gtgcagcctg 240
 cggatggcat ttgtcacttc ctccgcagct gcctctgtcc tcacggtcac gctgatcacc 300
 tttagacaggt accttgccat caagcagccc ttccgctact tgaagatcat gagtgggttc 360
 gtggccgggg cctgcattgc cgggctgtgg ttagtgtctt acctcattgg ctctctccca 420

 ctcggaatcc ccatgttcca gcagactgcc tacaaagggc agtgcagctt ctttgcctga 480
 ttccaccctc acttcgtgct gacctctcc tgcgttggct tcttcccagc catgctcctc 540
 ttgtcttct tctactgga catgctcaag attgcctcca tgcacagcca gcagattcga 600
 aagatggaac atgcaggagc catggctgga ggttatcgat cccacaggac tcccagcgac 660
 ttcaaagctc tccgtactgt gtctgttctc attgggagct ttgctctatc ctggaccccc 720
 ttccttatca ctggcattgt gcaggtggcc tgccaggagt gtcacctcta cctagtgtg 780
 gaacggtagc tgtggctgct cggcgtgggc aactccctgc tcaaccact catctatgcc 840

 tattggcaga aggaggtgag actgcagctc taccacatgg ccctaggagt gaagaagggtg 900
 ctacacctcat tctctctctt tctctcgcc aggaattgtg gcccagagag gcccaggga 960
 agttcctgtc acatcgtcac tatctccagc tcagagtttg atggctaa 1008

<210> 8
 <211> 335
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 8
 Met Glu Ser Ser Phe Ser Phe Gly Val Ile Leu Ala Val Leu Ala Ser
 1 5 10 15

 Leu Ile Ile Ala Thr Asn Thr Leu Val Ala Val Ala Val Leu Leu Leu
 20 25 30

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

 Val Ala Asp Thr Leu Ile Gly Val Ala Ile Ser Gly Leu Leu Thr Asp

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

Leu Leu Asn Pro Leu Ile Tyr Ala Tyr Trp Gln Lys Glu Val Arg Leu
275 280 285

Gln Leu Tyr His Met Ala Leu Gly Val Lys Lys Val Leu Thr Ser Phe
290 295 300

Leu Leu Phe Leu Ser Ala Arg Asn Cys Gly Pro Glu Arg Pro Arg Glu
305 310 315 320

Ser Ser Cys His Ile Val Thr Ile Ser Ser Ser Glu Phe Asp Gly
325 330 335

<210> 9
<211> 1413
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 9
atggacacta ccatggaagc tgacctgggt gccactggcc acaggccccg cacagagctt 60
gatgatgagg actcctaccc ccaaggtggc tgggacacgg tcttcctggt ggccctgctg 120
ctccttgggc tgccagccaa tgggttgatg gcgtggctgg ccggtccca ggcccggcat 180
ggagctggca cgcgtctggc gctgctctg ctcagcctgg cctctctga cttctgttc 240
ctggcagcag cggccttcca gatctagag atccggcatg ggggacactg gccgctgggg 300
acagctgect gccgcttcta ctacttcta tggggcgtgt cctactctc cggcctcttc 360
ctgctggcgg cctcagcct cgaccgctgc ctgctggcgc tgtgcccaca ctggtaccct 420

gggcaccgcc cagtcgect gccctctgg gtctgcgccg gtgtctgggt gctggccaca 480
ctcttcagcg tgcctggct ggtcttccc gaggtgccg tctggtgta cgacctggtc 540
atctgcctgg acttctggga cagcaggag ctgtcgtga ggatgctgga ggtcctgggg 600
ggcttctgc ctttctctc gctgctctc tgccacgtgc tcaccaggc cacagcctgt 660
cgacactgcc accgccaaca gcagccgca gcctgccggg gcttcgccg tgtggccagg 720
accattctgt cagcctatgt ggtctgagg ctgccctacc agctggcca gctgctctac 780
ctggccttc tgtgggact ctactctggc tacctgctct gggaggccct ggtctactcc 840

gactacctga tctactcaa cagctgctc agecccttc tctgctcat ggccagtgcc 900
gacctcgga cctgctgcg ctccgtgctc tcgtctctc cggcagctct ctgcaggag 960
cggccgggca gttcacgcc cactgagcca cagaccagc tagattctga gggccaact 1020
ctgccagagc cgatggcaga ggccagtc cagatggatc ctgtggcca gcctcaggtg 1080
aaccacacac tcagccagc atcggatecc acagctcagc cacagctgaa cctacggcc 1140
cagccacagt cggateccac agccagcca cagctgaacc tcattggcca gccacagtea 1200
gattctgtgg ccagccaca ggcagacact aacgtccaga cccctgcacc tgctgccagt 1260

tctgtgcca gtccctgtga tgaagcttc ccaacccat cctcgcattc taccacagg 1320
gcccttgagg accagccac acctctgcc tctgaaggag aaagcccag cagcaccgc 1380
ccagaggcgg ccccgggcgc agggccacg tga 1413

<210> 10
<211> 468

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Met Asp Thr Thr Met Glu Ala Asp Leu Gly Ala Thr Gly His Arg Pro
1 5 10 15

Arg Thr Glu Leu Asp Asp Glu Asp Ser Tyr Pro Gln Gly Gly Trp Asp
20 25 30

Thr Val Phe Leu Val Ala Leu Leu Leu Leu Gly Leu Pro Ala Asn Gly
35 40 45

Leu Met Ala Trp Leu Ala Gly Ser Gln Ala Arg His Gly Ala Gly Thr
50 55 60

Arg Leu Ala Leu Leu Leu Leu Ser Leu Ala Leu Ser Asp Phe Leu Phe
65 70 75 80

Leu Ala Ala Ala Ala Phe Gln Ile Leu Glu Ile Arg His Gly Gly His
85 90 95

Trp Pro Leu Gly Thr Ala Ala Cys Arg Phe Tyr Tyr Phe Leu Trp Gly
100 105 110

Val Ser Tyr Ser Ser Gly Leu Phe Leu Leu Ala Ala Leu Ser Leu Asp
115 120 125

Arg Cys Leu Leu Ala Leu Cys Pro His Trp Tyr Pro Gly His Arg Pro
130 135 140

Val Arg Leu Pro Leu Trp Val Cys Ala Gly Val Trp Val Leu Ala Thr
145 150 155 160

Leu Phe Ser Val Pro Trp Leu Val Phe Pro Glu Ala Ala Val Trp Trp
165 170 175

Tyr Asp Leu Val Ile Cys Leu Asp Phe Trp Asp Ser Glu Glu Leu Ser
180 185 190

Leu Arg Met Leu Glu Val Leu Gly Gly Phe Leu Pro Phe Leu Leu Leu

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

Ala Ser Ser Val Pro Ser Pro Cys Asp Glu Ala Ser Pro Thr Pro Ser
420 425 430

Ser His Pro Thr Pro Gly Ala Leu Glu Asp Pro Ala Thr Pro Pro Ala
435 440 445

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

Ala Gly Pro Thr
465

<210> 11
<211> 1248
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 11
atgtcaggga tggaaaaact tcagaatgct tcttggatct accagcagaa actagaagat 60
ccattccaga aacacctgaa cagcaccgag gagtatctgg ccttcctctg cggacctcgg 120
cgcagccact tcttctccc cgtgtctgtg gtgtatgtgc caattttgt ggtgggggtc 180
attggcaatg tcttgggtgtg cctgggtgatt ctgcagcacc aggctatgaa gacgcccacc 240
aactactacc tcttcagect ggcggtctct gacctcctgg tectgtcctt tggaaatgcc 300
ctggagggtct atgagatgtg gcgcaactac cttttcttgt teggcccggt gggctgctac 360
ttcaagacgg cctctttga gaccgtgtgc ttgcctcca tctcagcat caccaccgtc 420

agcgtggagc gctacgtggc catctacac ccgttccgag ccaaactgca gagcacccgg 480
cgccggggccc tcaggatcct cggcatcgtc tggggcttct ccgtgctctt ctccctgcc 540
aacaccagca tccatggcat caagttccac tacttccca atgggtccct ggtcccaggt 600
tcggccacct gtacggtcat caagcccatg tggatctaca attcatcat ccaggtcacc 660
tcttctctat tctacctct ccccatgact gtcacagtg tctctacta cctcatggca 720
ctcagactaa agaaagacaa atctcttgag gcagatgaag ggaatgcaaa tattcaaaga 780
ccctgcagaa aatcagtaa caagatgctg tttgtcttgg tcttagtgtt tgctatctgt 840

tgggccccgt tccacattga ccgactcttc ttcagctttg tggaggagtg gagtgaatcc 900
ctggctgtg tggtcaacct cgtccatgtg gtgtcagggtg tcttcttcta cctgagctca 960
gctgtcaacc ccattatcta taacctactg tctcgcgct tccaggcagc attccagaat 1020
gtgatctctt ctttccaca acagtggcac tcccagcatg acccacagtt gccacctgcc 1080
cagcgggaaca tcttctgac agaatgccac tttgtggagc tgaccgaaga tataggtccc 1140
caattcccat gtcagtcac catgcacaac tctcacctcc caacagccct ctctagttaa 1200
cagatgtcaa gaacaaacta tcaaagcttc cactttaaca aaacctga 1248

<210> 12
<211> 415
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 12

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

Lys Leu Glu Asp Pro Phe Gln Lys His Leu Asn Ser Thr Glu Glu Tyr
20 25 30

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

Ser Val Val Tyr Val Pro Ile Phe Val Val Gly Val Ile Gly Asn Val
50 55 60

Leu Val Cys Leu Val Ile Leu Gln His Gln Ala Met Lys Thr Pro Thr
65 70 75 80

Asn Tyr Tyr Leu Phe Ser Leu Ala Val Ser Asp Leu Leu Val Leu Leu
85 90 95

Leu Gly Met Pro Leu Glu Val Tyr Glu Met Trp Arg Asn Tyr Pro Phe
100 105 110

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

Val Cys Phe Ala Ser Ile Leu Ser Ile Thr Thr Val Ser Val Glu Arg
130 135 140

Tyr Val Ala Ile Leu His Pro Phe Arg Ala Lys Leu Gln Ser Thr Arg
145 150 155 160

Arg Arg Ala Leu Arg Ile Leu Gly Ile Val Trp Gly Phe Ser Val Leu
165 170 175

Phe Ser Leu Pro Asn Thr Ser Ile His Gly Ile Lys Phe His Tyr Phe
180 185 190

Pro Asn Gly Ser Leu Val Pro Gly Ser Ala Thr Cys Thr Val Ile Lys
195 200 205

Pro Met Trp Ile Tyr Asn Phe Ile Ile Gln Val Thr Ser Phe Leu Phe
210 215 220

Tyr Leu Leu Pro Met Thr Val Ile Ser Val Leu Tyr Tyr Leu Met Ala
225 230 235 240

Leu Arg Leu Lys Lys Asp Lys Ser Leu Glu Ala Asp Glu Gly Asn Ala
245 250 255

Asn Ile Gln Arg Pro Cys Arg Lys Ser Val Asn Lys Met Leu Phe Val
260 265 270

Leu Val Leu Val Phe Ala Ile Cys Trp Ala Pro Phe His Ile Asp Arg
275 280 285

Leu Phe Phe Ser Phe Val Glu Glu Trp Ser Glu Ser Leu Ala Ala Val
290 295 300

Phe Asn Leu Val His Val Val Ser Gly Val Phe Phe Tyr Leu Ser Ser
305 310 315 320

Ala Val Asn Pro Ile Ile Tyr Asn Leu Leu Ser Arg Arg Phe Gln Ala
325 330 335

Ala Phe Gln Asn Val Ile Ser Ser Phe His Lys Gln Trp His Ser Gln
340 345 350

His Asp Pro Gln Leu Pro Pro Ala Gln Arg Asn Ile Phe Leu Thr Glu
355 360 365

Cys His Phe Val Glu Leu Thr Glu Asp Ile Gly Pro Gln Phe Pro Cys
370 375 380

Gln Ser Ser Met His Asn Ser His Leu Pro Thr Ala Leu Ser Ser Glu
385 390 395 400

Gln Met Ser Arg Thr Asn Tyr Gln Ser Phe His Phe Asn Lys Thr
405 410 415

<210> 13

<211> 1173

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 13

```

atgccagata ctaatagcac aatcaattta tcactaagca ctcgtgttac tttagcattt 60
tttatgtcct tagtagcttt tgctataatg ctaggaaatg ctttggtcac tttagctttt 120
gtggtggaca aaaaccttag acatcgaagt agttattttt ttcttaactt ggccatctct 180
gacttctttg tgggtgtgat ctccattcct ttgtacatcc ctcacacgct gttcgaatgg 240
gattttggaa aggaaatctg tgtattttgg ctactactg actatctgtt atgtacagca 300
tctgtatata acattgtcct catcagctat gatcgatacc tgtcagtcctc aaatgctgtg 360
tcttatagaa ctcaacatac tggggtcttg aagattgtta ctctgatggt ggccgttttg 420

gtgctggcct tcttagtgaa tgggccaatg attctagttt cagagtcttg gaaggatgaa 480
ggtagtgaat gtgaacctgg atttttttcg gaatggtaca tccttgccat cacatcattc 540
ttggaattcg tgatcccagt catcttagtc gcttatttca acatgaatat ttattggagc 600
ctgtggaagc gtgatcatct cagtaggtgc caaagccatc ctggactgac tgctgtctct 660
tccaacatct gtggacactc attcagaggt agactatctt caaggagatc tctttctgca 720
tcgacagaag ttctgcatc ctttcattca gagagacaga ggagaaagag tagtctcatg 780
ttttctcaa gaaccaagat gaatagcaat acaattgctt ccaaaatggg ttccttctcc 840

caatcagatt ctgtagctct tcaccaaagg gaacatgttg aactgcttag agccaggaga 900
ttagccaagt cactggccat tctcttaggg gtttttctg tttgctgggc tccatattct 960
ctgttcacaa ttgtccttc attttattcc tcagcaacag gtctctaaac agtttggat 1020
agaattgcat ttggttca gtggttcaat tctttgtca atctctttt gtatccattg 1080
tgtcacaagc gctttcaaaa ggctttcttg aaaatatatt gtataaaaaa gcaacctcta 1140
ccatcacaac acagtcggtc agtatcttct taa 1173

```

<210> 14

<211> 390

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

```

Met Pro Asp Thr Asn Ser Thr Ile Asn Leu Ser Leu Ser Thr Arg Val
  1             5             10             15

Thr Leu Ala Phe Phe Met Ser Leu Val Ala Phe Ala Ile Met Leu Gly
      20             25             30

Asn Ala Leu Val Ile Leu Ala Phe Val Val Asp Lys Asn Leu Arg His
      35             40             45

Arg Ser Ser Tyr Phe Phe Leu Asn Leu Ala Ile Ser Asp Phe Phe Val
      50             55             60

Gly Val Ile Ser Ile Pro Leu Tyr Ile Pro His Thr Leu Phe Glu Trp
      65             70             75             80

```

Asp Phe Gly Lys Glu Ile Cys Val Phe Trp Leu Thr Thr Asp Tyr Leu
85 90 95

Leu Cys Thr Ala Ser Val Tyr Asn Ile Val Leu Ile Ser Tyr Asp Arg
100 105 110

Tyr Leu Ser Val Ser Asn Ala Val Ser Tyr Arg Thr Gln His Thr Gly
115 120 125

Val Leu Lys Ile Val Thr Leu Met Val Ala Val Trp Val Leu Ala Phe
130 135 140

Leu Val Asn Gly Pro Met Ile Leu Val Ser Glu Ser Trp Lys Asp Glu
145 150 155 160

Gly Ser Glu Cys Glu Pro Gly Phe Phe Ser Glu Trp Tyr Ile Leu Ala
165 170 175

Ile Thr Ser Phe Leu Glu Phe Val Ile Pro Val Ile Leu Val Ala Tyr
180 185 190

Phe Asn Met Asn Ile Tyr Trp Ser Leu Trp Lys Arg Asp His Leu Ser
195 200 205

Arg Cys Gln Ser His Pro Gly Leu Thr Ala Val Ser Ser Asn Ile Cys
210 215 220

Gly His Ser Phe Arg Gly Arg Leu Ser Ser Arg Arg Ser Leu Ser Ala
225 230 235 240

Ser Thr Glu Val Pro Ala Ser Phe His Ser Glu Arg Gln Arg Arg Lys
245 250 255

Ser Ser Leu Met Phe Ser Ser Arg Thr Lys Met Asn Ser Asn Thr Ile
260 265 270

Ala Ser Lys Met Gly Ser Phe Ser Gln Ser Asp Ser Val Ala Leu His
275 280 285

Gln Arg Glu His Val Glu Leu Leu Arg Ala Arg Arg Leu Ala Lys Ser
290 295 300

Leu Ala Ile Leu Leu Gly Val Phe Ala Val Cys Trp Ala Pro Tyr Ser
305 310 315 320

Leu Phe Thr Ile Val Leu Ser Phe Tyr Ser Ser Ala Thr Gly Pro Lys
325 330 335

Ser Val Trp Tyr Arg Ile Ala Phe Trp Leu Gln Trp Phe Asn Ser Phe
340 345 350

Val Asn Pro Leu Leu Tyr Pro Leu Cys His Lys Arg Phe Gln Lys Ala
355 360 365

Phe Leu Lys Ile Phe Cys Ile Lys Lys Gln Pro Leu Pro Ser Gln His
370 375 380

Ser Arg Ser Val Ser Ser
385 390

<210> 15
<211> 1128
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 15
atggcgaacg cgagcgagcc ggggtggcagc ggccggcggcg aggcggccgc cctgggcctc 60
aagctggcca cgctcagcct gctgctgtgc gtgagcctag cgggcaacgt gctgttcgcg 120
ctgctgatcg tgcgggagcg cagcctgcac cgcgccccgt actacctgct gctcgacctg 180
tgcttgccg acgggctcgc cgcgctcgcc tgctccccgg ccgtcatgct ggccggcggg 240
cgtgcggcgg ccgcccgggg ggccggcccg ggccgctgg gctgcaagct gctcgccctc 300
ctggccgcgc tcttctgctt ccacgccgcc ttctgtgtgc tgggcgtggg cgtcacccgc 360
tacctggcca tcgcgcacca ccgcttctat gcagagcgcc tggccggctg gccgtgcgcc 420

gccatgctgg tgtgcgcgc ctgggcgctg gcgctggccg cgcccttccc gccagtgtg 480
gacggcgggtg gcgacgacga ggacgcgccg tgcgcctgg agcagcggcc cgacggcgcc 540
cccggcgcgc tgggcttctt gctgctgtg gccgtggtgg tgggcgccac gcacctgtc 600
tacctccgc tgccttctt catccacgac cgcgcgaaga tgcggcccgc gcgctggtg 660
cccgcctca gccacgactg gaccttccac ggcccgggcg ccaccggcca ggccggccgc 720
aactggacgg cgggcttcgg ccgcccggccc acgcccggcg cgcttgtggg catccggccc 780
gcagggccgg gccgcggcg gcgcccctc ctgctgtgg aagaattca gacggagaag 840

aggctgtgca agatgttcta cgccgtcacg ctgctcttcc tgctcctctg ggggccctac 900
gtcgtggcca gctacctgcg ggtctgtgtg cggcccggcg ccgtccccca ggcctacctg 960
acggcctccg tgtggtgac cttcgcgcag gccggcatca acccgtcgt gtgcttctc 1020
ttcaacagg agctgaggga ctgcttcagg gccagttcc cctgtgcca gagccccgg 1080
accacccagg cgacccatcc ctgcgacctg aaaggcattg gtttatga 1128

<210> 16

<211> 375

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

Met Ala Asn Ala Ser Glu Pro Gly Gly Ser Gly Gly Gly Glu Ala Ala
1 5 10 15

Ala Leu Gly Leu Lys Leu Ala Thr Leu Ser Leu Leu Leu Cys Val Ser
20 25 30

Leu Ala Gly Asn Val Leu Phe Ala Leu Leu Ile Val Arg Glu Arg Ser
35 40 45

Leu His Arg Ala Pro Tyr Tyr Leu Leu Leu Asp Leu Cys Leu Ala Asp
50 55 60

Gly Leu Arg Ala Leu Ala Cys Leu Pro Ala Val Met Leu Ala Ala Arg
65 70 75 80

Arg Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro Pro Gly Ala Leu Gly Cys Lys
85 90 95

Leu Leu Ala Phe Leu Ala Ala Leu Phe Cys Phe His Ala Ala Phe Leu
100 105 110

Leu Leu Gly Val Gly Val Thr Arg Tyr Leu Ala Ile Ala His His Arg
115 120 125

Phe Tyr Ala Glu Arg Leu Ala Gly Trp Pro Cys Ala Ala Met Leu Val
130 135 140

Cys Ala Ala Trp Ala Leu Ala Leu Ala Ala Ala Phe Pro Pro Val Leu
145 150 155 160

Asp Gly Gly Gly Asp Asp Glu Asp Ala Pro Cys Ala Leu Glu Gln Arg
165 170 175

Pro Asp Gly Ala Pro Gly Ala Leu Gly Phe Leu Leu Leu Leu Ala Val

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

<210> 17
 <211> 1002
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 17

```

atgaacacca cagtgatgca aggcttcaac agatctgagc ggtgccccag agacactcgg 60
atagtacagc tggatattccc agccctctac acagtggttt tcttgaccgg catcctgctg 120
aatacttttg ctcgtgggt gtttgttcac atccccagct cctccacctt catcatctac 180
ctcaaaaaca ctttgggtgc cgacttgata atgacactca tgcctccttt caaaatcctc 240
tctgactcac acctggcacc ctggcagctc agagcttttg tgtgtcgttt ttcttcggtg 300
atattttatg agaccatgta tgtgggcata gtgctgttag ggctcatagc ctttgacaga 360
ttcctcaaga tcatcagacc tttagaaaat atttttctaa aaaaacctgt ttttgcaaaa 420

acggtctcaa tcttcatctg gttctttttg ttcttcatct ccttgccaaa tacgatcttg 480
agcaacaagg aagcaacacc atcgtctgtg aaaaagtgtg cttcctttaa ggggcctctg 540
gggctgaaat ggcatcaaat ggtaaaatac atatgccagt ttattttctg gactgttttt 600
atcctaatagc ttgtgtttta tgtggttatt gcaaaaaaag tataatgattc ttatagaaag 660
tccaaaagta aggacagaaa aaacaacaaa aagctggaag gcaaagtatt tgttgtcgtg 720
gctgtcttct ttgtgtgttt tgctccattt cattttgcca gagttccata tactcacagt 780
caaaccaaca ataagactga ctgtagactg caaaatcaac tgtttattgc taaagaacaa 840

actctctttt tggcagcaac taacatttgi atggatccct taatatacat attcttatgt 900
aaaaaattca cagaaaagct accatgtatg caaggagaaa agaccacagc atcaagccaa 960
gaaaatcata gcagtcagac agacaacata acctaggct ga 1002

```

<210> 18

<211> 333

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

```

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

Arg Asp Thr Arg Ile Val Gln Leu Val Phe Pro Ala Leu Tyr Thr Val
      20             25             30

Val Phe Leu Thr Gly Ile Leu Leu Asn Thr Leu Ala Leu Trp Val Phe
      35             40             45

Val His Ile Pro Ser Ser Ser Thr Phe Ile Ile Tyr Leu Lys Asn Thr
      50             55             60

Leu Val Ala Asp Leu Ile Met Thr Leu Met Leu Pro Phe Lys Ile Leu
      65             70             75             80

Ser Asp Ser His Leu Ala Pro Trp Gln Leu Arg Ala Phe Val Cys Arg
      85             90             95

```

Phe Ser Ser Val Ile Phe Tyr Glu Thr Met Tyr Val Gly Ile Val Leu
100 105 110

Leu Gly Leu Ile Ala Phe Asp Arg Phe Leu Lys Ile Ile Arg Pro Leu
115 120 125

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

Phe Ile Trp Phe Phe Leu Phe Phe Ile Ser Leu Pro Asn Thr Ile Leu
145 150 155 160

Ser Asn Lys Glu Ala Thr Pro Ser Ser Val Lys Lys Cys Ala Ser Leu
165 170 175

Lys Gly Pro Leu Gly Leu Lys Trp His Gln Met Val Asn Asn Ile Cys
180 185 190

Gln Phe Ile Phe Trp Thr Val Phe Ile Leu Met Leu Val Phe Tyr Val
195 200 205

Val Ile Ala Lys Lys Val Tyr Asp Ser Tyr Arg Lys Ser Lys Ser Lys
210 215 220

Asp Arg Lys Asn Asn Lys Lys Leu Glu Gly Lys Val Phe Val Val Val
225 230 235 240

Ala Val Phe Phe Val Cys Phe Ala Pro Phe His Phe Ala Arg Val Pro
245 250 255

Tyr Thr His Ser Gln Thr Asn Asn Lys Thr Asp Cys Arg Leu Gln Asn
260 265 270

Gln Leu Phe Ile Ala Lys Glu Thr Thr Leu Phe Leu Ala Ala Thr Asn
275 280 285

Ile Cys Met Asp Pro Leu Ile Tyr Ile Phe Leu Cys Lys Lys Phe Thr
290 295 300

Glu Lys Leu Pro Cys Met Gln Gly Arg Lys Thr Thr Ala Ser Ser Gln

305 310 315 320

Glu Asn His Ser Ser Gln Thr Asp Asn Ile Thr Leu Gly
325 330

<210> 19
<211> 1122
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 19
atggccaaca ctaccggaga gcctgaggag gtgagcggcg ctctgtcccc accgtccgca 60
tcagcttatg tgaagctggg actgctggga ctgattatgt gcgtgagcct ggccgggtaac 120
gccatcttgt cctgctggg gctcaaggag cgtgccctgc acaaggctcc ttactacttc 180
ctgctggacc tgtgcctggc cgatggcata cgctctgccg tctgcttccc ctttgtgctg 240
gcttctgtgc gccacggctc ttcatggacc ttcatgtcac tcagctgcaa gatttgtggc 300
tttatggcgg tgctcttttg cttccatgcg gccttcatgc tgttctgcat cagcgtcacc 360
cgctacatgg ccatcgccca ccaccgcttc tacgccaagc gcatgacact ctggacatgc 420

gcggctgtca tctgcatggc ctggaccctg tctgtggcca tggccttccc acctgtcttt 480
gacgtgggca cctacaagtt tattcgggag gaggaccagt gcatctttga gcatcgctac 540
ttcaaggcca atgacacgct gggcttcatg cttatgttgg ctgtgctcat ggcagctacc 600
catgtgtct acggcaagct gctcctcttc gattatcgtc accgcaagat gaagccagtg 660
cagatgggtc cagccatcag ccagaactgg acattccatg gtcccggggc caccggccag 720
gctgtgtcca actggatcgc cggctttggc cgtgggcccc tgccaccaac cctgtctggg 780
atccggcaga atgggcatgc agccagccgg cggctactgg gcatggacga ggtcaagggt 840

gaaaagcagc tgggccgcat gttctacgcg atcacactgc tctttctgct cctctggtca 900
ccctacatcg tggcctgcta ctggcgagtg tttgtgaaag cctgtgctgt gccccaccgc 960
tacctggcca ctgctgtttg gatgagcttc gccagagctg ccgtcaaccc aattgtctgc 1020
ttcctgctca acaaggacct caagaagtgc ctgaccactc acgccccctg ctggggcaca 1080
ggaggtgccc cggctccag agaaccctac tgtgtcatgt ga 1122

<210> 20
<211> 373
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 20
Met Ala Asn Thr Thr Gly Glu Pro Glu Glu Val Ser Gly Ala Leu Ser
1 5 10 15

Pro Pro Ser Ala Ser Ala Tyr Val Lys Leu Val Leu Leu Gly Leu Ile
20 25 30

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

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

Thr Leu Leu Gly Ile Arg Gln Asn Gly His Ala Ala Ser Arg Arg Leu
260 265 270

Leu Gly Met Asp Glu Val Lys Gly Glu Lys Gln Leu Gly Arg Met Phe
275 280 285

Tyr Ala Ile Thr Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Ser Pro Tyr Ile Val
290 295 300

Ala Cys Tyr Trp Arg Val Phe Val Lys Ala Cys Ala Val Pro His Arg
305 310 315 320

Tyr Leu Ala Thr Ala Val Trp Met Ser Phe Ala Gln Ala Ala Val Asn
325 330 335

Pro Ile Val Cys Phe Leu Leu Asn Lys Asp Leu Lys Lys Cys Leu Thr
340 345 350

Thr His Ala Pro Cys Trp Gly Thr Gly Gly Ala Pro Ala Pro Arg Glu
355 360 365

Pro Tyr Cys Val Met
370

<210> 21
<211> 1053
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 21
atggctttgg aacagaacca gtcaacagat tattattatg aggaaaatga aatgaatggc 60
acttatgact acagtcaata tgaattgac tgatcaaag aagatgtcag agaatttgca 120
aaagttttcc tccctgtatt cctcacaata gctttcgtca ttggacttgc aggcaattcc 180
atggtagtgg caatttatgc ctattacaag aaacagagaa ccaaaacaga tgtgtacatc 240
ctgaatttgg ctgtagcaga ttactcctt ctattcactc tgcctttttg ggctgttaat 300
gcagttcatg ggtgggtttt agggaaaata atgtgcaaaa taacttcagc ctgttacaca 360
ctaaactttg tctctggaat gcagtttctg gcttgcatca gcatagacag atatgtggca 420

gtaactaatg tccccageca atcaggagtg ggaaaacat gctggatcat ctgtttctgt 480
gtctggatgg ctgccatctt gctgagcata cccagctgg tttttatcac agtaaatgac 540
aatgctaggt gcatteccat tttccccgc tacctaggaa catcaatgaa agcattgatt 600
caaatgctag agatctgcat tggatttgta gtaccctttc ttattatggg ggtgtgctac 660
tttatcacgg caaggacact catgaagatg ccaaacatta aaatatctcg acccctaaaa 720
gttctgctca cagtcgttat agttttcatt gtcactcaac tgccttataa cattgtcaag 780
ttctgccgag ccatagacat catctactcc ctgatcacca gctgcaacat gagcaaacgc 840

atggacatcg ccatacaagt cacagaaagc attgcactct ttcacagctg cctcaaccca 900
atcctttatg tttttatggg agcatctttc aaaaactacg ttatgaaagt ggccaagaaa 960
tatgggtcct ggagaagaca gagacaaagt gtggaggagt ttcttttga ttctgagggt 1020
cctacagagc caaccagtac ttttagcatt taa 1053

<210> 22
<211> 350
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 22
Met Ala Leu Glu Gln Asn Gln Ser Thr Asp Tyr Tyr Tyr Glu Glu Asn
1 5 10 15

Glu Met Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Ser Gln Tyr Glu Leu Ile Cys Ile
20 25 30

Lys Glu Asp Val Arg Glu Phe Ala Lys Val Phe Leu Pro Val Phe Leu
35 40 45

Thr Ile Ala Phe Val Ile Gly Leu Ala Gly Asn Ser Met Val Val Ala
50 55 60

Ile Tyr Ala Tyr Tyr Lys Lys Gln Arg Thr Lys Thr Asp Val Tyr Ile
65 70 75 80

Leu Asn Leu Ala Val Ala Asp Leu Leu Leu Leu Phe Thr Leu Pro Phe
85 90 95

Trp Ala Val Asn Ala Val His Gly Trp Val Leu Gly Lys Ile Met Cys
100 105 110

Lys Ile Thr Ser Ala Leu Tyr Thr Leu Asn Phe Val Ser Gly Met Gln
115 120 125

Phe Leu Ala Cys Ile Ser Ile Asp Arg Tyr Val Ala Val Thr Asn Val
130 135 140

Pro Ser Gln Ser Gly Val Gly Lys Pro Cys Trp Ile Ile Cys Phe Cys
145 150 155 160

Val Trp Met Ala Ala Ile Leu Leu Ser Ile Pro Gln Leu Val Phe Tyr

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

<210> 23

<211> 1116

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 23

atgccaggaa acgccacccc agtgaccacc actgccccgt gggcctccct gggcctctcc 60
 gccaaagacct gcaacaacgt gtcccttcgaa gagagcagga tagtcctggt cgtgggtgac 120
 agcgcgggtgt gcacgtcggg ggtgccggcc aactgcctga ctgcgtggct ggcgctgctg 180
 caggctactgc agggcaacgt gctggccgtc tacctgctct gcctggcact ctgcgaactg 240
 ctgtacacag gcacgtcgcc actctgggtc atctatatcc gcaaccagca ccgctggacc 300
 ctaggcctgc tggcctcgaa ggtgaccgcc tacatcttct tctgcaacat ctacgtcagc 360
 atcctcttcc tgtgctgcat ctcttcgcac cgcttcgtgg ccgtgggtga cgcgctggag 420
 agtcggggcc gccgccggcg gaggaccgcc atcctcatct ccgctgcat cttcatcctc 480
 gtcgggatcg ttactaccc ggtgttccag acggaagaca aggagacctg ctttgacatg 540
 ctgcagatgg acagcaggat tgccgggtac tactacgcca gggtcaccgt tggctttgcc 600
 atccctctct ccatcatcgc cttaccaac caccggatct tcaggagcat caagcagagc 660
 atgggcttaa gcctgccca gaaggccaag gtgaagcact cggccatcgc ggtgggtgtc 720
 atcttctag tctgcttcgc cccgtaccac ctggttctcc tcgtcaaagc cgctgccttt 780
 tcctactaca gaggagacag gaacgccatg tgcggcttgg aggaaaggct gtacacagcc 840
 tctgtgggtgt ttctgtgctt gtccacgggtg aacggcgtgg ctgaccccat tatctacgtg 900
 ctggccacgg accattcccg ccaagaagtg tccagaatcc ataaggggtg gaaagagtgg 960
 tccatgaaga cagacgtcac caggctcacc cacagcaggg acaccgagga gctgcagtgc 1020
 cccgtggccc ttgcagacca ctacaccttc tccaggcccg tgcaccacc agggtcacca 1080
 tgccctgcaa agaggctgat tgaggagtcc tgcgtga 1116

<210> 24
 <211> 371
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 24
 Met Pro Gly Asn Ala Thr Pro Val Thr Thr Thr Ala Pro Trp Ala Ser
 1 5 10 15

Leu Gly Leu Ser Ala Lys Thr Cys Asn Asn Val Ser Phe Glu Glu Ser
 20 25 30

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

Pro Ala Asn Cys Leu Thr Ala Trp Leu Ala Leu Leu Gln Val Leu Gln
 50 55 60

Gly Asn Val Leu Ala Val Tyr Leu Leu Cys Leu Ala Leu Cys Glu Leu
 65 70 75 80

Leu Tyr Thr Gly Thr Leu Pro Leu Trp Val Ile Tyr Ile Arg Asn Gln
 85 90 95

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

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

Ser Met Lys Thr Asp Val Thr Arg Leu Thr His Ser Arg Asp Thr Glu
325 330 335

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

Pro Val His Pro Pro Gly Ser Pro Cys Pro Ala Lys Arg Leu Ile Glu
355 360 365

Glu Ser Cys
370

<210> 25
<211> 1113
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 25
atggcgaact atagccatgc agctgacaac attttgcaaa atctctcgcc tctaacagcc 60
tttctgaaac tgacttcctt gggtttcata ataggagtca gcgtggtggg caacctcctg 120
atctccattt tgctagttaa agataagacc ttgcatagag caccttacta cttcctgttg 180
gatctttgct gttcagatat cctcagatct gcaatttggt tccatttgtg gttcaactct 240
gtcaaaaatg gctctacctg gacttatggg actctgactt gcaaagtgat tgcctttctg 300
ggggttttgt cctgtttcca cactgctttc atgctcttct gcatcagtgt caccagatac 360
ttagctatcg cccatcacccg cttctataca aagaggctga ctttttgac gtgtctggct 420

gtgatctgta tgggtgtggac tctgtctgtg gccatggcat tteccceggg tttagacgtg 480
ggcacttact cattcattag ggaggaagat caatgcacct tccaacaccg ctccttcagg 540
gctaattgatt cttaggatt tatgtctgct cttgtcttca tctctctagc cacacagctt 600
gtctacctca agctgatatt tttcgtccac gatcgaagaa aaatgaagcc agtccagttt 660
gtagcagcag tcagccagaa ctggactttt catggctcctg gagccagtgg ccaggcagct 720
gccaattggc tagcaggatt tgggaaggggt cccacaccac ccaccttgct gggcatcagg 780
caaaatgcaa acaccacagg cagaagaagg ctatttggtct tagacgagtt caaaatggag 840

aaaagaatca gcagaatgtt ctatataatg acttttctgt ttctaacctt gtggggcccc 900
tacctgggtg cctgttatgt gagagttttt gcaagagggc ctgtagtacc aggggggattt 960
ctaacagctg ctgtctggat gagttttgcc caagcaggaa tcaatccttt tgtctgcatt 1020
ttctcaaaca gggagctgag gcgctgtttc agcacaacce ttctttactg cagaaaaatcc 1080
aggttaccaa gggaacctta ctgtgttata tga 1113

<210> 26
<211> 370
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 26
Met Ala Asn Tyr Ser His Ala Ala Asp Asn Ile Leu Gln Asn Leu Ser

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

Ser Gln Asn Trp Thr Phe His Gly Pro Gly Ala Ser Gly Gln Ala Ala
225 230 235 240

Ala Asn Trp Leu Ala Gly Phe Gly Arg Gly Pro Thr Pro Pro Thr Leu
245 250 255

Leu Gly Ile Arg Gln Asn Ala Asn Thr Thr Gly Arg Arg Arg Leu Leu
260 265 270

Val Leu Asp Glu Phe Lys Met Glu Lys Arg Ile Ser Arg Met Phe Tyr
275 280 285

Ile Met Thr Phe Leu Phe Leu Thr Leu Trp Gly Pro Tyr Leu Val Ala
290 295 300

Cys Tyr Trp Arg Val Phe Ala Arg Gly Pro Val Val Pro Gly Gly Phe
305 310 315 320

Leu Thr Ala Ala Val Trp Met Ser Phe Ala Gln Ala Gly Ile Asn Pro
325 330 335

Phe Val Cys Ile Phe Ser Asn Arg Glu Leu Arg Arg Cys Phe Ser Thr
340 345 350

Thr Leu Leu Tyr Cys Arg Lys Ser Arg Leu Pro Arg Glu Pro Tyr Cys
355 360 365

Val Ile
370

<210> 27

<211> 1080

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 27

atgcaggctcc cgaacagcac cggcccgagc aacgcgacgc tgcagatgct gcggaacccg 60
gcgatcgagg tggccctgcc cgtggtgtac tcgctggtgg cggcggtcag catcccgggc 120
aacctcttct ctctgtgggt gctgtgccgg cgcattggggc ccagatcccc gtcggtcac 180
ttcatgatca acctgagcgt caccgacctg atgctggcca gcgtgttgcc ttccaaatc 240
tactaccatt gcaaccgcca ccaatgggta ttcgggggtgc tgctttgcaa cgtggtgacc 300
gtggcctttt acgcaaacat gtattccagc atcctcacca tgacctgtat cagcgtggag 360
cgcttctctg gggctctgta cccgtcagc tccaagcgtt ggccgcccgc tcgttacgcg 420

gtggcgcgt gtgcaggac ctggctgctg ctctgaccg cctgtgccc gctggcgcgc 480
accgatctca cctaccgcgt gcacgccctg ggcatcatca cctgcttcga cgtcctcaag 540
tggacgatgc tcccacgcgt ggccatgtgg gccgtgttcc tcttcacat cttcatcctg 600
ctgttctca tccgttctg gatcacctg gcttgttaca cgccacat cctcaagctg 660
ttgcgcacgg aggaggcgca cggccgggag cagcggaggc gcgcgggtggg cctggcgcgc 720
gtggtcttgc tggcctttgt cacctgcttc gcccacaaca acttcgtgct cctggcgcac 780
atcgtgagcc gcctgttcta cggcaagagc tactaccacg tgtacaagct cacgctgtgt 840

ctcagctgcc tcaacaactg tctggaccg tttgtttatt actttgcgtc ccgggaattc 900
cagctgcgcc tgcgggaata tttgggctgc cgcgggtgc ccagagacac cctggacacg 960
cgccgcgaga gccctttctc cgccaggacc acgtccgtgc gctccgaggc cgggtgcgcac 1020
cctgaaggga tggaggagc caccaggccc ggctccaga ggcaggagag tgtgttctga 1080

<210> 28
<211> 359
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 28
Met Gln Val Pro Asn Ser Thr Gly Pro Asp Asn Ala Thr Leu Gln Met
1 5 10 15

Leu Arg Asn Pro Ala Ile Ala Val Ala Leu Pro Val Val Tyr Ser Leu
20 25 30

Val Ala Ala Val Ser Ile Pro Gly Asn Leu Phe Ser Leu Trp Val Leu
35 40 45

Cys Arg Arg Met Gly Pro Arg Ser Pro Ser Val Ile Phe Met Ile Asn
50 55 60

Leu Ser Val Thr Asp Leu Met Leu Ala Ser Val Leu Pro Phe Gln Ile
65 70 75 80

Tyr Tyr His Cys Asn Arg His His Trp Val Phe Gly Val Leu Leu Cys
85 90 95

Asn Val Val Thr Val Ala Phe Tyr Ala Asn Met Tyr Ser Ser Ile Leu
100 105 110

Thr Met Thr Cys Ile Ser Val Glu Arg Phe Leu Gly Val Leu Tyr Pro
115 120 125

Leu Ser Ser Lys Arg Trp Arg Arg Arg Arg Tyr Ala Val Ala Ala Cys

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

Gln Arg Gln Glu Ser Val Phe
355

<210> 29
<211> 1503
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 29
atggagcgtc cctgggagga cagcccaggc ccggaggggg cagctgaggg ctgcctgtg 60
ccagtcgccg ccggggcgcg ctccgggtgc gcggcgagtg gcacaggctg gcagccatgg 120
gctgagtgcc cgggacccaa ggggaggggg caactgctgg cgaccgccgg ccctttgctg 180
cgctggcccc cccctcgcc tgccagctcc agccccgcc ccggagcggc gtccgctcac 240
tcggttcaag gcagcgcgac tgcgggtggc gcacgaccag ggcgcagacc ttggggcgcg 300
cggcccatgg agtcggggct gctgcggcgc gcgccgtga gcgaggtcat cgtcctgcat 360
tacaactaca ccggcaagct ccgcgggtgc agctaccagc cgggtgccgg cctgcgcgcc 420

gacgcctggg tgtgcctggc ggtgtgcgcc ttcacgtgc tagagaatct agccgtgttg 480
ttggtgctcg gacgccacc gcgcttccac gctcccatgt tectgtcctt gggcagcctc 540
acgttgtcgg atctgctggc aggcgccgcc tacgccgcca acatcctact gtccggggcg 600
ctcacgtga aactgtcccc cgcgctctgg ttgcacggg agggaggcgt ctctgtgca 660
ctcactgctg ccgtgctgag cctcctggcc atcgcgctgg agcgcagcct caccatggcg 720
cgcagggggc ccgcgccgt ctccagtcgg gggcgcacgc tggcgatggc agccgcggcc 780
tggggcgctg cgtgctcct cgggctcctg ccagcgctgg gctggaattg cctgggtcgc 840

ctggacgctt gctccactgt cttgccgtc tacgccaagg cctacgtgct ctctgcgtg 900
ctgccttcg tgggcatcct ggccgcgatc tgtgactct acgcgcgcat ctactgccag 960
gtacgcgcca acgcgcggcg cctgccggca cggcccggga ctgcggggac cacctcgacc 1020
cgggcgcgtc gcaagccgcg ctctctggcc ttgctgcgca cgctcagcgt ggtgctcctg 1080
gctttgtgg catgttgggg cccctcttc ctgctgctgt tgcgcagct ggcgtgccc 1140
gcgcgcacct gtctgtact cctgcaggcc gatcccttc tgggactggc catggccaac 1200
tcactctga accccatcat ctacacgtc accaaccgag acctgcgcca cgcgtcctg 1260

cgcttggtct gctgcggacg ccactcctgc ggcagagacc cgagtggtc ccagcagtcg 1320
gcgagcgcg ctgaggttc cgggggcctg ccgcgtgcc tgccccggg ccttgatggg 1380
agcttcagcg gctcggagcg ctcatcgccc cagcgcgacg ggctggacac cagcggtcc 1440
acaggcagcc ccggtgcacc cacagccgcc cggactctgg tatcagaacc ggctgcagac 1500
tga 1503

<210> 30
<211> 500
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 30
Met Glu Arg Pro Trp Glu Asp Ser Pro Gly Pro Glu Gly Ala Ala Glu
1 5 10 15

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

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

Arg Arg Gly Pro Ala Pro Val Ser Ser Arg Gly Arg Thr Leu Ala Met
245 250 255

Ala Ala Ala Ala Trp Gly Val Ser Leu Leu Leu Gly Leu Leu Pro Ala
260 265 270

Leu Gly Trp Asn Cys Leu Gly Arg Leu Asp Ala Cys Ser Thr Val Leu
275 280 285

Pro Leu Tyr Ala Lys Ala Tyr Val Leu Phe Cys Val Leu Ala Phe Val
290 295 300

Gly Ile Leu Ala Ala Ile Cys Ala Leu Tyr Ala Arg Ile Tyr Cys Gln
305 310 315 320

Val Arg Ala Asn Ala Arg Arg Leu Pro Ala Arg Pro Gly Thr Ala Gly
325 330 335

Thr Thr Ser Thr Arg Ala Arg Arg Lys Pro Arg Ser Leu Ala Leu Leu
340 345 350

Arg Thr Leu Ser Val Val Leu Leu Ala Phe Val Ala Cys Trp Gly Pro
355 360 365

Leu Phe Leu Leu Leu Leu Leu Asp Val Ala Cys Pro Ala Arg Thr Cys
370 375 380

Pro Val Leu Leu Gln Ala Asp Pro Phe Leu Gly Leu Ala Met Ala Asn
385 390 395 400

Ser Leu Leu Asn Pro Ile Ile Tyr Thr Leu Thr Asn Arg Asp Leu Arg
405 410 415

His Ala Leu Leu Arg Leu Val Cys Cys Gly Arg His Ser Cys Gly Arg
420 425 430

Asp Pro Ser Gly Ser Gln Gln Ser Ala Ser Ala Ala Glu Ala Ser Gly
435 440 445

Gly Leu Arg Arg Cys Leu Pro Pro Gly Leu Asp Gly Ser Phe Ser Gly
450 455 460

Ser Glu Arg Ser Ser Pro Gln Arg Asp Gly Leu Asp Thr Ser Gly Ser
465 470 475 480

Thr Gly Ser Pro Gly Ala Pro Thr Ala Ala Arg Thr Leu Val Ser Glu
485 490 495

Pro Ala Ala Asp
500

<210> 31
<211> 1029
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 31
atgcaagccg tcgacaatct cacctctgcg cctgggaaca ccagtctgtg caccagagac 60
tacaaaaatca cccaggctcct ctccccactg ctctacactg tcctgttttt tgttggactt 120
atcacaaatg gcctggcgat gaggattttc ttccaaatcc ggagtaaatc aaactttatt 180
atttttctta agaacacagt catttctgat ctctcatga ttctgacttt tccattcaaa 240
attcttagtg atccaaact gggaacagga ccaactgagaa cttttgtgtg tcaagttacc 300
tccgtcatat tttatttcac aatgtatata agtatttcat tcctgggact gataactatc 360
gatcgctacc agaagaccac caggccattt aaaacatcca accccaaaaa tctcttgggg 420

gctaagattc tctctgttgt catctgggca ttcattgttct tactctcttt gcctaacatg 480
attctgacca acaggcagcc gagagacaag aatgtgaaga aatgtctttt ccttaaatca 540
gagttcggtc tagtctggca tgaaatagta aattacatct gtcaagtcat ttcttggatt 600
aatttcttaa ttgttattgt atgttatata ctcatataca aagaactgta ccggtcatac 660
gtaagaacga ggggtgtagg taaagtcccc aggaaaaagg tgaacgtcaa agttttcatt 720
atcattgctg tattctttat ttgttttgtt cctttccatt ttgcccgaat tccttacacc 780
ctgagccaaa cccgggatgt ctttgactgc actgctgaaa atactctgtt ctatgtgaaa 840

gagagcactc tgttggttaac ttctttaat gcatgcctgg atccgttcat ctattttttc 900
ctttgcaagt ccttcagaaa ttcttgata agtatgctga agtgcccaa ttctgcaaca 960
tctctgtccc aggacaatag gaaaaaagaa caggatggtg gtgacccaaa tgaagagact 1020
ccaatgtaa 1029

<210> 32
<211> 342
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 32
Met Gln Ala Val Asp Asn Leu Thr Ser Ala Pro Gly Asn Thr Ser Leu
1 5 10 15

Cys Thr Arg Asp Tyr Lys Ile Thr Gln Val Leu Phe Pro Leu Leu Tyr
 20 25 30

Thr Val Leu Phe Phe Val Gly Leu Ile Thr Asn Gly Leu Ala Met Arg
 35 40 45

Ile Phe Phe Gln Ile Arg Ser Lys Ser Asn Phe Ile Ile Phe Leu Lys
 50 55 60

Asn Thr Val Ile Ser Asp Leu Leu Met Ile Leu Thr Phe Pro Phe Lys
 65 70 75 80

Ile Leu Ser Asp Ala Lys Leu Gly Thr Gly Pro Leu Arg Thr Phe Val
 85 90 95

Cys Gln Val Thr Ser Val Ile Phe Tyr Phe Thr Met Tyr Ile Ser Ile
 100 105 110

Ser Phe Leu Gly Leu Ile Thr Ile Asp Arg Tyr Gln Lys Thr Thr Arg
 115 120 125

Pro Phe Lys Thr Ser Asn Pro Lys Asn Leu Leu Gly Ala Lys Ile Leu
 130 135 140

Ser Val Val Ile Trp Ala Phe Met Phe Leu Leu Ser Leu Pro Asn Met
 145 150 155 160

Ile Leu Thr Asn Arg Gln Pro Arg Asp Lys Asn Val Lys Lys Cys Ser
 165 170 175

Phe Leu Lys Ser Glu Phe Gly Leu Val Trp His Glu Ile Val Asn Tyr
 180 185 190

Ile Cys Gln Val Ile Phe Trp Ile Asn Phe Leu Ile Val Ile Val Cys
 195 200 205

Tyr Thr Leu Ile Thr Lys Glu Leu Tyr Arg Ser Tyr Val Arg Thr Arg
 210 215 220

Gly Val Gly Lys Val Pro Arg Lys Lys Val Asn Val Lys Val Phe Ile
 225 230 235 240

Ile Ile Ala Val Phe Phe Ile Cys Phe Val Pro Phe His Phe Ala Arg
245 250 255

Ile Pro Tyr Thr Leu Ser Gln Thr Arg Asp Val Phe Asp Cys Thr Ala
260 265 270

Glu Asn Thr Leu Phe Tyr Val Lys Glu Ser Thr Leu Trp Leu Thr Ser
275 280 285

Leu Asn Ala Cys Leu Asp Pro Phe Ile Tyr Phe Phe Leu Cys Lys Ser
290 295 300

Phe Arg Asn Ser Leu Ile Ser Met Leu Lys Cys Pro Asn Ser Ala Thr
305 310 315 320

Ser Leu Ser Gln Asp Asn Arg Lys Lys Glu Gln Asp Gly Gly Asp Pro
325 330 335

Asn Glu Glu Thr Pro Met
340

<210> 33
<211> 1077
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 33
atgtcggctct gctaccgtcc cccagggaac gagacactgc tgagctggaa gacttcgcgg 60
gccacaggca cagccttcct gctgctggcg gcgctgctgg ggctgcctgg caacggcttc 120
gtggtgtgga gcttggcggg ctggcgccct gcacgggggc gaccgctggc ggccacgctt 180
gtgctgcacc tggcgctggc cgacggcgcg gtgctgctgc tcacgccgt ctttgtggcc 240
ttcctgacct ggcaggcctg gccgctgggc caggcgggct gcaaggcggt gtactacgtg 300
tgcgcgtca gcatgtacgc cagcgtgctg ctcaccggcc tgcacgcct gcagcgtgc 360
ctcgagtcga cccgccctt cctggcgctt cggtgctgca gcccggcct ggcccgcgc 420

ctgctgctgg cggctctggt ggccgccctg ttgctgcgcg tcccgccgc cgtctaccgc 480
cacctgtgga gggaccgct atgccagctg tgccaccgt cgcgggtcca cgccgccgc 540
cacctgagcc tggagactct gaccgtttc gtgttctt tcgggctgat gctcggtgc 600
tacagcgtga cgtggcacg gctgcggggc gcccgctggg gctccggcg gcacggggcg 660
cgggtgggccc ggctggtgag cgccatcgtg cttgccttcg gcttgcctg ggcccctac 720
cacgcagtcg accttctgca ggcggtcgca gcgctggctc caccggaagg ggcccttggcg 780
aagctgggcg gagccggcca ggcggcgca gcgggaacta cggccttggc cttcttcagt 840

tctagcgtca acccgtgct ctacgtcttc accgctggag atctgctgcc ccgggcaggt 900
ccccgtttcc tcacgggct cttcgaaggc tctggggagg cccgaggggg cgccgctct 960

aggggaaggga ccatggagct ccgaactacc cctcagctga aagtgggtggg gcagggccgc 1020
ggcaatggag acccgggggg tgggatggag aaggacggtc cggaatggga cctttga 1077

<210> 34
<211> 358
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 34
Met Ser Val Cys Tyr Arg Pro Pro Gly Asn Glu Thr Leu Leu Ser Trp
1 5 10 15

Lys Thr Ser Arg Ala Thr Gly Thr Ala Phe Leu Leu Leu Ala Ala Leu
20 25 30

Leu Gly Leu Pro Gly Asn Gly Phe Val Val Trp Ser Leu Ala Gly Trp
35 40 45

Arg Pro Ala Arg Gly Arg Pro Leu Ala Ala Thr Leu Val Leu His Leu
50 55 60

Ala Leu Ala Asp Gly Ala Val Leu Leu Leu Thr Pro Leu Phe Val Ala
65 70 75 80

Phe Leu Thr Arg Gln Ala Trp Pro Leu Gly Gln Ala Gly Cys Lys Ala
85 90 95

Val Tyr Tyr Val Cys Ala Leu Ser Met Tyr Ala Ser Val Leu Leu Thr
100 105 110

Gly Leu Leu Ser Leu Gln Arg Cys Leu Ala Val Thr Arg Pro Phe Leu
115 120 125

Ala Pro Arg Leu Arg Ser Pro Ala Leu Ala Arg Arg Leu Leu Leu Ala
130 135 140

Val Trp Leu Ala Ala Leu Leu Leu Ala Val Pro Ala Ala Val Tyr Arg
145 150 155 160

His Leu Trp Arg Asp Arg Val Cys Gln Leu Cys His Pro Ser Pro Val
165 170 175

His Ala Ala Ala His Leu Ser Leu Glu Thr Leu Thr Ala Phe Val Leu
180 185 190

Pro Phe Gly Leu Met Leu Gly Cys Tyr Ser Val Thr Leu Ala Arg Leu
195 200 205

Arg Gly Ala Arg Trp Gly Ser Gly Arg His Gly Ala Arg Val Gly Arg
210 215 220

Leu Val Ser Ala Ile Val Leu Ala Phe Gly Leu Leu Trp Ala Pro Tyr
225 230 235 240

His Ala Val Asn Leu Leu Gln Ala Val Ala Ala Leu Ala Pro Pro Glu
245 250 255

Gly Ala Leu Ala Lys Leu Gly Gly Ala Gly Gln Ala Ala Arg Ala Gly
260 265 270

Thr Thr Ala Leu Ala Phe Phe Ser Ser Ser Val Asn Pro Val Leu Tyr
275 280 285

Val Phe Thr Ala Gly Asp Leu Leu Pro Arg Ala Gly Pro Arg Phe Leu
290 295 300

Thr Arg Leu Phe Glu Gly Ser Gly Glu Ala Arg Gly Gly Gly Arg Ser
305 310 315 320

Arg Glu Gly Thr Met Glu Leu Arg Thr Thr Pro Gln Leu Lys Val Val
325 330 335

Gly Gln Gly Arg Gly Asn Gly Asp Pro Gly Gly Gly Met Glu Lys Asp
340 345 350

Gly Pro Glu Trp Asp Leu
355

<210> 35
<211> 1005
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 35

```

atgctgggga tcatggcatg gaatgcaact tgcaaaaact ggctggcagc agaggctgcc 60
ctggaagaagt actaccttc catttttat gggattgagt tcgttgtggg agtccttga 120
aataaccattg ttgtttacgg ctacatcttc tctctgaaga actggaacag cagtaatatt 180
tattctctta acctctctgt ctctgactta gcttttctgt gcacctccc catgctgata 240
aggagttaatg ccaatggaaa ctggatatat ggagacgtgc tctgcataag caaccgatat 300
gtgcttcatg ccaacctcta taccagcatt ctctttctca cttttatcag catagatcga 360
tacttgataa ttaagtatcc ttcccgagaa caccttctgc aaaagaaaga gtttgctatt 420

ttaatctcct tggccatttg gggttttagta accttagagt tactacccat acttccctt 480
ataaatcctg ttataactga caatggcacc acctgtaatg attttgcaag ttctggagac 540
cccaactaca acctcattta cagcatgtgt ctaaacactgt tggggttctt tattctctt 600
tttgtgatgt gtttctttta ttacaagatt gctctcttcc taaagcagag gaataggcag 660
gttgcactg ctctgccct tgaaaagcct ctcaacttgg tcatcatggc agtggtaatc 720
ttctctgtgc tttttacacc ctatcacgtc atgcggaatg tgaggatcgc ttcacgcctg 780
gggagttgga agcagtatca gtgcactcag gtcgtcatca actcctttta cattgtgaca 840

cggcctttgg cttttctgaa cagtgtcacc aacctgtct tctatcttct ttggggagat 900
catttcaggg acatgctgat gaatcaactg agacacaact tcaaatccct tacatccttt 960
agcagatggg ctcatgaact cctactttca ttcagagaaa agtga 1005

```

<210> 36

<211> 334

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

```

Met Leu Gly Ile Met Ala Trp Asn Ala Thr Cys Lys Asn Trp Leu Ala
  1             5             10             15

Ala Glu Ala Ala Leu Glu Lys Tyr Tyr Leu Ser Ile Phe Tyr Gly Ile
      20             25             30

Glu Phe Val Val Gly Val Leu Gly Asn Thr Ile Val Val Tyr Gly Tyr
      35             40             45

Ile Phe Ser Leu Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asn Ile Tyr Leu Phe Asn
      50             55             60

Leu Ser Val Ser Asp Leu Ala Phe Leu Cys Thr Leu Pro Met Leu Ile
      65             70             75             80

Arg Ser Tyr Ala Asn Gly Asn Trp Ile Tyr Gly Asp Val Leu Cys Ile
      85             90             95

```


Ser Asn Arg Tyr Val Leu His Ala Asn Leu Tyr Thr Ser Ile Leu Phe
100 105 110

Leu Thr Phe Ile Ser Ile Asp Arg Tyr Leu Ile Ile Lys Tyr Pro Phe
115 120 125

Arg Glu His Leu Leu Gln Lys Lys Glu Phe Ala Ile Leu Ile Ser Leu
130 135 140

Ala Ile Trp Val Leu Val Thr Leu Glu Leu Leu Pro Ile Leu Pro Leu
145 150 155 160

Ile Asn Pro Val Ile Thr Asp Asn Gly Thr Thr Cys Asn Asp Phe Ala
165 170 175

Ser Ser Gly Asp Pro Asn Tyr Asn Leu Ile Tyr Ser Met Cys Leu Thr
180 185 190

Leu Leu Gly Phe Leu Ile Pro Leu Phe Val Met Cys Phe Phe Tyr Tyr
195 200 205

Lys Ile Ala Leu Phe Leu Lys Gln Arg Asn Arg Gln Val Ala Thr Ala
210 215 220

Leu Pro Leu Glu Lys Pro Leu Asn Leu Val Ile Met Ala Val Val Ile
225 230 235 240

Phe Ser Val Leu Phe Thr Pro Tyr His Val Met Arg Asn Val Arg Ile
245 250 255

Ala Ser Arg Leu Gly Ser Trp Lys Gln Tyr Gln Cys Thr Gln Val Val
260 265 270

Ile Asn Ser Phe Tyr Ile Val Thr Arg Pro Leu Ala Phe Leu Asn Ser
275 280 285

Val Ile Asn Pro Val Phe Tyr Phe Leu Leu Gly Asp His Phe Arg Asp
290 295 300

Met Leu Met Asn Gln Leu Arg His Asn Phe Lys Ser Leu Thr Ser Phe

305 310 315 320

Ser Arg Trp Ala His Glu Leu Leu Leu Ser Phe Arg Glu Lys
325 330

<210> 37
<211> 1296
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 37
atgcaggcgc ttaacattac cccggagcag ttctctcggc tgctgcggga ccacaacctg 60
acgcgggagc agttcatcgc tctgtaccgg ctgcgaccgc tcgtctacac cccagagctg 120
ccgggacgcg ccaagctggc cctcgtgctc accggcgtgc tcattcttcgc cctggcgctc 180
tttggcaatg ctctggtgtt ctacgtggtg acccgagca aggccatgcg caccgtcacc 240
aacatcttta tctgctcctt ggcgctcagt gacctgtca tcaccttctt ctgcattccc 300
gtcaccatgc tcagaacat ttccgacaac tggctggggg gtgctttcat ttgcaagatg 360
gtgccatttg tccagtctac cgctgttgtg acagaaatgc tcactatgac ctgcattgct 420

gtggaaaggc accagggact tgtgcatcct tttaaaatga agtggcaata caccaaccga 480
agggctttca caatgctagg tgtggtcttg ctggtggcag tcatcgtagg atcacccatg 540
tggcacgtgc aacaacttga gatcaaata gacttcctat atgaaaagga acacatctgc 600
tgcttagaag agtggaccag cctgtgcac cagaagatct acaccacctt catccttgct 660
atcctcttcc tctgctctct tatggtgatg cttattctgt acagtaaaat tggttatgaa 720
ctttggataa agaaaagagt tgggatggt tcagtgtctc gaactattca tggaaaagaa 780
atgtccaaaa tagccaggaa gaagaaacga gctgtcatta tgatggtgac agtgggtggct 840

ctctttgctg tgtgctgggc accattccat gttgtccata tgatgattga atacagtaat 900
tttggaaagg aatatgatga tgtcacaatc aagatgattt ttgctatcgt gcaaattatt 960
ggattttcca actccatctg taatccatt gtctatgcat ttatgaatga aaacttcaa 1020
aaaaatgttt tgctgcagt ttgttattgc atagtaaata aaaccttctc tccagcaca 1080
aggcatggaa attcaggaat tacaatgatg cggaagaaag caaagtttcc cctcagagag 1140
aatccagtgg aggaaaccaa aggagaagca ttcagtgatg gcaacattga agtcaaattg 1200
tgtgaacaga cagaggagaa gaaaaagctc aaacgacatc ttgctctctt taggtctgaa 1260

ctggctgaga attctccttt agacagtggg cattaa 1296

<210> 38
<211> 431
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 38
Met Gln Ala Leu Asn Ile Thr Pro Glu Gln Phe Ser Arg Leu Leu Arg
1 5 10 15

Asp His Asn Leu Thr Arg Glu Gln Phe Ile Ala Leu Tyr Arg Leu Arg
20 25 30

Pro Leu Val Tyr Thr Pro Glu Leu Pro Gly Arg Ala Lys Leu Ala Leu
35 40 45

Val Leu Thr Gly Val Leu Ile Phe Ala Leu Ala Leu Phe Gly Asn Ala
50 55 60

Leu Val Phe Tyr Val Val Thr Arg Ser Lys Ala Met Arg Thr Val Thr
65 70 75 80

Asn Ile Phe Ile Cys Ser Leu Ala Leu Ser Asp Leu Leu Ile Thr Phe
85 90 95

Phe Cys Ile Pro Val Thr Met Leu Gln Asn Ile Ser Asp Asn Trp Leu
100 105 110

Gly Gly Ala Phe Ile Cys Lys Met Val Pro Phe Val Gln Ser Thr Ala
115 120 125

Val Val Thr Glu Met Leu Thr Met Thr Cys Ile Ala Val Glu Arg His
130 135 140

Gln Gly Leu Val His Pro Phe Lys Met Lys Trp Gln Tyr Thr Asn Arg
145 150 155 160

Arg Ala Phe Thr Met Leu Gly Val Val Trp Leu Val Ala Val Ile Val
165 170 175

Gly Ser Pro Met Trp His Val Gln Gln Leu Glu Ile Lys Tyr Asp Phe
180 185 190

Leu Tyr Glu Lys Glu His Ile Cys Cys Leu Glu Glu Trp Thr Ser Pro
195 200 205

Val His Gln Lys Ile Tyr Thr Thr Phe Ile Leu Val Ile Leu Phe Leu
210 215 220

Leu Pro Leu Met Val Met Leu Ile Leu Tyr Ser Lys Ile Gly Tyr Glu
225 230 235 240

Leu Trp Ile Lys Lys Arg Val Gly Asp Gly Ser Val Leu Arg Thr Ile

245

250

255

His Gly Lys Glu Met Ser Lys Ile Ala Arg Lys Lys Lys Arg Ala Val
260 265 270

Ile Met Met Val Thr Val Val Ala Leu Phe Ala Val Cys Trp Ala Pro
275 280 285

Phe His Val Val His Met Met Ile Glu Tyr Ser Asn Phe Glu Lys Glu
290 295 300

Tyr Asp Asp Val Thr Ile Lys Met Ile Phe Ala Ile Val Gln Ile Ile
305 310 315 320

Gly Phe Ser Asn Ser Ile Cys Asn Pro Ile Val Tyr Ala Phe Met Asn
325 330 335

Glu Asn Phe Lys Lys Asn Val Leu Ser Ala Val Cys Tyr Cys Ile Val
340 345 350

Asn Lys Thr Phe Ser Pro Ala Gln Arg His Gly Asn Ser Gly Ile Thr
355 360 365

Met Met Arg Lys Lys Ala Lys Phe Ser Leu Arg Glu Asn Pro Val Glu
370 375 380

Glu Thr Lys Gly Glu Ala Phe Ser Asp Gly Asn Ile Glu Val Lys Leu
385 390 395 400

Cys Glu Gln Thr Glu Glu Lys Lys Lys Leu Lys Arg His Leu Ala Leu
405 410 415

Phe Arg Ser Glu Leu Ala Glu Asn Ser Pro Leu Asp Ser Gly His
420 425 430

<210> 39

<211> 24

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 39

ctgtgtacag cagttcgag agtg 24

<210> 40
<211> 24
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 40
gagtgccagg cagagcaggt agac 24

<210> 41
<211> 31
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 41
cccgaattcc tgcttgctcc cagcttgcc c 31

<210> 42
<211> 32
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 42
tgtggatcct gctgtcaaag gtccattcc gg 32

<210> 43
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 43
tcacaatgct aggtgtggtc 20

<210> 44
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 44

tgcatagaca atgggattac ag 22

<210> 45
 <211> 511
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 45
 tcacaatgct aggtgtggtc tggctgggtg cagtcacgt aggatcacc atgtggcacg 60
 tgcaacaact tgagatcaaa tatgacttcc tatatgaaaa ggaacacatc tgctgcttag 120
 aagagtggac cagccctgtg caccagaaga tctacaccac cttcaccctt gtcacacct 180
 tcctcctgcc tcttatgggtg atgcttattc tgtacgtaaa attggttatg aactttggat 240
 aaagaaaaga gttggggatg gttcagtgct tcgaactatt catggaaaag aaatgtccaa 300
 aatagccagg aagaagaaac gagctgtcat tatgatgggtg acagtgggtg ctctctttgc 360
 tgtgtgctgg gcaccattcc atgttgtcca tatgatgatt gaatacagta attttgaaaa 420
 ggaatatgat gatgtcacia tcaagatgat ttttgctatc gtgcaaatta ttggattttc 480
 caactccatc tgtaatccca ttgtctatgc a 511

<210> 46
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 46
 ctgcttagaa gagtggacca g 21

<210> 47
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 47
 ctgtgcacca gaagatctac ac 22

<210> 48
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 48
 caaggatgaa ggtggtgtag a 21

<210> 49
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 49
 gtgtagatct tctgggtcac agg 23

<210> 50
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 50
 gcaatgcagg tcatagtga c 21

<210> 51
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 51
 tggagcatgg tgacgggaat gcagaag 27

<210> 52
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 52
 gtgatgagca ggctactgag cgccaag 27

<210> 53
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 53
 gcaatgcagg cgcttaacat tac 23

<210> 54
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 54
 ttgggttaca atctgaaggg ca 22

<210> 55
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 55
 actccgtgtc cagcaggact ctg 23

<210> 56
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 56
 tgcgtgttcc tggaccctca cgtg 24

<210> 57
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 57
 caggccttgg attttaatgt cagggatgg 29

<210> 58
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 58
 ggagagtcag ctctgaaaga attcagg 27

<210> 59
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 59
 tgatgtgatg ccagatacta atagcac 27

<210> 60
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 60
 cctgattcat ttagtgaga ttgagac 27

<210> 61
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 61
 gacaggtacc ttgccatcaa g 21

<210> 62
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 62
 ctgcacaatg ccagtataa gg 22

<210> 63
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 63
 ctgacttctt gttcctggca gcagcgg 27

<210> 64
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 64
 agaccagcca gggcacgctg aagagtg 27

<210> 65
 <211> 32
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 65
 gatcaagctt ccatactact gaaacatgg tc 32

<210> 66
 <211> 35
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 66
 gatcagatct cagttcaat attcacacca cgcgc 35

<210> 67
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 67
 ctggtgtgct ccatggcatc cc 22

<210> 68
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 68
 gtaagcctcc cagaacgaga gg 22

<210> 69
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 69
 cagcgcaggg tgaagcctga gagc 24

<210> 70
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 70
 ggcacctgct gtgacctgtg cagg 24

<210> 71
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 71
 gtcctgccac ttcgagacat gg 22

<210> 72
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 72
 gaaacttctc tgccttacc gtc 23

<210> 73
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 73
 ccaacaccag catccatggc atcaag 26

<210> 74
<211> 27
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 74
ggagagtcag ctctgaaaga attcagg

27