

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-516091

(P2006-516091A)

(43) 公表日 平成18年6月22日(2006.6.22)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/00 Z N A A	2 G O 4 5
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	4 B O 2 4
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	4 B O 6 3
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	4 B O 6 4
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	4 B O 6 5

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 227 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-543669 (P2004-543669)
 (86) (22) 出願日 平成15年10月7日 (2003. 10. 7)
 (85) 翻訳文提出日 平成17年5月30日 (2005. 5. 30)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/032167
 (87) 国際公開番号 W02004/033657
 (87) 国際公開日 平成16年4月22日 (2004. 4. 22)
 (31) 優先権主張番号 60/416, 821
 (32) 優先日 平成14年10月7日 (2002. 10. 7)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

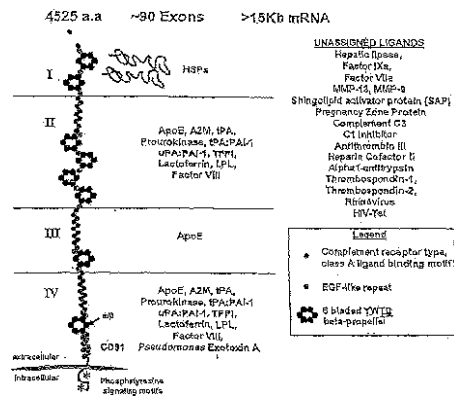
(71) 出願人 503125237
 アンティジェニクス インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国 10011 ニューヨーク州, ニューヨーク, スイート 2100, フィフス アベニュー 630
 (71) 出願人 502433438
 ユニバーシティー オブ コネティカットヘルス センター
 アメリカ合衆国 06030 コネティカット州 ファーミントン, ファーミントン アベニュー 263
 (74) 代理人 100091096
 弁理士 平木 祐輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 熱ショックタンパク質結合性のCD91断片およびその使用

(57) 【要約】

本発明は、熱ショックタンパク質結合性タンパク質として、天然および組換えのp95形態および断片を使用するための組成物および方法に関する。本発明は、一部には、p95を組換えにより発現させることができるという本発明者らの発見に基づいている。本発明はまた、少なくともp95と、CD91のドメインII、IIIおよびIVからの追加の連続配列を含むCD91ポリペプチド断片に関する。本発明は、CD91ポリペプチド断片またはその類似体、誘導体もしくは擬似体をコードする核酸分子、CD91ポリペプチド断片またはその類似体、誘導体もしくは擬似体、CD91ポリペプチド断片をコードする核酸分子を含有するベクター、CD91ポリペプチド断片をコードする核酸分子を含有する発現ベクター、CD91ポリペプチド断片を組換えにより発現する真核および原核細胞、CD91ポリペプチド断片と相互作用する化合物またはCD91ポリペプチド断片とCD91リガンドとの相互作用を同定する方法、本発明の組成物および方法により免疫応答をモジュレートする方法、ならびに本明細書に記述する組成物および方法を用いた治療方法を提供する。



【特許請求の範囲】**【請求項1】**

配列番号1のヌクレオチド配列を含んでなる核酸分子であって、該ヌクレオチド配列は天然のCD91ヌクレオチド配列中で配列番号1に隣接する配列によってその両側を挟まれていない、上記核酸分子。

【請求項2】

配列番号2、3、6、7、8、9、10、11または12のアミノ酸配列からなるポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含んでなる核酸分子。

【請求項3】

1) 配列番号1のヌクレオチド配列とストリンジентな洗浄条件下で全長にわたってハイブリダイズし、かつ2) (i) 組換え的に産生されて培地中に分泌され、(ii) 熱ショックタンパク質と結合する能力を有するポリペプチドをコードする、ヌクレオチド配列を含んでなる核酸分子。 10

【請求項4】

1) 配列番号1、14、15、16または17の核酸配列とストリンジентな洗浄条件下で全長にわたってハイブリダイズし、かつ2) (i) 組換え的に産生されて培地中に分泌され、(ii) 熱ショックタンパク質と結合する能力を有するポリペプチドをコードする、ヌクレオチド配列を含んでなる核酸分子。

【請求項5】

配列番号2、3、6、7、8、9、10、11または12のアミノ酸配列を含むポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含んでなる核酸分子であって、該ポリペプチドが熱ショックタンパク質と相互作用する、上記核酸分子。 20

【請求項6】

異種ヌクレオチド配列をさらに含んでなる、請求項1~5のいずれか1項に記載の単離された核酸分子。

【請求項7】

請求項1~5のいずれか1項に記載の核酸分子を含有するベクター。

【請求項8】

請求項1~5のいずれか1項に記載の核酸分子を含有する発現ベクターであって、そのヌクレオチド配列が宿主細胞内での該ヌクレオチド配列の発現を制御するヌクレオチド調節配列と機能的に連結されている、上記発現ベクター。 30

【請求項9】

請求項1~5のいずれか1項に記載の核酸分子を含有する遺伝子操作された宿主細胞であって、そのヌクレオチド配列が宿主細胞内での該ヌクレオチド配列の発現を制御するヌクレオチド調節配列と機能的に連結されている、上記遺伝子操作された宿主細胞。

【請求項10】

請求項8に記載の発現ベクターを含有する宿主細胞。

【請求項11】

配列番号2、3、6、7、8、9、10、11または12のアミノ酸配列を含んでなるポリペプチドであって、該アミノ酸配列は天然のCD91ポリペプチド配列中でそれぞれ配列番号2、3、6、7、8、9、10、11または12に隣接する配列によってその両側を挟まれていない、上記ポリペプチド。 40

【請求項12】

配列番号11のアミノ酸残基852-4420の1個以上連続したアミノ酸に融合された、配列番号11のアミノ酸残基1-851からなる連続したアミノ酸配列を含んでなる、単離されたポリペプチド。

【請求項13】

配列番号1、14、15、16または17の相補体とストリンジентな条件下でハイブリダイズする核酸分子によりコードされる単離されたポリペプチドであって、熱ショックタンパク質と結合する上記ポリペプチド。 50

【請求項14】

配列番号2、6、8、10、11または12のアミノ酸配列からなるポリペプチドをコードするヌクレオチド配列からなる核酸分子の相補体とストリンジェントな条件下でハイブリダイズする核酸分子によりコードされる単離されたポリペプチドであって、熱ショックタンパク質と結合する上記ポリペプチド。

【請求項15】

熱ショックタンパク質がgp96、hsp 90、hsp 70、およびカルレティキュリンからなる群より選択される、請求項13または14に記載のポリペプチド。

【請求項16】

熱ショックタンパク質がgp96である、請求項15に記載のポリペプチド。

10

【請求項17】

配列番号2、3、6、7、8、9、10、11または12のアミノ酸配列および異種アミノ酸配列を含んでなる融合ポリペプチド。

【請求項18】

請求項12～17のいずれか1項に記載のポリペプチドを製造するための方法であって、以下のステップ：

(a) 請求項11～17のいずれか1項に記載のポリペプチドをコードする組換えヌクレオチド配列を含有する細胞を、該ポリペプチドが該細胞により発現される条件下で培養すること、

(b) 発現されたポリペプチドを該細胞培養物から回収すること、
を含んでなる上記方法。

20

【請求項19】

配列番号2、3、6、7、8、9、10、11または12のアミノ酸配列を含むCD91ポリペプチド断片と免疫特異的に結合する抗体またはそのフラグメント。

【請求項20】

前記抗体がポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、ヒト化抗体、単鎖抗体、またはキメラ抗体である、請求項19に記載の抗体またはフラグメント。

【請求項21】

前記抗体またはそのフラグメントがFabフラグメントである、請求項20に記載の抗体またはフラグメント。

30

【請求項22】

請求項19に記載の抗体またはフラグメントと結合する抗イディオタイプ抗体。

【請求項23】

請求項19に記載の抗体と、該抗体を用いてCD91ポリペプチド断片を検出するための使用説明書とを含んでなるキット。

【請求項24】

CD91に関連した疾患または障害を治療するための方法であって、かかる治療が必要な哺乳動物に、請求項11～17のいずれか1項に記載のポリペプチドを、該疾患または障害を治療するのに有効な量で投与することを含んでなる上記方法。

【請求項25】

前記疾患または障害が自己免疫疾患、抗原提示またはエンドサイトーシスの破壊に係る疾患または障害、サイトカインのクリアランスまたは炎症に係る疾患または障害、増殖性疾患、ウイルス性疾患または他の感染性疾患、高コレステロール血症、アルツハイマー病、糖尿病、または骨粗鬆症である、請求項24に記載の方法。

40

【請求項26】

HSP-CD91介在プロセスをモジュレートする化合物を同定するための方法であって、

(a) 試験化合物を、CD91リガンドに結合するCD91ポリペプチド断片および熱ショックタンパク質に接触させること、

(b) CD91ポリペプチド断片の活性または発現のレベルを測定すること、

を含んでなり、結果的に、(b)で測定された活性または発現のレベルが、熱ショックタン

50

パク質の存在下で、しかし試験化合物の非存在下で測定されたCD91ポリペプチド断片の活性または発現のレベルと相違する場合に、HSP-CD91介在プロセスをモジュレートする化合物が同定される、上記方法。

【請求項 27】

同定される化合物が熱ショックタンパク質とCD91ポリペプチド断片との相互作用を妨げるアンタゴニストである、請求項26に記載の方法。

【請求項 28】

試験化合物が小分子またはペプチドである、請求項26に記載の方法。

【請求項 29】

ペプチドがCD91ポリペプチド断片の少なくとも5個連続したアミノ酸を含む、請求項28に記載の方法。

10

【請求項 30】

HSP-CD91介在プロセスが自己免疫疾患、抗原提示またはエンドサイトーシスの破壊に係る疾患または障害、サイトカインのクリアランスまたは炎症に係る疾患または障害、増殖性疾患、ウイルス性疾患または他の感染性疾患、高コレステロール血症、アルツハイマー病、糖尿病、または骨粗鬆症に影響を及ぼす、請求項26に記載の方法。

【請求項 31】

熱ショックタンパク質のCD91への結合をモジュレートする化合物を同定するための方法であって、

(a) 熱ショックタンパク質と、CD91リガンドに結合するCD91ポリペプチド断片またはその誘導体とを、試験化合物の存在下に、結合に導く条件下で接触させること、

20

(b) CD91ポリペプチド断片またはその類似体、誘導体もしくは擬似体に結合した熱ショックタンパク質のレベルを測定すること、

を含んでなり、結果的に、(b)で測定された熱ショックタンパク質の結合レベルが、前記条件下で試験化合物の非存在下に測定されたCD91ポリペプチド断片またはその類似体、誘導体もしくは擬似体に結合した熱ショックタンパク質のレベルと相違する場合に、HSPのCD91ポリペプチド断片への結合をモジュレートする化合物が同定される、上記方法。

【請求項 32】

CD91ポリペプチド断片またはその誘導体が固相支持体に固定される、請求項31に記載の方法。

30

【請求項 33】

固相支持体がマイクロタイターディッシュである、請求項32に記載の方法。

【請求項 34】

熱ショックタンパク質の結合レベルが熱ショックタンパク質特異的抗体を用いて測定される、請求項31に記載の方法。

【請求項 35】

熱ショックタンパク質が標識されており、熱ショックタンパク質の結合レベルが該標識を検出することにより測定される、請求項31に記載の方法。

【請求項 36】

熱ショックタンパク質が蛍光標識で標識されている、請求項35に記載の方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

1. 序

本発明は、熱ショックタンパク質に結合するCD91ポリペプチド断片を使用するための組成物および方法に関するものである。特に、本発明は、CD91の特定のドメインのアミノ酸残基を含む、CD91の熱ショックタンパク質結合性断片を使用するための組成物および方法に関するものである。本発明は、核酸分子、CD91ポリペプチド断片、CD91断片を発現する細胞、ならびに、CD91ポリペプチド断片およびCD91ポリペプチド断片-HSP複合体に結合する抗体および他の分子を包含する。さらに、本発明は、HSPとCD91ポリペプチド断片との

50

相互作用をモジュレートする化合物を同定するためのスクリーニングアッセイ、ならびに、免疫疾患、増殖性疾患および感染性疾患を診断し治療するための、前記化合物の使用法、およびCD91ポリペプチド断片を含む組成物の使用方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

2. 発明の背景

2.1. 熱ショックタンパク質

熱ショックタンパク質 (HSP) は、ストレスタンパク質とも呼ばれており、初めは、細胞が熱ショックに反応して合成するタンパク質として同定されたものである。HSPは分子量に基づいて5つのファミリーに分類されており、HSP100、HSP90、HSP70、HSP60およびsHSPがある。その後、これらのファミリーの多くのメンバーは、他のストレス刺激、例えば、栄養欠乏、代謝破壊、酸素ラジカル、細胞内病原体による感染などに反応して誘導されることが見出された (Welch, 1993, *Sci. Am.* 268: 56-64; Young, 1990, *Annu. Rev. Immunol.* 8: 401-420; Craig, 1993, *Science* 260: 1902-1903; Gethingら, 1992, *Nature* 355: 33-45; およびLindquistら, 1988, *Annu. Rev. Genetics* 22: 631-677を参照のこと)。

10

【0003】

熱ショックタンパク質は既存のタンパク質のうちで最も高度に保存されたタンパク質に入る。例えば、大腸菌由来のHSP70であるDnaKは、擦過傷 (excoriates) からのHSP70タンパク質に対して約50%のアミノ酸配列同一性を有する (Bardwellら, 1984, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 81:848-852)。HSP60およびHSP90ファミリーも同様に高いレベルのファミリー内保存を示す (Hickeyら, 1989, *Mol. Cell. Biol.* 9: 2615-2626; Jindal, 1989, *Mol. Cell. Biol.* 9: 2279-2283)。さらに、HSP60、HSP70およびHSP90ファミリーは、配列の点ではストレスタンパク質に関係しているタンパク質 (例えば、35%を超えるアミノ酸同一性を有する) を含むが、それらの発現レベルはストレスによって変化しないことが見いだされている。

20

【0004】

熱ショックや他の生理的ストレスに対する細胞性応答の研究から、HSPはこうした不利な状態から細胞を保護することに関わっているだけでなく、ストレスを受けていない細胞においても必須の生化学的および免疫学的プロセスに関係していることが明らかにされた。HSPはさまざまな種類のシャペロン機能を果たしている。例えば、HSP70ファミリーのメンバーは、細胞質、核、ミトコンドリア、または小胞体に存在し (Lindquistら, 1988, *Annu. Rev. Genetics* 22: 631-677)、免疫系の細胞への抗原提示に関与しており、さらに、正常細胞においてはタンパク質の転移、折りたたみおよび組み立てにも関係している。HSPはタンパク質またはペプチドと結合し、その結合したタンパク質またはペプチドをアデノシン三リン酸 (ATP) または低pHの存在下で放出することができる。

30

【0005】

2.2. HSP-ペプチド複合体の免疫原性

Srivastavaらは、メチルコラントレンで誘発させた近交マウスの肉腫に対する免疫応答を検証した (1988, *Immunol. Today* 9:78-83)。これらの研究において、腫瘍の個々に異なる免疫原性に反応可能な分子は96kDaの糖タンパク質 (gp96) と84~86kDaの細胞内タンパク質 (p84/p86) であることが判明した (Srivastavaら, 1986, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83: 3407-3411; Ullrichら, 1986, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83: 3121-3125)。特定の腫瘍から単離されたgp96またはp84/86でマウスを免疫すると、マウスはその特定の腫瘍に対して免疫を獲得するが、抗原的に区別される腫瘍に対しては免疫が生じない。gp96およびp84/86をコードする遺伝子を単離して特性決定を行なったところ、それらの間には有意な相同性が見られ、しかもgp96とp84/86は同一の熱ショックタンパク質のそれぞれ小胞体と細胞質にある同等物であることが示された (Srivastavaら, 1988, *Immunogenetics* 28: 205-207; Srivastavaら, 1991, *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 167: 109-123)。さらに、HSP70はそれが単離された腫瘍に対する免疫を誘導するが、抗原的に異なった腫瘍に

40

50

対しては免疫を誘導しないことが示された。しかしながら、ペプチドを枯渇させたHSP70はその免疫原性を失うことが見出された(UdonoおよびSrivastava, 1993, J. Exp. Med. 178: 1391-1396)。これらの観察から、熱ショックタンパク質はそれ自体に免疫原性があるのではなく、抗原ペプチドと非共有結合の複合体を形成して、その複合体が抗原ペプチドに特異的な免疫を引き出すことができると提案された(Srivastava, 1993, Adv. Cancer Res. 62: 153-177; Udonoら, 1994, J. Immunol., 152: 5398-5403; Sutoら, 1995, Science, 269: 1585-1588)。

【 0 0 0 6 】

HSPとペプチドとの非共有結合複合体(癌細胞から精製されたもの)は、癌の治療および予防に使用することができ、1996年4月11日付けのPCT国際公開WO 96/10411および1997年3月20日付けのWO 97/10001(1999年11月16日発行の米国特許第5,985,270号参照)に記載されている。

2.3. CD91

CD91は(2)マクログロブリン(2M)受容体としても知られており、最初は低密度リポタンパク質(LDL)受容体に関連したタンパク質として同定され、LDL受容体関連タンパク質(LDL Receptor Related Protein: LRP)とも称される(Stricklandら, 1990, J. Biol. Chem. 265: 17401-17404; Kristensenら, 1990, FEBS Lett. 276: 151-155)。このタンパク質は420kDaのサブユニット、85kDaのサブユニット、および39kDaの堅く結合した分子(RAP)から成っている。およびサブユニットは約15Kbの大きさの単一の転写産物によりコードされる(Van Leuvenら, 1993, Biochim. Biophys. Acta. 1173: 71-74)。この受容体は単球系の細胞と肝細胞、繊維芽細胞および角質細胞に存在することが示されている。これまでに、CD91は、さまざまなエンドプロテイナーゼに結合してそれらを阻害する血漿糖タンパク質2Mの活性型と結合することが分かっている。CD91はまた、その他のリガンド、例えば、トランスフォーミング増殖因子(O'Connor-McCourtら, 1987, J. Biol. Chem. 262: 14090-14099)、血小板由来増殖因子(Huangら, 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 81: 342-346)、および繊維芽細胞増殖因子(Dennisら, 1989, J. Biol. Chem. 264: 7210-7216)にも結合する。2M受容体は多様なリガンドのエンドサイトーシスにおいてある役割を果たしている。2Mに加えて、他のCD91リガンドとして、リポタンパク質複合体、ラクトフェリン、組織型プラスミノゲン活性化因子(tPA)、アポリポタンパク質E(ApoE)、ウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子(uPA)、および外毒素が挙げられる。こうして、CD91は各種の細胞プロセスにおいて役割を担っており、かかる細胞プロセスには、エンドサイトーシス、抗原提示、コレステロール調節、ApoE含有リポタンパク質のクリアランス、およびキロミクロン残存物の除去が含まれる。したがって、2Mはその各種リガンドの活性を調節している(特に低下させる)と考えられる。これらの各種リガンドとの複合体を形成すると、2Mは細胞表面上のCD91と結合して、受容体介在エンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれる。かくして、2Mと複合体化したリガンドの取込みがCD91の主な機能であると以前には考えられていたが、脂質代謝におけるCD91の役割も想定される。2M以外のCD91リガンドとして、例えば、組織特異的プラスミノゲン活性化因子-インヒビター複合体(Orthら, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89: 7422-7426)、およびウロキナーゼ-PAI1複合体(Nykjaerら, 1992, J. Biol. Chem. 267: 14543-14546)が同定されている。これらのリガンドは、ある範囲の細胞外血漿産物のクリアランスにおけるCD91の役割を証明している。リポタンパク質複合体、ラクトフェリン、組織型プラスミノゲン活性化因子(tPA)、ウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子(uPA)、外毒素のようなリガンドは一般的に、CD91に結合すると、細胞によってエンドサイトーシスされる。

【 0 0 0 7 】

CD91(本明細書では相互に交換可能に(2)マクログロブリン受容体、「2MR」、「2M受容体」、またはLDL(低密度リポタンパク質)受容体関連タンパク質(「LRP」)とも称される)は、主に肝臓、脳および胎盤で発現される。このヒト受容体の細胞外ドメインは、6個の50アミノ酸EGFリピートと31個の約40~42アミノ酸の補体リピートを含む。補体

10

20

30

40

50

リピートは、アミノ末端からカルボキシ末端へ、2、8、10および11個のリピートのクラスターに組織化されており、クラスターI、II、IIIおよびIVと呼ばれている(Herzら, 1988, EMBO J. 7:4119-4127)。クラスターIはp80断片のヌクレオチド配列を含み、熱ショックタンパク質と結合することが示された(Binderら, 2000, Nature Immunology, 1: 151-155)。別の研究は、この受容体の主要なリガンド結合部分として補体リピート3-10(CR3-10)を含むクラスターII(CI-II)に向けられている(Hornら, 1997, J. Biol. Chem. 272:13608-13613)。

【0008】

多くのCD91リガンドは、図4に示すように、この受容体分子の既知のドメインおよび領域に結合し、かつ/またはそれと相互作用する。こうしたリガンドには、HSP(クラスタードメインI領域に結合する)、ApoE、2M、tPA、プロウロキナーゼ、tPA:PAI-1、uPA:PAI-1、TFPI、ラクトフェリン、LPL、およびVIII因子(クラスタードメインII領域と結合または相互作用する)が含まれる。ApoEはクラスタードメインIII領域とも結合または相互作用する。ApoE、2M、tPA、プロウロキナーゼ、tPA:PAI-1、uPA:PAI-1、組織因子経路インヒビター(TFPI)、ラクトフェリン、LPL、VIII因子、シュードモナス外毒素AはすべてIV領域と結合または相互作用する。CD91と結合または相互作用することが知られているその他のリガンドとしては、肝リパーゼ、Ixa因子、VIIa因子、MMP-13、MMP-9、スフィンゴ脂質活性化タンパク質(SAP)、妊娠ゾーンタンパク質(pregnancy zone protein)、補体C3、C1インヒビター、アンチトロンビンIII、ヘパリン補因子II、1-アンチトリプシン、トロンボスポンジン-1、トロンボスポンジン-2、ライノウイルス、およびHIV-Tatが挙げられる。

【0009】

ヒト2Mは1474アミノ酸からなる前駆体として合成され、その最初の23アミノ酸はシグナル配列として機能するもので、開裂されて1451アミノ酸からなる成熟タンパク質をもたらす(Kanら, 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82:2282-2286)。組換えタンパク質を用いた実験において、2Mのカルボキシ末端の138アミノ酸(成熟タンパク質のアミノ酸1314-1451に相当)が該受容体と結合することが分かった。このドメインはRBD(受容体結合ドメイン)と呼ばれている(Salvesentら, 1992, FEBS Lett. 313:198-202; Holtetら, 1994, FEBS Lett. 344:242-246)。追加の15アミノ末端残基を含む2Mのタンパク質加水分解断片(成熟タンパク質のアミノ酸1314-1451に相当)であるRBD変異体(RBDv)は、2Mプロテイナーゼとほぼ同じ親和性をもって該受容体と結合する(Holtetら, 1994, FEBS Lett. 344:242-246)。

【0010】

2MRリガンドのアライメントから、マクログロブリンのRBDに存在する保存ドメインが同定された。この保存配列はヒト2Mのアミノ酸1366-1392にわたっている。このドメイン内の保存残基はPhe₁₃₆₆、Leu₁₃₆₉、Lys₁₃₇₀、Val₁₃₇₃、Lys₁₃₇₄、Glu₁₃₇₇、Val₁₃₈₂、Arg₁₃₈₄である(Nielsenら, 1996, J. Biol. Chem. 271:12909-12912)。これらのうち、Lys₁₃₇₀とLys₁₃₇₄は受容体結合にとって極めて重要であることが見出された(Nielsenら, 1996, J. Biol. Chem. 271:12909-12912)。

【0011】

リガンドとCD91との結合(2MとCD91との結合を含む)はCD91結合タンパク質(RAP)によって阻害される。RAPは小胞体の中であってCD91の正しいプロセッシングに必要とされる39kDaのフォールディング(高次構造形成)シャペロンである。RAPは試験したすべてのCD91のCD91リガンドへの結合を競合的に阻害する能力を有する。ある研究は、RAPがCD91のクラスターII(CI-II)中の補体リピートC5-C7と結合することを示している(Hornら, 1997, J. Biol. Chem. 272:13608-13613)。また、別の研究は、RAPがC9-C10モジュールを除くCI-II中のすべての2補体リピートモジュールと結合することを示している(Andersenら, J. Biol. Chem., Mar. 24, 2000, PMID: 10747921; 印刷の前に電子発表)。RAPには3つの構造ドメイン1、2および3が確認されており、それぞれアミノ酸残基18-112、113-218および219-323からなる。組換えRAPドメインのリガンド競合タイトレーションは、試験

10

20

30

40

50

リガンドの阻害のための決定基がドメイン1および3のC末端領域にあることを示す(Eligardら, 1997, Eur. J. Biochem. 244:544-51)。

【0012】

2.4. 抗原提示

主要組織適合遺伝子複合体(MHC)分子は抗原提示細胞の細胞表面に抗原を提示する。次に細胞傷害性Tリンパ球(CTL)がMHC分子およびその結合ペプチドを認識して、標的細胞を殺す。抗原はその起源が細胞内にあるか細胞外にあるかに応じて2つの異なった抗原プロセッシング経路によりプロセッシングされる。細胞内つまり内因性のタンパク質抗原(すなわち、抗原提示細胞内で合成された抗原)は、MHCクラスI(MHC I)分子によってCD8+細胞傷害性Tリンパ球に提示される。一方、細胞外つまり外因的に合成された抗原決定基は、「特殊化」または「専門化」された抗原提示細胞(APC)(例えば、マクロファージ)の細胞表面上でMHCクラスII分子によってCD4+T細胞に提示される(一般的には、Fundamental Immunology, W.E. Paul(編), New York: Raven Press, 1984を参照のこと)。この抗原プロセッシング経路の区画分離は、さもなくば近隣細胞のMHC I抗原の放出の結果として免疫応答中に起こりうる組織破壊を防止するのに重要である。

【0013】

熱ショックタンパク質gp96は、gp96が単離される起源に応じて、広範なアレイのペプチドに対してシャペロンの機能をもつ(Srivastavaら, 1998, Immunity 8:657-665; Srivastava, 2002, Nat Rev Immunol. 2(3): 185-94を参照のこと)。腫瘍由来のgp96は腫瘍抗原ペプチドを担い(Ishiiら, 1999, J. Immunology 162:1303-1309)、ウイルス感染細胞からのgp96調製物はウイルスのエピトープを担い(SutoおよびSrivastava, 1995, Science 269:1585-1588; Nielandら, 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:1800-1805)、そしてオポアルブミンまたは α -ガラクトシダーゼのようなモデル抗原でトランスフェクトされた細胞からのgp96調製物是对応するエピトープを伴っている(Arnoldら, 1995, J. Exp. Med. 182:885-889; Breloerら, 1998, Eur. J. Immunol. 28:1016-1021)。gp96とペプチドとの会合はin vivoで起こる(MenoretおよびSrivastava, 1999, Biochem. Biophys. Reseach Commun. 262:813-818)。gp96-ペプチド複合体は、細胞から単離されようと(Tamuraら, 1997, Science 278:117-120)、in vitroで再構成されようと(Blachereら, 1997, J. Exp. Med. 186:1183-1406)、優れた免疫原であり、gp96シャペロン化抗原ペプチドに特異的なCD8+T細胞応答を引き出すために広く使用されている。

【0014】

gp96-ペプチド複合体が免疫応答を引き出す能力は、抗原提示細胞のMHCクラスI分子への該ペプチドの移行に依存している(SutoおよびSrivastava, 1995, 前掲)。小胞体[ER]中のgp96によりシャペロン化された内因的に合成された抗原は抗原特異的CD8+T細胞(またはMHC I-制限CTL)をin vivoで感作することができ、このCD8+T細胞の感作はマクロファージを必要とする。しかし、外因的に導入されたgp96-ペプチド複合体が抗原特異的CD8+T細胞応答を引き出すプロセスは完全には理解されていない。なぜならば、細胞外抗原をクラスI提示機構へ移行させるための経路が確立されていないからである。だが、HSPと会合された細胞外起源の抗原ペプチドはなんとかマクロファージにより救出され、内因経路に向けられ、そしてCD8+リンパ球により認識されるMHC I分子により提示される(SutoおよびSrivastava, 1995, 前掲; Blachereら, 1997, J. Exp. Med. 186:1315-22)。

【0015】

2.5. HSP-CD91相互作用

Basuらにより報告された研究は、熱ショックタンパク質gp96、hsp90、hsp70、およびカルレチキュリンがCD91のさらなるリガンドであることを示している(Basuら, 2001, Immunity 14(3): 303-13)。gp96は、p80断片と命名されたアミノ末端断片中に存在するCD91の領域と関係している(Bindeら, 2000, Nature immunology, 1:151-155; WO 01/92474)。ヒトgp96をコードする遺伝子は以前に本発明者らにより第12染色体(q24.2 q24.3)にマッピングされた(Makiら, 1993, Somatic Cell Mol. Gen. 19: 73-81)。これに関して、CD91遺伝子が同じ染色体に、しかもそれほど離れていない位置(q13q14)にマッピングされ

たということは興味深いことである (Hillikerら . Genomics 13: 472-474)。gp96は 2Mのような他のリガンドを介さずに直接CD91に結合するようである。gp96の均一な調製物は、溶解状態または固相マトリックスに架橋された状態で、CD91に結合する。現に、CD91の主要なリガンドである 2Mは、gp96とCD91との相互作用を促進するどころか、それを実際に阻害する。このことは、gp96がCD91の直接のリガンドであるという証拠を提供する。gp96と結合することが示された、80kDaのタンパク質であるp80は、明らかにCD91のサブユニットのアミノ末端分解産物である (Binderら, 2000, Nature Immunology, 1: 151-155)。このサイズ範囲のCD91の分解産物は、以前の研究においても観察されており (Jensenら, 1989, Biochem. Arch. 5: 171-176)、これらはタンパク質加水分解切断に特に感受性でありうるCD91中の異なった細胞外ドメインの存在を示している。

10

【0016】

2マクログロブリンおよび抗CD91抗体が4種類のHSPのそれぞれの再提示を完全に阻害するというBasuらの観察は、CD91が4種類のHSPの取込みに関与する唯一の主な受容体であることを示している (Basuら, 2001, 前掲)。HSPが先天性免疫応答 (Basuら, 2000, Int. Immunol. 12(11): 1539-1546) および適応免疫応答において担っている役割 (次第に明らかになってきている) を考慮すると、この観察はやや反直感的である。しかしながら、2つの無関係な手段による完全な阻害に関するデータはまったく注目せずにはいられない (2001年12月6日付けのPCT国際公開W0 01/92474)。Binderは、hsp70とhsp90/gp96の間にはgp96受容体結合について競合する能力に有意な差があると報告した (Binderら, 2000, J. Immunol. 165: 2582-2587)。別のグループもgp96とhsp70の間に同様の差があることを観察した (Arnold-Schildら, 1999, J. Immunol. 162: 3757-3760)。これらの差は、4種類のHSPに対して単一の受容体を示しているBasuらの報告と矛盾しない。彼らは単純に、各種のHSPはかなり異なる親和性をもって単一の受容体と相互作用すると提唱している。

20

【0017】

Binderらにより示されるように、熱ショックタンパク質-CD91相互作用は、CD91またはその断片の新しいタイプの機能であるセンサー機能 (これまでに知られていた血漿リガンドを含む細胞外環境のセンサーだけでなく、細胞内環境のセンサー) をもたらす。gp96のようなHSPは絶対細胞内分子であり、壊死的な細胞死 (アポトーシスによる細胞死ではない) の条件下でのみ細胞外環境に放出される (2001年12月6日付けのPCT国際公開W0 01/92474)。こうして、CD91は壊死的な細胞死のセンサーとして働くことができ、まさにスカベンジャー受容体CD36と最近になって同定されたホスファチジルセリン結合タンパク質とがアポトーシス細胞死のセンサーおよびアポトーシス細胞の受容体として働くのと同様である (Savillら, 1992, J. Clin. Invest. 90: 1513-1522; Fadokら, 2000, Nature 405: 85-90)。マクロファージとアポトーシス細胞との相互作用はTNFのような炎症性サイトカインのダウンレギュレーションへと至らせ (Fadokら, 2000, 前掲)、一方gp96-APC相互作用は、APCのMHC I分子によるgp96シャペロン化ペプチドの再提示と、これに続く抗原特異的T細胞の刺激 (SutoおよびSrivastava, 1995, 前掲)、さらにはTNF、GM-CSF、IL-12などの前炎症性サイトカインの分泌へと至らせる。興味深いことに、CD91の独立したリガンドである 2Mは、マクロファージによるgp96シャペロン化ペプチドの再提示を阻害する。Binderによるこの観察は、gp96シャペロン化ペプチドの再提示が血中では生理的に生じないが、局在化された壊死的細胞死の結果として組織内でのみ生じうることを示唆している。このことは、試験した全ての条件下で血中にgp96または他のHSPが全く存在しないことと一致する。総合すると、Binderの観察は、重大な組織の損傷および溶解の結果としての血中へのHSPの放出が全身的かつ致命的な前炎症性サイトカインのカスケードへと導かない作用機構が存在するという方向へ向かわせる。

30

40

【0018】

したがって、CD91は、APCが (i) 2Mや他の血漿リガンドを介して血液の細胞外環境をサンプリングすること、および (ii) HSP (特に、gp96ファミリーのもの) を介して細胞内環境をサンプリングすること、を可能にすると考えられる。前者はAPCがそれらの原始的な食細胞機能を果たすことを可能にする一方で、後者はAPCがその先天性および適応性免疫

50

機能を遂行することを可能にする。別の視点から見ると、CD36またはホスファチジルセリンを介したAPCによるアポトーシス細胞の認識は抗炎症性のシグナルをもたらすが、CD91を介したAPCと壊死細胞との相互作用は前炎症性の先天性および適応性免疫応答をもたらす (Srivastavaら, 1998, Immunity 8: 657-665を参照のこと)。

【0019】

文献の引用または考察は、それが本発明の先行技術であることを容認するものとして解釈されるべきでない。

【発明の開示】

【0020】

3. 発明の概要

本発明は、HSPに結合する天然および組換えのCD91断片、そのようなCD91断片を使用するための組成物および方法、ならびに熱ショックタンパク質結合性タンパク質としてのその使用に関するものである。本発明は、一部には、細胞内で組換え的に発現させて該細胞から分泌させることができる、HSPに結合するCD91の断片を本発明者らが発見したことに基づいている。特に、本発明者らは、CD91のエピトープタグ付きp95およびp110断片、ならびに他のCD91ポリペプチドを真核および原核細胞において組換え的に発現させることができることを見いだした。本発明はまた、CD91のドメインIとドメインIIの追加の連続配列とを含むCD91ポリペプチド断片を使用するための組成物および方法、天然および組換えのポリペプチド形態および断片、ならびに熱ショックタンパク質結合性タンパク質としてのその使用に関するものである。

【0021】

本発明は、HSPに結合することができるCD91断片タンパク質およびその誘導体（本明細書では「本発明のCD91ポリペプチド断片」という）を包含する。本発明はまた、本発明のCD91ポリペプチド断片またはその誘導体をコードする核酸分子を提供する。本発明はまた、CD91ポリペプチド断片をコードする核酸分子を含有するベクター、発現ベクター、ならびに本発明のCD91ポリペプチド断片を組換え的に発現する真核および原核細胞を包含する。さらに、本発明はCD91ポリペプチド断片を作製する方法を提供する。

【0022】

一実施形態において、本発明は、配列番号1のヌクレオチド配列を含んでなる核酸分子であって、該ヌクレオチド配列が天然のCD91ヌクレオチド配列中で配列番号1に隣接する配列によってその両側を挟まれていない、上記核酸分子を提供する。

【0023】

別の実施形態において、本発明は、配列番号2、3、6、7、8、9、10、11または12のアミノ酸配列からなるポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含んでなる核酸分子を提供する。

【0024】

本発明はさらに、1) 配列番号1のヌクレオチド配列とストリンジェントな洗浄条件下で全長にわたってハイブリダイズし、かつ2) (i) 組換え的に産生されて培地中に分泌され、(ii) 熱ショックタンパク質に結合する能力を有するポリペプチドをコードする、ヌクレオチド配列を含んでなる核酸分子を提供する。

【0025】

本発明はさらに、1) 配列番号1、14、15、16または17の核酸配列とストリンジェントな洗浄条件下で全長にわたってハイブリダイズし、かつ2) (i) 組換え的に産生されて培地中に分泌され、(ii) 熱ショックタンパク質に結合する能力を有するポリペプチドをコードする、ヌクレオチド配列を含んでなる核酸分子を提供する。

【0026】

本発明はさらに、配列番号2、3、6、7、8、9、10、11または12のアミノ酸配列を含むポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含んでなる核酸分子であって、該ポリペプチドが熱ショックタンパク質と相互作用する、上記核酸分子を提供する。一実施形態において、本発明の単離された核酸分子は異種ヌクレオチド配列をさらに含んでなる。

10

20

30

40

50

【0027】

本発明はさらに、上記のような本発明の核酸分子を含有するベクターを提供する。

【0028】

一つの態様において、本発明は、本発明の核酸分子を含有する発現ベクターであって、該ヌクレオチド配列が宿主細胞内での該ヌクレオチド配列の発現を制御するヌクレオチド調節配列と機能的に連結されている、上記発現ベクターを提供する。

【0029】

本発明はさらに、本発明の核酸分子を含有する遺伝子操作された宿主細胞であって、該ヌクレオチド配列が宿主細胞内での該ヌクレオチド配列の発現を制御するヌクレオチド調節配列と機能的に連結されている、上記遺伝子操作された宿主細胞を提供する。本発明はまた、上記のような本発明の発現ベクターを含有する宿主細胞を提供する。

10

【0030】

別の実施形態において、本発明は、配列番号2、3、6、7、8、9、10、11または12のアミノ酸配列を含んでなるポリペプチドであって、該アミノ酸配列が天然のCD91ポリペプチド配列中でそれぞれ配列番号2、3、6、7、8、9、10、11または12に隣接する配列によってその両側を挟まれていない、上記ポリペプチドを提供する。

【0031】

本発明はまた、配列番号11のアミノ酸残基852-4420の1個以上連続したアミノ酸に融合された、配列番号11のアミノ酸残基1-851からなる連続したアミノ酸配列を含んでなる、単離されたポリペプチドを提供する。

20

【0032】

本発明はさらに、配列番号1、14、15、16または17の相補体とストリンジェントな条件下でハイブリダイズする核酸分子によりコードされる単離されたポリペプチドであって、熱ショックタンパク質に結合する上記ポリペプチドを提供する。

【0033】

本発明はさらに、配列番号2、6、8、10、11または12のアミノ酸配列からなるポリペプチドをコードするヌクレオチド配列からなる核酸分子の相補体とストリンジェントな条件下でハイブリダイズする核酸分子によりコードされる単離されたポリペプチドであって、熱ショックタンパク質に結合する上記ポリペプチドを提供する。特定の実施形態では、熱ショックタンパク質がgp96、hsp 90、hsp 70、およびカルレティキュリンからなる群より選択される。一実施形態では、熱ショックタンパク質がgp96である。

30

【0034】

本発明はまた、配列番号2、3、6、7、8、9、10、11または12のアミノ酸配列および異種アミノ酸配列を含んでなる融合ポリペプチドを提供する。

【0035】

本発明はまた、1つ以上の容器に本発明のCD91ポリペプチド断片を含んでなるキットを提供する。一実施形態では、本発明のCD91ポリペプチド断片、本発明のCD91ポリペプチド断片をコードする核酸、または本発明のCD91ポリペプチド断片を発現する細胞を含んでなる、1つ以上の容器にパッケージされたキットを提供する。一実施形態では、本発明のCD91ポリペプチド断片、本発明のCD91ポリペプチド断片をコードする核酸、または本発明のCD91ポリペプチド断片を発現する細胞が精製されている。別の実施形態では、前記キットは自己免疫疾患、感染性疾患または増殖性疾患の治療に使用するための使用説明書をさらに含む。

40

【0036】

本発明の別の態様によると、本発明は、本発明のポリペプチドを製造するための方法を提供し、この方法は、(a)本発明のポリペプチドをコードする組換えヌクレオチド配列を含有する細胞を、該ポリペプチドが該細胞により発現される条件下で培養すること、および(b)発現されたポリペプチドを該細胞培養物から回収すること、を含んでなる。

【0037】

本発明はさらに、配列番号2、3、6、7、8、9、10、11または12のアミノ酸配列を含みか

50

つHSPに結合するCD91ポリペプチド断片と免疫特異的に結合する抗体またはそのフラグメントを提供する。各種の実施形態では、前記抗体はポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、ヒト化抗体、単鎖抗体、またはキメラ抗体である。別の実施形態では、前記抗体またはそのフラグメントがFabフラグメントである。本発明は、上記の抗体またはフラグメントと結合する抗イディオタイプ抗体を提供する。

【0038】

本発明は、1つ以上の容器に、上記の本発明の抗体と、場合により、該抗体を用いてCD91ポリペプチド断片を検出するための使用説明書と、を含んでなるキットを提供する。

【0039】

本発明はまた、CD91に関連した疾患または障害を治療するための方法を提供し、この方法は、かかる治療が必要な哺乳動物に、上記のポリペプチドを、該疾患または障害を治療するのに有効な量で投与することを含んでなる。特定の実施形態では、前記疾患または障害が自己免疫疾患、抗原提示またはエンドサイトーシスの破壊に関係する疾患または障害、サイトカインのクリアランスまたは炎症に関係する疾患または障害、増殖性疾患、ウイルス性疾患または他の感染性疾患、高コレステロール血症、アルツハイマー病、糖尿病、または骨粗鬆症である。

10

【0040】

本発明はまた、免疫応答をモジュレートするための方法を提供し、この方法は、かかる治療が必要な哺乳動物に、本発明のCD91ポリペプチド断片、本発明の方法により同定された化合物、または本発明のCD91ポリペプチド断片とHSPとの複合体を、免疫応答をモジュレートするのに有効な量で投与することを含んでなる。特定の実施形態では、免疫応答が刺激される。他の特定の実施形態では、免疫応答が抑制または遮断される。

20

【0041】

本発明はまた、哺乳動物に、CD91リガンド（例：熱ショックタンパク質）とCD91との相互作用をモジュレートする、本発明の方法により同定され精製された化合物を投与することを含んでなる、免疫応答をモジュレートするための方法を提供する。一実施形態では、前記化合物がCD91リガンド（例：熱ショックタンパク質）とCD91との相互作用を増強するアゴニストである。この方法の別の実施形態では、前記化合物がCD91リガンド（例：熱ショックタンパク質）とCD91との相互作用を妨げるアンタゴニストである。

【0042】

別の実施形態において、本発明は、HSP-CD91介在プロセスをモジュレートする化合物を同定するための方法を提供し、この方法は、(a)試験化合物を、CD91リガンドに結合するCD91ポリペプチド断片および熱ショックタンパク質に接触させること、および(b)CD91ポリペプチド断片の活性または発現のレベルを測定すること、を含んでなり、その際、(b)で測定された活性または発現のレベルが、熱ショックタンパク質の存在下で、しかし試験化合物の非存在下で測定されたCD91ポリペプチド断片の活性または発現のレベルと相違する場合に、HSP-CD91介在プロセスをモジュレートする化合物が同定される。特定の実施形態では、同定される化合物が熱ショックタンパク質とCD91ポリペプチド断片との相互作用を妨げるアンタゴニストである。特定の実施形態では、試験化合物が小分子またはペプチドである。特定の実施形態では、前記ペプチドがCD91ポリペプチド断片の少なくとも5個連続したアミノ酸を含む。特定の実施形態では、HSP-CD91介在プロセスが自己免疫疾患、抗原提示またはエンドサイトーシスの破壊に関係する疾患または障害、サイトカインのクリアランスまたは炎症に関係する疾患または障害、増殖性疾患、ウイルス性疾患または他の感染性疾患、高コレステロール血症、アルツハイマー病、糖尿病、または骨粗鬆症に影響を及ぼす。

30

40

【0043】

本発明はさらに、熱ショックタンパク質のCD91への結合をモジュレートする化合物を同定するための方法を提供し、この方法は、(a)熱ショックタンパク質と、CD91リガンドに結合するCD91ポリペプチド断片またはその誘導体とを、試験化合物の存在下に、結合に導く条件下で接触させること、および(b)CD91ポリペプチド断片またはその誘導体に結合し

50

た熱ショックタンパク質のレベルを測定すること、を含んでなり、その際、(b)で測定された熱ショックタンパク質の結合レベルが、前記条件下で試験化合物の非存在下に測定されたCD91ポリペプチド断片またはその誘導体に結合した熱ショックタンパク質のレベルと相違する場合に、HSPのCD91ポリペプチド断片への結合をモジュレートする化合物が同定される。特定の一実施形態では、CD91ポリペプチド断片またはその誘導体が固相支持体に固定される。別の特定の実施形態では、固相支持体がマイクロタイターディッシュである。別の特定の実施形態では、熱ショックタンパク質の結合レベルが熱ショックタンパク質特異的抗体を用いて測定される。別の特定の実施形態では、熱ショックタンパク質が標識されており、熱ショックタンパク質の結合レベルが該標識を検出することにより測定される。別の特定の実施形態では、熱ショックタンパク質が蛍光標識で標識されている。

10

【0044】

本発明のCD91ポリペプチド断片は、CD91の少なくともドメインI (p95) を含む (しかし全長のCD91ではない) CD91のポリペプチド断片である。特定の実施形態では、CD91ポリペプチド断片はCD91のドメインII、IIIまたはIVに延びる追加の連続したアミノ酸を含む。

【0045】

各種の実施形態において、CD91ポリペプチド断片のリガンドはgp96または別の熱ショックタンパク質である。

【0046】

本明細書中で用いる「HSP-CD91相互作用」という用語は、HSPとCD91タンパク質との相互作用に直接的または間接的に依存するおよび/または応答するプロセスをさす。こうしたプロセスには、CD91タンパク質の発現、合成および/または活性 (例えば、各種のCD91リガンド (HSPを含むが、これに限らない) の結合に関係するエンドサイトーシス活性) の異常なレベルから生じるプロセスが含まれる。かかるプロセスとしては、限定するものではないが、エンドサイトーシス、抗原提示、コレステロール調節、apoE含有リポタンパク質のクリアランス、およびキロミクロン残存物の除去が挙げられる。

20

【0047】

本明細書中で用いる「HSP-CD91障害」および「HSP-CD91関連状態」という用語は、それぞれHSP-CD91タンパク質相互作用に関係する障害および状態をさす。こうした障害および状態は、例えば、CD91タンパク質がHSPと相互作用する異常な能力が原因であると考えられ、おそらく、HSPおよび/またはCD91タンパク質の発現、合成および/または活性のレベルが、罹患しておらず障害のない正常な個体に見られるレベル、臨床的に正常な個体に見られるレベル、および/またはベースラインの平均HSPおよび/またはCD91タンパク質レベルを示す集団に見られるレベルと比べて異常であることに起因するのであろう。かかる障害には、限定するものではないが、自己免疫疾患、抗原提示および/またはエンドサイトーシスの破壊に関係する疾患および障害、サイトカインのクリアランスおよび/または炎症に関係する疾患および障害、増殖性疾患、ウイルス性疾患および他の感染性疾患、高コレステロール血症、アルツハイマー病、糖尿病、および骨粗鬆症が含まれる。

30

【0048】

本明細書中で用いる「CD91リガンド」という用語は、CD91タンパク質またはCD91ポリペプチド断片に結合する能力がある分子をさす。そのようなCD91リガンドには、限定するものではないが、CD91タンパク質複合体 (CD91と別の分子との複合体)、熱ショックタンパク質、および熱ショックタンパク質複合体 (熱ショックタンパク質と別の分子との複合体) が含まれる。さらに、CD91リガンドには、当技術分野で周知の標準的な結合アッセイを用いてCD91リガンドと容易に同定しうる分子も含まれる。そのようなCD91リガンドは、典型的には、CD91タンパク質に結合すると細胞によってエンドサイトーシスにより取り込まれる。

40

【0049】

4. 図面の説明

図1. マルチリガンド受容体であるCD91の絵図。

【0050】

50

図2A~C. 組換えヒトCD91-p95断片の発現および抗HA Mabアフィニティー精製による精製。(1A) HAアフィニティーから溶出されたp95エピトープタグ付きタンパク質をクーマシーブリアントブルーによる染色で可視化した。(1C) 溶出物中にエピトープタグ付きタンパク質が存在することを示す抗CD91抗体(8G1)ウェスタンブロット。(1B) 組換えヒトCD91タンパク質断片の一段階精製のための抗HAアフィニティー樹脂に溶出物をアプライした。

【0051】

図3. マウスCD91-p80タンパク質の構造モチーフ(配列番号4)。残基25-66はCR1に相当し、残基70-110はCR2に相当し、残基111-149はEGF様#1ドメインに相当し、残基150-189はEGF様#2ドメインに相当し、残基190-473はYWTD プロペラー(propeller)#1領域に相当し、残基474-520はEGF様#3ドメインに相当し、残基521-799はYWTD プロペラー#2に相当し、そして残基800-843はEGF様#4に相当する。

10

【0052】

図4. ヒトCD91タンパク質の構造モチーフ(配列番号5) GenBank登録番号S02392。ドメインI~IVのアミノ酸残基は、残基番号により確認されるリピートおよびプロペラー領域で示される。膜貫通ドメインはアミノ酸残基4421-4444に確認され、細胞内ドメインは残基4445-4544に確認される。膜貫通ドメインを含まない残りのコード配列は残基1-4420(配列番号11)である。

【0053】

図5. p95(第1のレーン)およびp110(第2のレーン)のNi NTA精製された組換えCD91断片のアクリルアミドゲルの写真を示す。

20

【0054】

5. 発明の詳細な説明

本発明は、CD91ポリペプチド断片を使用するための組成物および方法に関する。特に、本発明は、リガンド結合ドメインを含むCD91ポリペプチド断片を含有する組成物、CD91ポリペプチド断片をコードする単離された核酸分子、本発明の核酸およびタンパク質分子を発現する単離されたおよび/または組換え細胞、CD91ポリペプチド断片に対する抗体、CD91ポリペプチド断片とCD91リガンド(例えば、HSP)との相互作用をモジュレートする分子および化合物を提供する。本発明はさらに、熱ショックタンパク質受容体CD91のドミナントネガティブ阻害剤としてのリガンド結合性CD91ポリペプチド断片の使用方を包含する。本発明はさらに、CD91ポリペプチド断片とHSPまたは他のCD91リガンドとの相互作用をモジュレートする化合物を同定するためのスクリーニングアッセイ、ならびに、免疫疾患、増殖性疾患および感染性疾患の診断および治療のためのこれら分子および複合体の使用方を包含する。

30

【0055】

本発明のCD91ポリペプチド断片はCD91のリガンド結合性断片である。本明細書中で用いる「CD91リガンド」という用語は、CD91に結合する能力がある分子をさす。そのようなCD91リガンドには、限定するものではないが、熱ショックタンパク質および熱ショックタンパク質複合体が含まれる。さらに、かかるリガンドには、当技術分野で周知の標準的な結合アッセイを用いてCD91リガンドと容易に同定しうる分子も含まれる。そのようなCD91リガンドは、典型的には、CD91タンパク質に結合すると細胞によってエンドサイトーシスにより取り込まれる。

40

【0056】

本発明の実施において有用なHSPは、次の判断基準を満たす細胞性タンパク質の中から選択することができる:細胞がストレス刺激に暴露されると、HSPの細胞内濃度が増加する;HSPが他のタンパク質もしくはペプチドと結合し、その結合したタンパク質もしくはペプチドをアデノシン三リン酸(ATP)の存在もしくは低いpHの条件下で放出することができる;または、HSPが上記の性質のいずれかを有する細胞性タンパク質と少なくとも35%の相同性を有する。好ましくは、本発明の組成物および方法で用いるHSPには、限定するものではないが、HSP90、gp96、BiP、HSP70、HSP110、grp170、DnaK、Hsc70、カルレティキ

50

ユリン、またはsmallHSP(sHSP)が含まれ、単独でも組み合わせでもよい。好ましい実施形態においては、HSPは哺乳動物(例えば、マウス、ラット、霊長類、飼育慣らされた動物、例えばイヌ、ネコ、ウシ、ウマ)のHSPであり、最も好ましくはヒトのものである。

【0057】

本発明の実施に有用なHSPとしては、限定するものではないが、HSP60ファミリー、HSP70ファミリー、HSP90ファミリー、HSP100ファミリー、sHSPファミリーのメンバー、カルレティキュリン、および、チオレドキシジン様ドメイン(例えば、限定するものではないが、ERp72およびERp61など)を含有している小胞体中の他のタンパク質が含まれる。

【0058】

HSP類似体、突然変異タンパク質、誘導体および断片もまた、本発明でHSPの代わりに用いることができる。本発明で使用するためのHSPペプチド結合性「断片」とは、あるペプチドと非共有結合で会合してCD91介在免疫応答をモジュレートしうる複合体を形成することのできるHSPペプチド結合性ドメインを含むポリペプチドを意味する。一実施形態においては、HSPペプチド結合性断片は、約100~200アミノ酸からなるHSPペプチド結合性ドメインを含むポリペプチドである。

【0059】

データベースを用いて検索してクエリー配列と様々な程度の類似性を有する配列を同定することができ、それにはFASTAおよびBLASTなどのプログラムが用いられ、それらのプログラムはアライメントスコアおよび統計解析によって類似配列をランク付けする。本発明の方法で用いるHSPの調製のために使用しうるHSPの非限定的な例のヌクレオチド配列は次のものが挙げられる：ヒトHSP70、Genbank登録番号NM_005345、Sargentら、1989、Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86:1968-1972；ヒトHSP90、Genbank登録番号X15183、Yamazakiら、Nucl. Acids Res. 17:7108；ヒトgp96、Genbank登録番号X15187、Makiら、1990、Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 87:5658-5662；ヒトBiP、Genbank登録番号M19645、Tingら、1988、DNA 7:275-286；ヒトHSP27、Genbank登録番号M24743、Hickeyら、1986、Nucleic Acids Res. 14:4127-45；マウスHSP70、Genbank登録番号M35021、Huntら、1990、Gene. 87:199-204；マウスgp96、Genbank登録番号M16370、Srivastavaら、1987、Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85:3807-3811；およびマウスBiP、Genbank登録番号U16277、Haasら、1988、Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85:2250-2254。本明細書で用いる「HSP配列」という用語は、遺伝暗号の縮重のため、天然のアミノ酸配列およびヌクレオチド配列のみならずHSPをコードする他の縮重配列全てを含む。

【0060】

前述のHSPファミリーには、配列がHSPと関連性のあるタンパク質も含まれ、例えば、35%を超えるアミノ酸同一性を有するが、その発現レベルがストレスによって変わらないものが含まれる。したがって、本明細書で用いる熱ショックタンパク質もしくはストレスタンパク質の定義には、これらのファミリーのメンバーと少なくとも35%~55%、好ましくは55%~75%、最も好ましくは75%、85%、90%、95%もしくは98%のアミノ酸同一性を有し、それらの細胞内での発現レベルがストレス刺激に回答して増強される他のタンパク質、それらの突然変異体、類似体および変異体が含まれる。2つの配列間の同一性パーセントは数学的アルゴリズムを用いて決定することができる。2つの配列の比較に用いられる数学的アルゴリズムの好ましい非限定的な例としては、KarlinおよびAltschul、1990、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87:2264-2268に記載のアルゴリズムを、さらにKarlinおよびAltschul、1993、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:5873-5877に記載のように改変したものが挙げられる。そのようなアルゴリズムは、Altschulら、1990、J. Mol. Biol. 215:403-410に示されているNBLASTやXBLASTプログラム中に組み入れられる。本発明の核酸分子と相同なヌクレオチド配列を得るために、BLASTヌクレオチド検索はNBLASTプログラムを用い、スコア=100、ワード長さ=12で行った。本発明のタンパク質分子と相同なアミノ酸配列を得るために、BLASTタンパク質検索はXBLASTプログラムを用い、スコア=50、ワード長さ=3で行った。比較を行う目的でギャップを入れたアライメントを得るために、Altschulら、1997、Nucleic Acids Res. 25:3389-3402に記載されるようにGapped BLASTを用いる

ことができる。あるいはまた、分子間の遠い関連性を検出する反復検索を行うために PSI-Blastを用いることができる(Altshulら, 1997, 前掲)。BLAST、Gapped BLAST、および PSI-Blastプログラムを用いる際には、それぞれのプログラム(例えば、XBLASTおよびNBLAST)のデフォルトパラメータを用いることができる(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>を参照)。配列の比較のために用いられる数学的アルゴリズムの好ましい非限定的な別の例としては、MyersおよびMiller, 1988, CABIOS 4:11-17に記載のアルゴリズムがある。そのようなアルゴリズムはALIGNプログラム(バージョン2.0)中に組み込まれているが、そのプログラムはGCG配列アライメントソフトウェアパッケージの一部である。アミノ酸配列の比較のためにALIGNプログラムを用いる際には、PAM120加重残基表(weight residue table)、ギャップ長さペナルティ-12、ギャップペナルティ-4を用いることができる。

10

【0061】

本発明の単離されたCD91ポリペプチド断片には、リガンド結合ドメインを含むCD91断片はどれも含まれる。このようなCD91ポリペプチド断片は哺乳動物における免疫応答をモジュレートする(すなわち、抑制または増強する)ことができる。

【0062】

本発明で用いるためのCD91ポリペプチド断片は天然源から精製したもの、化学合成によるもの、組換えにより産生されたものでありうる。本発明で用いるためのHSPおよび/または抗原分子は天然源から精製したもの、化学合成によるもの、組換えにより産生されたものでありうる。HSPは患者に対して同種異型のものであってもよいが、好ましい実施形態において、HSPは投与されることとなる患者自身のものである。

20

【0063】

5.1 本発明の組成物

本発明は、CD91とCD91リガンド(例えばHSP)との相互作用をモジュレートするのにCD91ポリペプチド断片を用いるための組成物を提供する。そのような組成物は免疫応答をモジュレートするための方法において用いることができる。そのような組成物としては、CD91ポリペプチド断片、CD91ポリペプチド断片をコードする核酸、HSP-CD91ポリペプチド断片複合体を特異的に認識するかまたはCD91のHSP結合ドメインを特異的に認識する抗体、CD91ポリペプチド断片を発現する単離された組換え細胞または遺伝子操作細胞、HSP-CD91ポリペプチド断片複合体、組換えCD91ポリペプチド断片および/またはHSP配列を含む単離された細胞および組換え細胞が含まれる。さらに、本発明の種々の方法においては、CD91ポリペプチド断片およびHSPをコードする配列が免疫療法に用いられる。他の実施形態では、本発明のCD91ポリペプチド断片およびCD91-HSP複合体が免疫療法に用いられる。そのような組成物は、例えば、増殖性疾患、感染性疾患、その他のHSP-CD91関連疾患に対する免疫療法に用いることができる。そのような組成物を合成および製造するための方法を本明細書に記載する。

30

【0064】

5.1.1 本発明の核酸

本発明のCD91ポリペプチド断片をコードする核酸には以下のものが含まれる：

- (a) p95のDNA配列からなる核酸分子(配列番号1、ヒトCD91-p95 DNA配列)；
- (b) p95タンパク質産物をコードする核酸分子(配列番号2および3)；
- (c) 配列番号5の少なくともアミノ酸残基1-851を含み、配列番号5のさらなる連続した配列を含むことができるが、この受容体タンパク質全体を含むことはないCD91断片タンパク質産物をコードする核酸分子；
- (d) 異種ポリペプチドに融合された本発明のCD91ポリペプチド断片を含む融合タンパク質をコードする核酸分子；
- (e) 1) 配列番号1のアミノ酸配列からなるポリペプチドをコードする第2の核酸分子とストリンジェントな洗浄条件下で全長にわたってハイブリダイズし、かつ2) 組換え的に産生されて培地中に分泌され、熱ショックタンパク質と結合する能力を有するポリペプチドをコードする核酸分子；
- (f) 1) 配列番号2、6、8または10のヌクレオチド配列からなる第2の核酸分子とストリ

40

50

ンジェントな洗浄条件下で全長にわたってハイブリダイズし、かつ2) 組換え的に産生されて培地中に分泌され、熱ショックタンパク質と結合する能力を有するポリペプチドをコードする核酸分子；および

(g) 上記(a)~(f)のヌクレオチド配列に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、98%またはそれ以上のヌクレオチド配列同一性を有する、長さが20、30、40、50、60、70、80、90、100塩基対またはそれ以上の核酸分子であって、(a) 熱ショックタンパク質と結合する能力があり、(b) 組換え的に発現されて細胞から放出され得る遺伝子産物をコードするもの。

【0065】

本明細書中で用いる「全長にわたってハイブリダイズする」核酸分子とは、ハイブリダイゼーション後に形成された二本鎖がイントロンなどのDNAの一本鎖領域の介在配列を含まないように、実質的に同じ長さの特定された核酸分子とハイブリダイズする核酸分子をさす。

【0066】

本明細書中で用いる、特定された核酸分子に対して「異種」の核酸分子とは、特定された核酸分子の由来となる生物とは異なる生物に由来する核酸分子をさす。

【0067】

CD91ポリペプチド断片をコードする核酸分子の例としては、限定するものではないが、ヒトCD91-p95 DNA配列 (配列番号1)；ヒトCD91-p110 DNA配列 (配列番号14)；ヒトCD91-p282 DNA配列 (配列番号15)；ヒトCD91-p373 DNA配列 (配列番号16)；ヒトCD91-p494 DNA配列 (配列番号17)；および膜貫通ドメインを含まないヒトCD91断片 (配列番号18)が含まれる。

【0068】

特定の実施形態において、本発明の上記核酸分子は単離される。

【0069】

本発明の核酸分子には、さらに、(a) 熱ショックタンパク質と結合する能力があり、(b) 組換え的に発現されて細胞から放出され得る上記(a)~(d)のp95およびCD91ポリペプチド断片ヌクレオチド配列によりコードされるポリペプチドに対して少なくとも30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%またはそれ以上のアミノ酸配列同一性を有するポリペプチドをコードするヌクレオチド配列も含まれる。

【0070】

2つの核酸の2つのアミノ酸配列の同一性パーセントを決定するには、最適な比較目的のために配列をアライメントする(例えば、第2のアミノ酸または核酸配列との最適なアライメントのために第1のアミノ酸または核酸配列にギャップを導入しうる)。次いで、対応するアミノ酸位置またはヌクレオチド位置のアミノ酸残基またはヌクレオチドを比較する。第1の配列の1つの位置が第2の配列の対応する位置と同じアミノ酸残基またはヌクレオチドで占められる場合には、それらの分子はその位置で同一となる。2つの配列間の同一性パーセントは、それらの配列によって共有される同一位置の数の関数である(すなわち、同一性% = 同一のオーバーラップ位置の数 / オーバーラップ位置の総数 × 100)。一実施形態において、2つの配列は同じ長さである。

【0071】

2つの配列間の同一性パーセントは、上記セクション5に記載したような数学的アルゴリズムを使って決定することができる。

【0072】

2つの配列間の同一性パーセントは、ギャップを導入してまたは導入しないで、上記の技法と同様の技法を用いて決定することができる。同一性パーセントを計算するには、一般的に、正確に一致したものだけを数える。

【0073】

本発明の核酸分子には、以下のものがさらに含まれる：(a) 上記(a)~(e)に記載の本発

10

20

30

40

50

明のCD91断片核酸分子とストリンジェントな条件下（例えば、6x塩化ナトリウム/クエン酸ナトリウム(SSC)中約45 でのフィルター結合DNAへのハイブリダイゼーションと、その後の0.2xSSC/0.1% SDS中約50~65 での1回以上の洗浄）でハイブリダイズするヌクレオチド配列、または(b) 高度にストリンジェントな条件下（例えば、6xSSC中約45 でのフィルター結合核酸へのハイブリダイゼーションと、その後の0.1xSSC/0.2% SDS中約68 での1回以上の洗浄）、もしくは当業者には明白なその他のハイブリダイゼーション条件下（例えば、Ausubel F. M.ら編, 1989, Current Protocols in Molecular Biology, Vol.1, Green Publishing Associates, Inc., ならびにJohn Wiley & sons, Inc., New York, pp. 6.3. 1-6.3.6および2.10.3を参照のこと）でハイブリダイズするヌクレオチド配列。好ましくは、上記(a)および(b)に記載した条件下でハイブリダイズするCD91断片核酸分子は、CD91断片タンパク質産物をコードする核酸分子の相補鎖を含むものである。好ましい実施形態において、上記(a)および(b)の条件下でハイブリダイズする核酸分子は、タンパク質産物をコードするものであり、例えば、CD91断片タンパク質産物と機能的に同等のタンパク質産物をコードする。好ましくは、本発明の核酸はヒトCD91タンパク質断片をコードする。

10

【0074】

機能的に同等のCD91断片タンパク質産物には、同一のまたは異なる生物種およびその変異体中に存在するCD91の天然に存在するCD91ポリペプチド断片が含まれる。また、機能的に同等のCD91断片タンパク質産物には、CD91断片タンパク質産物の少なくとも1つの生物学的活性を保持し、かつ/またはCD91断片タンパク質産物に対する抗体（ポリクローナルまたはモノクローナル）により認識されてそれと結合するタンパク質産物が含まれる。

20

【0075】

本発明の核酸分子の中の一つに、高度にストリンジェントな条件またはストリンジェントな条件下で、CD91ポリペプチド断片をコードする上記の核酸分子とハイブリダイズするデオキシオリゴヌクレオチド（「オリゴ」）がある。一般的に、長さが14~70ヌクレオチドのプロープの場合、融解温度(T_m)は次式を用いて計算する： $T_m () = 81.5 + 16.6 (\log [1 \text{価カチオン(モル)}]) + 0.41 (\% G+C) - (500/N)$ （ここで、Nはプロープの長さである）。ハイブリダイゼーションがホルムアミドを含む溶液で行なわれる場合は、次式を用いて融解温度を計算する： $T_m () = 81.5 + 16.6 (\log [1 \text{価カチオン(モル)}]) + 0.41 (\% G+C) - (0.61 \% \text{ホルムアミド}) - (500/N)$ （ここで、Nはプロープの長さである）。一般的には、 T_m より約20~25 低い（DNA-DNAハイブリッドの場合）または T_m より約10~15 低い（RNA-DNAハイブリッドの場合）温度でハイブリダイゼーションを実施する。

30

【0076】

高度にストリンジェントな条件とは、例えば、6xSSC/0.05%ピロリン酸ナトリウム中37（約14塩基のオリゴの場合）、48（約17塩基のオリゴの場合）、55（約20塩基のオリゴの場合）、および60（約23塩基のオリゴの場合）での洗浄をさす。

【0077】

本発明の核酸分子にはさらに、上記核酸の相補体が含まれる。このような分子は、例えば、CD91核酸の調節に有用なアンチセンス分子として、および/またはCD91核酸配列の増幅反応におけるアンチセンスプライマーとして作用しうる。

40

【0078】

CD91断片タンパク質産物をコードする本発明の核酸配列またはその相補体は、リボザイムおよび/または三重らせん配列（これらもCD91核酸の調節に有用である）の部分として使用することができる。

【0079】

さらに、本発明の核酸分子は、例えばCD91関連疾患またはHSP-CD91関連疾患（増殖性細胞疾患、自己免疫疾患、または感染性疾患など）に關与する特定のCD91断片ヌクレオチド配列の存在を検出するための、診断法の成分としても使用することができる。

【0080】

p95断片核酸分子とは、長さが少なくとも10、12、15、20、30、40、50、60、70、80、9

50

0、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、1050個またはそれ以上連続したヌクレオチドでありうるp95核酸配列をさす。あるいはまた、前記断片は、p95断片タンパク質産物の少なくとも10、20、30、40、50、60、70、80個またはそれ以上連続したアミノ酸残基をコードする配列を含みうる。一実施形態において、p95断片核酸分子は対応するCD91タンパク質産物の生物学的活性を少なくとも1つ示す遺伝子産物をコードする。断片はまた、成熟p95断片タンパク質産物のドメインまたは成熟p95断片タンパク質産物をコードするp95ポリペプチド断片コード領域の部分を含みうる。

【0081】

CD91断片核酸配列の変異体または多形に関して、CD91断片の天然の対立遺伝子変異の結果である任意のおよび全てのヌクレオチド変異および得られるアミノ酸多形または変異は、本発明の範囲内に含まれるものとする。対立遺伝子変異体または多形には、限定するものではないが、CD91断片タンパク質産物の機能活性を変更するものが含まれる。

【0082】

ヒトCD91断片核酸ならびに他の生物種由来のホモログおよびオーソログのさらなる対立遺伝子変異体のクローニングに関しては、本明細書に記載する単離されたCD91断片核酸配列を標識して、これを用いて対象の生物に由来する適切な細胞または組織から得られたmRNAより構築したcDNAライブラリーをスクリーニングすることができる。ハイブリダイゼーション条件は、cDNAライブラリーが標識配列の起源となる生物の種類と異なる生物に由来する場合には、一般により低いストリンジェンシーとすべきであるが、かかる条件は、例えば標的生物と参照生物との相対的な類縁性に基づいて、ルーチンに決定することができる。

【0083】

あるいはまた、標識した断片を用いて、対象の生物から誘導されたゲノムライブラリーを、この場合も適切にストリンジェントな条件を用いて、スクリーニングすることができる。適切なストリンジェンシー条件は、上述したように当業者には周知であり、ライブラリーおよび標識配列が誘導される特定の生物に応じて、予測可能に変化するであろう。このような条件に関する指針としては、例えば、Sambrookら、1989、Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 第2版, Cold Spring Harbor Press, N.Y.; および Ausubelら、1989-1999、Current Protocols in Molecular Biology, Green Publishing Associates and Wiley Interscience, N.Y.を参照されたい(両文献ともその全体を参照により本明細書に組み入れるものとする)。

【0084】

さらに、CD91対立遺伝子変異体のCD91断片核酸分子は、本明細書に記載するCD91断片タンパク質産物内のアミノ酸配列に基づいて設計された2つの縮重オリゴヌクレオチドプライマーを用いてPCRを行なうことにより、例えばヒト核酸から、単離することができる。この反応の鑄型は、例えば、CD91対立遺伝子の野生型または突然変異型CD91断片核酸を発現することが知られているかまたは発現すると予想されるヒトまたは非ヒト細胞株または組織から作製された、mRNAの逆転写により得られるcDNAでありうる。一実施形態において、対立遺伝子変異体はCD91介在疾患またはHSP-CD91関連疾患を有する個体から単離される。

【0085】

PCR産物は、サブクローニングおよび配列決定を行って、増幅された配列がCD91断片核酸配列の配列に相当することを確かめることができる。その後、PCR断片を使って、種々の方法により全長cDNAクローンを単離することができる。例えば、増幅された断片を標識し、これを用いてバクテリオファージcDNAをスクリーニングする。あるいはまた、標識した断片を用いて、ゲノムライブラリーのスクリーニングによりゲノムクローンを単離することも可能である。

【0086】

CD91断片核酸の対立遺伝子変異体(例えば、突然変異体)のcDNAは、例えば、当業者には周知の技法であるPCRを用いることにより、単離することができる。この場合には、第

10

20

30

40

50

一鎖のcDNAを合成するために、突然変異CD91断片配列を担うと推定される個体において発現することが知られているかまたは発現すると予想される組織から単離されたmRNAにオリゴdTオリゴヌクレオチドをハイブリダイズさせ、逆転写酵素を用いて新しい鎖を伸長させる。次いで、正常な遺伝子の5'末端に特異的にハイブリダイズするオリゴヌクレオチドを用いて、第二鎖のcDNAを合成する。その後、これら2つのプライマーを用いて、産物をPCRで増幅し、適当なベクターにクローニングし、そして当業者に周知の方法によるDNA配列解析に供する。突然変異CD91断片配列と正常なCD91断片配列のDNA配列同士を比較することにより、突然変異CD91断片タンパク質産物の機能の低下または変化に關与する突然変異を確かめることができる。

【0087】

あるいはまた、突然変異CD91断片配列を担うと予想されるかまたは担うことが知られている個体から得られるDNAを用いてゲノムライブラリーを構築したり、突然変異CD91断片配列を発現することが知られているかまたは発現すると予想される組織からのRNAを用いてcDNAライブラリーを構築することができる。その後、損なわれていないCD91断片核酸またはその適切な断片を標識し、プローブとして用いて、そのようなライブラリー中の対応する突然変異CD91断片配列を同定することができる。次に、突然変異CD91断片核酸配列を含むクローンを精製して、当業者に周知の方法による配列解析に供する。

【0088】

さらに、発現ライブラリーは、例えば、突然変異CD91対立遺伝子を担うと予想されるかまたは担うことが知られている個体においてそのような突然変異対立遺伝子が発現することが知られたまたは予想された組織より単離されたRNAから合成された、cDNAを用いて構築することができる。この方法では、推定上の突然変異組織により作られた遺伝子産物を発現させて、正常なCD91遺伝子産物に対する抗体を用いる標準的な抗体スクリーニング法によりスクリーニングすることができる（スクリーニング法については、例えば、HarlowおよびLane編，1988，"Antibodies：A Laboratory Manual"，Cold Spring Harbor Press，Cold Spring Harborを参照されたい）。

【0089】

CD91断片配列中の突然変異が（例えば、ミスセンスまたはフレームシフト突然変異の結果として）機能の改変された発現タンパク質産物をもたらす場合には、抗CD91断片タンパク質産物抗体のポリクローナルなセットは突然変異CD91断片タンパク質産物と交差反応し

【0090】

CD91断片の突然変異または多形はさらに、PCR増幅法を用いて検出することが可能である。全CD91断片配列のオーバーラップ領域を増幅するためのプライマーはルーチンに設計することができる。

【0091】

本発明はまた、先の段落に記載したヌクレオチド配列の相補体である核酸分子、好ましくはDNA分子を包含する。

【0092】

特定の実施形態において、本発明の核酸分子は異種（例えば、ベクター、発現ベクター、または融合タンパク質）配列を含むまたはコードする核酸配列を含有する核酸分子の一部として存在する。

【0093】

5.1.2 本発明のアミノ酸およびポリペプチド

本発明は、HSPに結合することができるCD91ポリペプチド断片ならびにその類似体、誘導体および擬似体を包含する。CD91ポリペプチド断片の例としては、限定するものではないが、以下のものが挙げられる：ヒトCD91-p95アミノ酸配列（配列番号2）；可溶性の組換えエピトープタグ付きヒトCD91-p95アミノ酸配列（配列番号3）；ドメインIに相当する残基1-851およびアミノ酸残基851に続く5.2kDタグを有するヒトCD91-p95アミノ酸配列（配

10

20

30

40

50

列番号13); ドメインIに相当するアミノ酸残基1-851およびドメインIIに相当する残基852-2517およびアミノ酸残基2517に続く5.2kDタグを有するヒトCD91-p282タンパク質アミノ酸配列 (配列番号6); ドメインIに相当する残基1-851、ドメインIIに相当する残基852-2517およびドメインIIIに相当する残基2518-3330、およびアミノ酸残基3330に続く5.2kDタグを有するヒトCD91-p373タンパク質アミノ酸配列 (配列番号8); ならびにドメインIに相当する残基1-851、ドメインIIに相当する残基852-2517、ドメインIIIに相当する残基2518-3330およびドメインIVに相当する残基3330-4420、およびアミノ酸残基4420に続く5.2kDタグを有するヒトCD91-p494タンパク質アミノ酸配列 (配列番号10)。CD91ポリペプチド断片の他の例には、組換えCD91-"LRP25"が含まれるが、これに限らない。一実施形態において、本発明のCD91ポリペプチド断片はLRP25ではない。本発明のCD91ポリペプチド断片の例には、限定するものではないが、マウスCD91アミノ酸配列 (GenBank番号109553)の断片、ヒトCD91アミノ酸配列 (GenBank番号88083)の断片、またはニワトリCD91アミノ酸配列 (GenBank番号1079416)の断片が含まれる。このような断片は図4に示すCD91ドメインに対応するドメインまたはその断片を1つ以上含む。一実施形態において、本発明のCD91ポリペプチド断片は全長CD91ではない。一実施形態において、本発明のCD91ポリペプチド断片はCD91膜貫通ドメイン (例えば、図4に示す膜貫通ドメインを含むがこれに限らない) を含まない。

10

【0094】

CD91ポリペプチド断片は様々な用途で使用するために調製される。例えば、そのような遺伝子産物は、抗体の作製や診断アッセイに使用され、また、HSP-CD91関連疾患 (例えば癌)、感染性疾患もしくは自己免疫疾患の調節に関与する細胞内または細胞外遺伝子産物のマッピングおよび同定のために使用される。

20

【0095】

本発明の「CD91ポリペプチド断片」には、上記セクション5.1に記載したCD91断片核酸配列によりコードされるポリペプチドが含まれる。さらに、本発明のCD91ポリペプチド断片は、機能的に同等な (定義に関してはセクション5.1を参照) 遺伝子産物に相当するタンパク質を含みうる。そのような機能的に同等なCD91ポリペプチド断片は、上記セクション5.1に記載したCD91ポリペプチド断片をコードする遺伝子配列によりコードされるアミノ酸配列の内部および/または近隣のアミノ酸残基の欠失 (内部欠失を含む)、付加 (融合タンパク質をもたらす付加を含む)、または置換を含んでいてもよいが、かかる変化はCD91遺伝子の断片によりコードされる機能的に同等な産物をもたらすという点で「サイレント」な変化をもたらすものである。アミノ酸置換は含まれる残基の極性、電荷、溶解性、疎水性、親水性、および/または両親媒性の類似性に基づいて行なうことができる。例えば、無極性 (疎水性) アミノ酸には、アラニン、ロイシン、イソロイシン、バリン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン、およびメチオニンが含まれ; 極性中性アミノ酸には、グリシン、セリン、トレオニン、システイン、チロシン、アスパラギン、およびグルタミンが含まれ; 正に荷電した (塩基性) アミノ酸には、アルギニン、リシン、およびヒスチジンが含まれ; 負に荷電した (酸性) アミノ酸には、アスパラギン酸およびグルタミン酸が含まれる。

30

【0096】

あるいはまた、機能の変化が望まれる場合には、遺伝子操作により欠失または非保守的変化を導入して、改変されたCD91ポリペプチド断片を得ることができる。そのような改変は、例えば、CD91ポリペプチド断片の1以上の生物学的機能を改変しうる。さらに、そのような改変は、所定の宿主細胞における発現、スケールアップなどに一層適合するCD91ポリペプチド断片をもたらすように選択することも可能である。例えば、ジスルフィド架橋を除くためにシステイン残基を欠失させたり、他のアミノ酸残基で置換したりすることができる。

40

【0097】

また、CD91ポリペプチド断片の1以上のドメインに相当するペプチドおよび/またはタンパク質、ならびにCD91ポリペプチド断片またはCD91ポリペプチド断片の部分 (例えば、

50

トランケートされたCD91ポリペプチド断片またはペプチドまたはドメイン)が無関係のタンパク質に融合されている融合タンパク質も本発明の範囲内に含まれる。関係のあるタンパク質が、例えば、異なる生物に由来するCD91ポリペプチドからのドメインまたはCD91の連続してないドメインに融合されていてもよい。そのようなタンパク質およびペプチドは、上記セクション5.1に記載したCD91断片ヌクレオチド配列および/またはこのセクションに記載したCD91ポリペプチド断片アミノ酸配列に基づいて設計することができる。融合タンパク質には、限定するものではないが、以下のものが含まれる：CD91ポリペプチド断片を安定化して *in vivo*での半減期を長くするIgFc融合体；融合タンパク質を細胞膜に固定させる任意のアミノ酸配列への融合体；CD91ポリペプチド断片ドメインの、酵素、蛍光タンパク質、発光タンパク質またはマーカー機能を与える flag エピトープタンパク質もしくはペプチドへの融合体。

10

【0098】

本発明のp95ポリペプチドは配列番号5の残基1-851を含む。P95ポリペプチド配列はまた、cDNA配列の少なくとも1つのエクソンによりコードされるドメインまたはその断片を含みうる。かかるドメインとしては、限定するものではないが、例えば、HSP結合ドメイン、プロペラー#1ドメイン、プロペラー#2ドメイン、CR1ドメイン、CR2ドメイン、EGF様ドメイン#1、EGF様ドメイン#2、EGF様ドメイン#3、およびEGF様ドメイン#4(図3のp80のマウスアミノ酸配列中に示される)が挙げられる。

【0099】

本発明の特定の実施形態において、本発明のCD91ポリペプチド断片はCD91タンパク質のドメインIおよびドメインIIの少なくとも一部に相当するアミノ酸残基を含む。本発明の特定の実施形態において、本発明のCD91ポリペプチド断片はヒトCD91タンパク質のアミノ酸残基1-852を少なくとも含む。他の実施形態において、本発明のCD91ポリペプチド断片は、ヒトCD91タンパク質の1から853、890、894、931、935、971、975、1011、1014、1051、1061、1097、1103、1140、1143、1182、1184、1221、1226、1261、1268、1531、1539、1578、1582、1846、1849、1886、1932、2151、2154、2194、2198、2473、2481、または2517までのアミノ酸を含む。

20

【0100】

本発明の特定の実施形態において、本発明のCD91ポリペプチド断片はCD91タンパク質のドメインI、ドメインII、およびドメインIIIの少なくとも一部に相当するアミノ酸残基を含む。本発明の特定の実施形態において、本発明のCD91ポリペプチド断片はヒトCD91タンパク質のアミノ酸残基1-2518を少なくとも含む。他の実施形態において、本発明のCD91ポリペプチド断片は、ヒトCD91タンパク質の1から2523、2561、2565、2600、2604、2639、2651、2688、2695、2730、2733、2769、2773、2812、2817、2853、2857、2897、2903、2939、2943、2980、2985、3021、3028、3284、3293、または3330までのアミノ酸を含む。

30

【0101】

本発明の特定の実施形態において、本発明のCD91ポリペプチド断片はCD91タンパク質のドメインI、ドメインII、ドメインIII、およびドメインIVの少なくとも一部に相当するアミノ酸残基を含む。本発明の特定の実施形態において、本発明のCD91ポリペプチド断片はヒトCD91タンパク質のアミノ酸残基1-3331を少なくとも含む。他の実施形態において、本発明のCD91ポリペプチド断片は、ヒトCD91タンパク質の1から3333、3369、3373、3408、3412、3448、3452、3489、3493、3531、3535、3570、3574、3609、3612、3647、3653、3690、3694、3731、3740、3776、3784、3822、3827、3843、3860、3867、4075、1425、4142、4150、4182、4199、4231、4235、4267、4271、4278、4303、4307、4339、4343、4374、4376、4408、または4420までのアミノ酸を含む。

40

【0102】

好ましい実施形態において、CD91ポリペプチド断片は配列番号5のアミノ酸残基1-986(p110)またはアミノ酸残基1-2517(p282)を含む。他の好ましい実施形態では、CD91ポリペプチド断片は受容体CD91(2)マクログロブリン受容体)のドメインIおよびIIを構成するアミノ酸残基を含む。特定の好ましい実施形態では、前記受容体が哺乳動物由来である

50

。さらに他の好ましい実施形態では、CD91ポリペプチド断片は非ヒト由来の受容体であるCD91のドメインIおよび連続した補体リピートを構成するアミノ酸残基を含む。そのような補体リピートまたは他の領域は、ドメインIを越えてヒトCD91のCR3（アミノ酸残基854-890）、ヒトCD91のCR4（アミノ酸残基895-931）、ヒトCD91のCR5（アミノ酸残基936-971）、またはヒトCD91のCR6（アミノ酸残基976-1011）に相当する補体リピートまで延ばすことができる。他の実施形態において、CD91ポリペプチド断片はCD91のドメインIに相当するアミノ酸配列とこれに続くCD91のドメインIIの5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、または150個連続したアミノ酸を含む。

【0103】

本発明の特定の実施形態において、本発明のCD91ポリペプチド断片は、ヒトCD91タンパク質のアミノ酸残基1-851および以下のアミノ酸残基からなる群より選択される少なくとも1つの特定された領域を含む：854-890、895-931、936-971、976-1011、1015-1051、1062-1097、1104-1140、1145-1182、1185-1221、1227-1261、1269-1531、1540-1578、1583-1846、1850-1886、1934-2151、2159-2194、2199-2473、2482-2517、2524-2561、2566-2600、2605-2639、2652-2688、2696-2730、2734-2769、2774-2812、2818-2853、2858-2897、2904-2939、2944-2980、2986-3021、3029-3284、3294-3330、3334-3369、3374-3408、3413-3448、3453-3489、3494-3531、3536-3570、3575-3609、3613-3647、3654-3690、3695-3731、3741-3776、3785-3822、3828-3860、3868-4142、4151-4182、4200-4231、4236-4267、4272-4303、4308-4339、4344-4374、4377-4408、4421-4444、および4445-4544。

【0104】

他の実施形態において、CD91ポリペプチド断片は、アミノ酸残基1から少なくとも以下のアミノ酸残基までを含むCD91ポリペプチド配列をさす：アミノ酸残基851、855、860、865、870、875、880、885、890、895、900、905、910、915、920、925、930、935、940、945、950、955、960、965、970、975、980、985、990、995、1000、1005、1010、1015、1020、1025、1030、1035、1040、1045、1050、1055、1060、1065、1070、1075、1080、1085、1090、1095、1100、1105、1110、1115、1120、1125、1130、1135、1140、1145、1150、1155、1160、1165、1170、1175、1180、1185、1190、1195、1200、1205、1210、1215、1220、1225、1230、1235、1240、1245、1250、1255、1260、1265、1270、1275、1280、1285、1290、1295、1300、1305、1310、1315、1320、1325、1330、1335、1340、1345、1350、1355、1360、1365、1370、1375、1380、1385、1390、1395、1400、1405、1410、1415、1420、1425、1430、1435、1440、1445、1450、1455、1460、1465、1470、1475、1480、1485、1490、1495、1500、1505、1510、1515、1520、1525、1530、1535、1540、1545、1550、1555、1560、1565、1570、1575、1580、1585、1590、1595、1600、1605、1610、1615、1620、1625、1630、1635、1640、1645、1650、1655、1660、1665、1670、1675、1680、1685、1690、1695、1700、1705、1710、1715、1720、1725、1730、1735、1740、1745、1750、1755、1760、1765、1770、1775、1780、1785、1790、1795、1800、1805、1810、1815、1820、1825、1830、1835、1840、1845、1850、1855、1860、1865、1870、1875、1880、1885、1890、1895、1900、1905、1910、1915、1920、1925、1930、1935、1940、1945、1950、1955、1960、1965、1970、1975、1980、1985、1990、1995、2000、2005、2010、2015、2020、2025、2030、2035、2040、2045、2050、2055、2060、2065、2070、2075、2080、2085、2090、2095、2100、2105、2110、2115、2120、2125、2130、2135、2140、2145、2150、2155、2160、2165、2170、2175、2180、2185、2190、2195、2200、2205、2210、2215、2220、2225、2230、2235、2240、2245、2250、2255、2260、2265、2270、2275、2280、2285、2290、2295、2300、2305、2310、2315、2320、2325、2330、2335、2340、2345、2350、2355、2360、2365、2370、2375、2380、2385、2390、2395、2400、2405、2410、2415、2420、2425、2430、2435、2440、2445、2450、2455、2460、2465、2470、2475、2480、2485、2490、2495、2500、2505、2510、2515、2520、2525、2530、2535、2540、2545、2550、2555、2560、2565、2570、2575、2580、2585、2590、2595、2600、2605、2610、2615、2620、2625、2630、2635、2640、2645、2650、2655、2660、2665、2670、2675、2680、2685

10

20

30

40

50

、 2690、2695、2700、2705、2710、2715、2720、2725、2730、2735、2740、2745、2750、
 2755、2760、2765、2770、2775、2780、2785、2790、2795、2800、2805、2810、2815、28
 20、2825、2830、2835、2840、2845、2850、2855、2860、2865、2870、2875、2880、2885
 、 2890、2895、2900、2905、2910、2915、2920、2925、2930、2935、2940、2945、2950、
 2955、2960、2965、2970、2975、2980、2985、2990、2995、3000、3005、3010、3015、30
 20、3025、3030、3035、3040、3045、3050、3055、3060、3065、3070、3075、3080、3085
 、 3090、3095、3100、3105、3110、3115、3120、3125、3130、3135、3140、3145、3150、
 3155、3160、3165、3170、3175、3180、3185、3190、3195、3200、3205、3210、3215、32
 20、3225、3230、3235、3240、3245、3250、3255、3260、3265、3270、3275、3280、3285
 、 3290、3295、3300、3305、3310、3315、3320、3325、3330、3335、3340、3345、3350、 10
 3355、3360、3365、3370、3375、3380、3385、3390、3395、3400、3405、3410、3415、34
 20、3425、3430、3435、3440、3445、3450、3455、3460、3465、3470、3475、3480、3485
 、 3490、3495、3500、3505、3510、3515、3520、3525、3530、3535、3540、3545、3550、
 3555、3560、3565、3570、3575、3580、3585、3590、3595、3600、3605、3610、3615、36
 20、3625、3630、3635、3640、3645、3650、3655、3660、3665、3670、3675、3680、3685
 、 3690、3695、3700、3705、3710、3715、3720、3725、3730、3735、3740、3745、3750、
 3755、3760、3765、3770、3775、3780、3785、3790、3795、3800、3805、3810、3815、38
 20、3825、3830、3835、3840、3845、3850、3855、3860、3865、3870、3875、3880、3885
 、 3890、3895、3900、3905、3910、3915、3920、3925、3930、3935、3940、3945、3950、
 3955、3960、3965、3970、3975、3980、3985、3990、3995、4000、4005、4010、4015、40 20
 20、4025、4030、4035、4040、4045、4050、4055、4060、4065、4070、4075、4080、4085
 、 4090、4095、4100、4105、4110、4115、4120、4125、4130、4135、4140、4145、4150、
 4155、4160、4165、4170、4175、4180、4185、4190、4195、4200、4205、4210、4215、42
 20、4225、4230、4235、4240、4245、4250、4255、4260、4265、4270、4275、4280、4285
 、 4290、4295、4300、4305、4310、4315、4320、4325、4330、4335、4340、4345、4350、
 4355、4360、4365、4370、4375、4380、4385、4390、4395、4400、4405、4410、4415、44
 20、4425、4430、4435、4440、4445、4450、4455、4460、4465、4470、4475、4480、4485
 、 4490、4495、4500、4505、4510、4515、4520、4525、4530、4535、または4540。

【 0 1 0 5 】

本発明のCD91ポリペプチド断片はさらに、グリコシル化、アセチル化、ミリスチル化、 30
 リン酸化を含むがこれらに限らない翻訳後修飾を含むことができる。天然のCD91ポリペプ
 チド断片がそのような修飾を可能にする認識モチーフをもたない場合、酵素認識シグナル
 のようなモチーフをコードするヌクレオチド配列を遺伝子に導入して、修飾されたCD91断
 片遺伝子産物を生成するようにすることは当業者の常套手段である。

【 0 1 0 6 】

CD91ポリペプチド断片およびその融合タンパク質は、当技術分野で周知の技法を用いる 40
 組換えDNA技術により製造することができる。それゆえ、CD91遺伝子配列を含む核酸を発
 現させることにより本発明のCD91断片ポリペプチド、ペプチド、融合ペプチドおよび融合
 ポリペプチドを製造する方法を本明細書に記載する。当業者に周知の方法を用いて、CD91
 ポリペプチド断片産物のコード配列および適切な転写・翻訳制御シグナルを含有する発現 40
 ベクターを構築することができる。こうした方法として、例えば、*in vitro*組換えDNA技
 術、合成技術、および*in vivo*遺伝子組換えがある。例えば、Sambrookら、1989、前掲お
 よびAusubelら、1989、前掲に記載される技法を参照されたい。あるいはまた、CD91断片
 遺伝子産物配列をコードしうるRNAを、例えば合成装置を使って、化学的に合成すること
 もできる。例えば、"Oligonucleotide Synthesis", 1984, Gait編, IRL Press, Oxfordに
 記載される技法を参照されたい。

【 0 1 0 7 】

5.1.2.1 CD91ポリペプチド断片の変異体、誘導体および類似体

CD91ポリペプチド断片の誘導体は、機能的に同等な分子を与える置換、付加または欠失 50
 により、CD91ポリペプチド断片のコード配列を改変することにより作製することができる

。ヌクレオチドコード配列の縮重のため、CD91ポリペプチド断片をコードする核酸と実質的に同じアミノ酸配列をコードする他のDNA配列を本発明の実施に使用することができる。これらには、限定するものではないが、配列内の機能的に同等なアミノ酸残基をコードする別のコドンで置換することにより改変された（したがって、サイレント変化をもたらす）CD91ポリペプチド断片をコードする核酸の全部またはCD91ポリペプチド断片結合部分を含むヌクレオチド配列が含まれる。同様に、本発明のCD91ポリペプチド断片の誘導体には、限定するものではないが、配列内のアミノ酸残基が機能的に同等なアミノ酸残基で置換されてサイレント変化をもたらすように改変された配列を含む、一次アミノ酸配列として、CD91ポリペプチド断片のアミノ酸配列の全部またはCD91ポリペプチド断片結合部分を含むものが含まれる。本発明の特定の実施形態において、CD91ポリペプチド断片の誘導体は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、または400個のアミノ酸置換を含む。

10

【0108】

例えば、ペプチドのC末端にある1個以上のアミノ酸残基またはN末端保護基を置換することができる。アミノ酸残基は機能的に同等なものとして作用してサイレント変化をもたらす同様の極性をもつ別のアミノ酸で置換しうる。配列内のアミノ酸に代わる置換物は、そのアミノ酸が属するクラスの他のメンバーから選択してよい。例えば、無極性（疎水性）アミノ酸には、アラニン、ロイシン、イソロイシン、バリン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン、およびメチオニンが含まれる。極性中性アミノ酸には、グリシン、セリン、トレオニン、システイン、チロシン、アスパラギン、およびグルタミンが含まれる。正に荷電した（塩基性）アミノ酸には、アルギニン、リシン、およびヒスチジンが含まれる。負に荷電した（酸性）アミノ酸には、アスパラギン酸およびグルタミン酸が含まれる。さらに、D-アミノ酸を使用してもよい。本明細書中で用いる「D-アミノ酸」とは、D-立体配置を有するアミノ酸をさす。D-アミノ酸は天然アミノ酸であっても非天然アミノ酸であってもよい。したがって、本発明のポリペプチドは、特殊な性質を伝えるためにD-アミノ酸、D-アミノ酸とL-アミノ酸の組合せ、および各種の「デザイナード」アミノ酸（例えば、 α -メチルアミノ酸、 β -メチルアミノ酸、 γ -メチルアミノ酸など）を含みうる。合成アミノ酸には、リシンに対するオルニチン、フェニルアラニンに対するフルオロフェニルアラニン、ロイシンまたはイソロイシンに対するノルロイシンが含まれる。置換はまた、アミノ酸のリン類似体（例えば、 α -アミノホスホン酸および β -アミノホスフィン酸）、または非ペプチド結合を有するアミノ酸、核酸、核酸類似体（例えば、ホスホロチオエートまたはペプチド核酸(PNA)）、ホルモン、抗原、合成または天然の薬物、ドーパミン、セロトニン、カテコールアミン、トロンピン、アセチルコリン、プロスタグランジン、有機分子、フェロモン、アデノシン、スクロース、グルコース、ラクトース、およびガラクトースを用いて行なうこともできる。

20

30

【0109】

本発明のCD91ポリペプチド断片の誘導体および類似体は、当分野で公知の多様な方法で製造することができる。それらの製造をもたらす操作は核酸またはタンパク質レベルで行なうことができる。例えば、クローン化したCD91断片核酸配列を当分野で公知の多数のストラテジーのいずれかにより改変しうる（Maniatis, T., 1990, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 第2版, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York）。制限エンドヌクレアーゼにより配列を適切な部位で切断し、続いて所望によりさらなる酵素的修飾を行い、単離し、*in vitro*で連結させることができる。CD91ポリペプチド断片の誘導体または類似体をコードする核酸の製造においては、改変された遺伝子が依然としてCD91断片と同じ翻訳読み枠内にあって、目的のCD91ポリペプチド断片活性がコードされる領域において翻訳停止シグナルによって絶対に中断されないように注意すべきである。

40

【0110】

また、CD91ポリペプチド断片配列の操作は、タンパク質レベルで行なうこともできる。

50

翻訳中または翻訳後に、例えばグリコシル化、アセチル化、リン酸化、アミド化、公知の保護基/遮断基による誘導体化、タンパク質加水分解切断、抗体分子または細胞性リガンドへの結合などにより、異なって修飾されたCD91ポリペプチド断片または誘導体もしくは類似体も本発明の範囲内に含まれる。いずれの化学的修飾も公知の技法により行なうことができ、かかる技法には、限定するものではないが、臭化シアン、トリプシン、キモトリプシン、パパイニン、V8プロテアーゼ、 NaBH_4 による特異的な化学的切断；アセチル化、ホルミル化、酸化、還元；ツニカマイシンの存在下での代謝的合成などが含まれる。

【0111】

5.1.3 組換えによる発現

本発明の種々の実施形態においては、CD91ポリペプチド断片、HSP、もしくはCD91リガンドをコードする配列が、組換え細胞内での増殖と発現のために発現ベクター中に挿入される。したがって、一実施形態においては、CD91ポリペプチド断片、HSP、もしくはCD91リガンドのコード領域は、組換え細胞内での発現のために非天然のプロモーターと連結される。

【0112】

可溶性の組換えヒトCD91のアミノ酸配列は配列番号3に相当する。本発明およびHSPが免疫応答においてある役割を担っているという知識に基づけば、CD91ポリペプチド断片とHSPとの相互作用のアゴニストおよびアンタゴニストを含む組成物は免疫応答をモジュレートするために用いることができる。こうして、組換えCD91ポリペプチド断片、CD91ポリペプチド断片とHSPの複合体、もしくはHSP-抗原性ペプチド複合体、ならびにCD91ポリペプチド断片もしくはCD91ポリペプチド断片と抗原性ペプチドからなる複合体を発現している組換え細胞は、本明細書に記載の免疫療法および診断方法に用いることができる。

【0113】

本発明の種々の実施形態においては、CD91ポリペプチド断片、および/または熱ショックタンパク質もしくはその断片をコードする配列は、組換え細胞内での増殖と発現のために発現ベクター中に挿入される。本明細書中で用いる発現構築物とは、例えばCD91ポリペプチド断片またはHSPなどの特定の遺伝子産物をコードするヌクレオチド配列が、適切な宿主細胞中でのコードされた遺伝子産物の発現を可能とする1つ以上の調節領域と機能的に結合されたものを意味する。「機能的に結合された」とは、調節領域と発現される遺伝子産物をコードするヌクレオチド配列とが、転写および最終的には翻訳をも可能にするように連結され位置づけられていることを意味する。本明細書に記載するいずれの実施形態においても、CD91ポリペプチド断片を組換え的に発現する細胞は内在性CD91の発現を抑制または阻害するように遺伝子操作されてもよい。

【0114】

あるいはまた、CD91を欠損しているかまたは突然変異型のもしくは非機能的なCD91を有する細胞株を利用することができる。CD91ポリペプチド断片をコードする核酸を用いてCD91の活性または発現を改変することも可能である。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、少なくとも1種の修飾塩基成分を含んでいてもよく、かかる修飾塩基は、限定するものではないが、以下の群から選択される：5-フルオロウラシル、5-プロモウラシル、5-クロロウラシル、5-ヨードウラシル、ヒポキサンチン、キサンチン、4-アセチルシトシン、5-(カルボキシヒドロキシメチル)ウラシル、5-カルボキシメチルアミノメチル-2-チオウリジン、5-カルボキシメチルアミノメチルウラシル、ジヒドロウラシル、-D-ガラクトシルキューオシン、イノシン、N6-イソペンテニルアデニン、1-メチルグアニン、1-メチルイノシン、2,2-ジメチルグアニン、2-メチルアデニン、2-メチルグアニン、3-メチルシトシン、5-メチルシトシン、N6-アデニン、7-メチルグアニン、5-メチルアミノメチルウラシル、5-メトキシアミノメチル-2-チオウラシル、-D-マンノシルキューオシン、5'-メトキシカルボキシメチルウラシル、5-メトキシウラシル、2-メチルチオ-N6-イソペンテニルアデニン、ウラシル-5-オキシ酢酸(v)、ワイブトキソシン(wybutoxosine)、プソイドウラシル、キューオシン、2-チオシトシン、5-メチル-2-チオウラシル、2-チオウラシル、4-チオウラシル、5-メチルウラシル、ウラシル-5-オキシ酢酸メチルエステル、ウ

10

20

30

40

50

ラシル-5-オキシ酢酸(v)、5-メチル-2-チオウラシル、3-(3-アミノ-3-N-2-カルボキシプロピル)ウラシル、(acp3)w、ならびに2,6-ジアミノプリン。

【0115】

アンチセンスオリゴヌクレオチドはまた、少なくとも1つの修飾糖鎖成分を含んでいてもよく、かかる修飾糖鎖は、限定するものではないが、以下の群から選択される：アラビノース、2-フルオロアラビノース、キシロース、およびヘキソース。

【0116】

さらに別の実施形態においては、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つの修飾ホスフェート骨格を含んでいてもよく、かかる修飾ホスフェートは、以下の群から選択される：ホスホロチオエート(S-ODN)、ホスホロジチオエート、ホスホルアミドチオエート、ホスホルアミデート、ホスホルジアミデート、メチルホスホネート、アルキルホスホトリエステル、およびそのオルムアセタールまたは類似体。

10

【0117】

さらに他の実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、 β -アノマーオリゴヌクレオチドである。 β -アノマーオリゴヌクレオチドは、相補的RNAと共に特異的な二本鎖ハイブリッドを形成し、このハイブリッドでは、通常の β -ユニットとは対照的に、鎖が互いに平行に延びている(Gautierら, 1987, Nucl. Acids Res. 15, 6625-6641)。オリゴヌクレオチドは、2'-O-メチルリボヌクレオチド(Inoueら, 1987, Nucl. Acids Res. 15, 6131-6148)またはキメラRNA-DNA類似体(Inoueら, 1987, FEBS Lett. 215, 327-330)である。

20

【0118】

本発明のオリゴヌクレオチドは、当技術分野で周知である標準的な方法によって、例えば自動DNA合成装置(BiosearchやApplied Biosystemsなどから市販されているもの)を用いて、合成することができる。例えば、ホスホロチオエートオリゴヌクレオチドは、Steinらの方法(1988, Nucl. Acids Res. 16, 3209)によって合成することができる。メチルホスホネートオリゴヌクレオチドは、制御された細孔ガラスポリマー支持体(controlled pore glass polymer support)(Sarinら, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85, 7448-7451)などを用いて調製することができる。

【0119】

標的遺伝子コード領域の配列に相補的なアンチセンスヌクレオチドを用いることができるが、転写される非翻訳領域に相補的なものが最も好ましい。

30

【0120】

DNAは、配列データベースからの既知の配列から当業界で公知の標準的な方法を用いてDNA増幅を行うことによって得ることができ、または組織、細胞培養物、もしくはクローン化されたDNA(例えば、DNA「ライブラリー」)から直接的に分子クローニングを行うことによって得ることができる。HSP遺伝子のコード領域を得るためにはその核酸の起源としていかなる真核細胞も用いることができる。HSPをコードする核酸配列は、脊椎動物、哺乳動物、ならびにヒトを含む霊長類起源から単離することができる。ゲノムDNA由来のクローンはコード領域のほかに調節領域およびイントロンDNA領域を含んでいる可能性がある。cDNA由来のクローンはエキソン配列のみを含んでいることとなる。起源がどうであれ、HSP遺伝子は増殖のためには適切なベクター中にクローン化されなければならない。

40

【0121】

大腸菌(E. coli)に基づいたベクターは最も一般的であり、外来性タンパク質の高レベル発現に多目的に使用できる系である(Makrides, 1996, Microbiol Rev., 60:512-538)。大腸菌中での発現に用いることのできる調節領域の非限定的な例としては、lac、trp、lpp、phoA、recA、tac、 P_L 、ならびにファージT3およびT7プロモーターが含まれる(Makrides, 1996, Microbiol Rev., 60:512-538)。原核生物由来の発現ベクターの非限定的な例としては、gt11などのgtベクター系列(Huynhら, 1984, "DNA Cloning Techniques", Vol. I: A Practical Approach (D. Glover編), pp.49-78, IRL Press, Oxford)およびpETベクター系列(Studierら, 1990, Methods Enzymol. 185:60-89)が挙げられる。しかし、

50

原核生物の宿主-ベクター系の欠点は、哺乳動物細胞で行われるような翻訳後プロセッシングの多くを行うことができないことである。したがって、真核生物の宿主-ベクター系が好ましく、哺乳動物の宿主-ベクター系がより好ましく、ヒト宿主-ベクター系が最も好ましい。

【0122】

CD91断片配列の転写に必要な調節領域は、例えば、その発現ベクターで提供することができる。翻訳開始コドン(ATG)も、開始コドンを欠いたCD91ポリペプチド断片をコードするヌクレオチド配列を発現させるために提供することができる。適合しうる宿主-構築物系においては、転写に必要な細胞性タンパク質、例えばRNAポリメラーゼおよび転写因子などは、宿主生物体中でCD91断片配列の転写を行なうために、発現構築物上の調節領域に結合するだろう。遺伝子の発現に必要とされる調節領域の詳しい性質は宿主細胞の種類ごとに異なる。一般的には、プロモーターが必要とされ、プロモーターはRNAポリメラーゼと結合して、それと機能的に連結された核酸配列の転写を開始させることができる。そのような調節領域としては、転写および翻訳の開始と関係した5'非コード配列、例えばTATAボックス、キャップ部位、CAATボックスなどが含まれる。コード配列の3'側の非コード配列には転写終結調節配列、例えばターミネーターおよびポリアデニル化部位が含まれる。

10

【0123】

CD91ポリペプチド断片、HSP、もしくはCD91リガンドの発現には、構成的および誘導的の双方の調節領域を用いることができる。組換え細胞の増殖に最適な条件と遺伝子産物の高レベルでの発現のための条件が異なる場合には、誘導的プロモーターを用いることが望ましい。有用な調節領域の例を以下のセクションに示す。

20

【0124】

哺乳動物細胞中でのCD91ポリペプチド断片、HSP、もしくはCD91リガンド遺伝子産物の発現には、種々の調節領域を用いることができ、そのようなものとしては例えば、SV40初期および後期プロモーター、サイトメガロウイルス(CMV)前初期プロモーター、およびラウス肉腫ウイルスのロング・ターミナル・リピート(RSV-LTR)プロモーターが挙げられる。哺乳動物細胞で有用と考えられる誘導的プロモーターとしては、限定するものではないが、メタロチオネインII遺伝子、マウス乳癌ウイルスのグルココルチコイド応答性ロング・ターミナル・リピート(MMTV-LTR)、 α -インターフェロン遺伝子、およびHSP70遺伝子と結合しているものが含まれる(Williamsら, 1989, *Cancer Res.* 49:2735-42; Taylorら, 1990, *Mol. Cell Biol.* 10:165-75)。組換え宿主細胞中でのCD91断片の発現を駆動するためには、熱ショックプロモーターもしくはストレスプロモーターを用いることが有利でありうる。

30

【0125】

下記の動物制御領域、それらは組織特異性を示しトランスジェニック動物で用いられてきたものであるが、そのような領域も特定の組織型の腫瘍細胞中で用いることができる：膵臓の腺房細胞で活動性のエラスターゼI遺伝子制御領域(Swiftら, 1984, *Cell* 38:639-646; Ornitzら, 1986, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 50:399-409; MacDonald, 1987, *Hepatology* 7:425-515);膵臓の細胞で活動性のインスリン遺伝子制御領域(Hanahan, 1985, *Nature* 315:115-122);リンパ細胞で活動性の免疫グロブリン遺伝子制御領域(Grosschedlら, 1984, *Cell* 38:647-658; Adamesら, 1985, *Nature* 318:533-538; Alexanderら, 1987, *Mol. Cell Biol.* 7:1436-1444);精巣、乳房、リンパおよびマスト細胞で活動性のマウス乳癌ウイルス制御領域(Lederら, 1986, *Cell* 45:485-495);肝臓で活動性のアルブミン遺伝子制御領域(Pinkertら, 1987, *Genes and Devel.* 1:268-276);肝臓で活動性の α -フェトプロテイン遺伝子制御領域(Krumlaufら, 1985, *Mol. Cell Biol.* 5:1639-1648; Hammerら, 1987, *Science* 235:53-58);肝臓で活動性の1-アンチトリプシン遺伝子制御領域(Kelseyら, 1987, *Genes and Devel.* 1:161-171);骨髄細胞で活動性の β -グロビン遺伝子制御領域(Mogramら, 1985, *Nature* 315:338-340; Kolliasら, 1986, *Cell* 46:89-94);脳の希突起神経膠細胞で活動性のミエリン塩基性タンパク質遺伝子制御領域(Readheadら, 1987, *Cell* 48:703-712);骨格筋で活動性のミオシン軽鎖-2遺伝子制

40

50

御領域 (Sani, 1985, Nature 314:283-286); および視床下部で活動性の性腺刺激ホルモン放出ホルモン遺伝子制御領域 (Masonら, 1986, Science 234:1372-1378)。

【0126】

宿主細胞内でのCD91断片の発現効率は、SV40ウイルス、B型肝炎ウイルス、サイトメガロウイルス、免疫グロブリン遺伝子、メタロチオネイン、 α -アクチン内に見出されるものなどの適切な転写エンハンサーエレメントを発現ベクター中に含ませることによって増強することができる (Bittnerら, 1987, Methods in Enzymol. 153:516-544; Gorman, 1990, Curr. Op. in Biotechnol. 1:36-47)。

【0127】

発現ベクターはまた、2以上の宿主細胞型でのベクターの維持と複製を可能にするか、もしくは宿主の染色体へのベクターの組み込みを可能にする配列をも含むことができる。そのような配列としては、限定するものではないが、複製起点、自律複製配列 (ARS)、セントロメアDNA、およびテロメアDNAが含まれる。また、少なくとも2つの宿主細胞型中で複製し維持されうるシャトルベクターを用いることも有利である。

10

【0128】

さらに、発現ベクターは、CD91ポリペプチド断片をコードするDNAを含んでいる宿主細胞を最初に単離もしくは同定するための選択可能もしくはスクリーニング可能なマーカー遺伝子を含むことができる。CD91ポリペプチド断片の長期にわたる高収率の産生のためには、哺乳動物細胞における安定した発現が好ましい。哺乳動物細胞では多数の選択系を用いることができ、そのようなものとしては、限定するものではないが、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ (Wiglerら, 1977, Cell 11:223)、ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ (SzybalskiとSzybalski, 1962, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 48:2026)、およびアデニンホスホリボシルトランスフェラーゼ (Lowyら, 1980, Cell 22:817)の遺伝子をそれぞれ tk^{-} 、 $hprt^{-}$ 、もしくは $aprt^{-}$ 細胞中で用いることができる。また、代謝拮抗物質耐性も次のものの選択に用いることができる：ジヒドロ葉酸還元酵素 (dhfr)、この酵素はメトトレキサートに対する耐性を付与する (Wiglerら, 1980, Natl. Acad. Sci. USA 77:3567; O'Hareら, 1981, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:1527); gpt、これはミコフェノール酸への耐性を付与する (MulliganとBerg, 1981, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:2072); ネオマイシンホスホトランスフェラーゼ (neo)、これはアミノグリコシドG-418に対する耐性を付与する (Colberre-Garapinら, 1981, J. Mol. Biol. 150:1); ハイグロマイシンホスホトランスフェラーゼ (hyg)、これはハイグロマイシンに対する耐性を付与する (Santerreら, 1984, Gene 30:147)。他の選択マーカー、例えば、限定するものではないが、ヒスチジノールおよびZeocinTMも用いることができる。

20

30

【0129】

CD91ポリペプチド断片、HSP、もしくはCD91リガンドをコードするDNA配列をベクターのクローニング部位に挿入するためには、調節機能を有するDNA配列 (例えばプロモーター) を、CD91ポリペプチド断片、HSP、もしくはCD91リガンドをそれぞれコードするDNA配列に結合させる必要がある。これを行うためには、当業界でよく知られた技法を用いて、適切な制限酵素切断部位を提供するリンカーもしくはアダプターを、CD91ポリペプチド断片をコードするcDNAもしくは合成DNAの末端に連結させる (Wuら, 1987, Methods in Enzymol. 152:343-349)。制限酵素を用いた切断を行った後、連結前に、一本鎖のDNA末端を消化するかフィルインすることによって平滑末端が作られるように改変する。あるいはまた、所望の制限酵素切断部位は、所望の制限酵素切断部位を含んでいるプライマーを用いたPCRによってそのDNAを増幅させて、DNAの断片中に導入することができる。

40

【0130】

ある実施形態においては、調節領域と機能的に連結されたCD91ポリペプチド断片配列を含む発現構築物を、それ以上クローニングすることなく、CD91ポリペプチド断片の発現および産生に適した宿主細胞中に直接的に導入することができる (例えば、米国特許第5,580,859号を参照)。発現構築物にはまた、CD91断片配列の宿主細胞ゲノム中への組み込み (例えば相同組換えによる) を容易にするDNA配列を含ませることができる。この場合には

50

、宿主細胞中でのCD91ポリペプチド断片の増殖と発現のために、宿主細胞に適した複製起点を含む発現ベクターを用いる必要がない。

【0131】

CD91ポリペプチド断片、HSP、もしくはその他のCD91リガンドをコードするクローン化されたヌクレオチド配列を含む発現構築物を、当業界では公知の種々の技法によって宿主細胞内に導入することができ、そのような技法としては、限定するものではないが、原核細胞に対しては細菌の形質転換(Hanahan, 1985, "DNA cloning, A practical Approach", 1:109-136)、および真核細胞に対してはリン酸カルシウム介在トランスフェクション(Wiglerら, 1977, Cell 11:223-232)、リポソーム介在トランスフェクション(Schaefer-Ridderら, 1982, Science 215:166-168)、エレクトロポレーション(Wolffら, 1987, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:3344)、およびマイクロインジェクション(Cappechi, 1980, Cell 22:479-488)が含まれる。

10

【0132】

適切にプロセッシングされたCD91ポリペプチド断片、HSP、もしくはCD91リガンドの長期にわたる高収率の産生には、哺乳動物細胞中での安定した発現が好ましい。CD91ポリペプチド断片、HSP、もしくはCD91リガンド、またはCD91ポリペプチド断片-ペプチド複合体を安定に発現する細胞系は、選択マーカーを含有するベクターを用いて操作することができる。限定としてではなく例示としては、発現構築物の導入後、操作された細胞を1~2日間、栄養分に富む培地中で増殖させ、次いで選択培地に交換する。発現構築物中の選択マーカーは、その選択に対する耐性を付与し、最適な形で細胞が安定にその発現構築物を染色体中に組み込み、培養下で増殖して細胞株へと増えることを可能にする。そのような細胞は長期間の培養が可能である一方で、目的の遺伝子産物を連続的に発現し続ける。

20

【0133】

組換え細胞は、標準的な温度、インキュベーション時間、光学密度、および培地組成の条件下で培養することができる。あるいはまた、組換え抗原性細胞は、癌細胞もしくは感染細胞の栄養要求性および生理的要求性に匹敵する条件下で培養することができる。しかし、組換え細胞の増殖条件はCD91ポリペプチド断片、HSP、もしくはCD91リガンド、または抗原ペプチドの発現のための条件とは異なる可能性がある。

【0134】

5.1.4 ペプチド合成

HSP、CD91ポリペプチド断片、もしくはCD91リガンドの配列を含むペプチドおよびポリペプチドを調製するための、組換え技法とは異なる方法にはペプチド合成がある。例えば、受容体結合ドメインを含むHSPもしくはCD91ポリペプチド断片の一部に対応するペプチド(これは本明細書で述べる治療方法においてアンタゴニストとして用いることができる)は、ペプチド合成機を用いて合成することができる。本明細書で述べた治療方法に有用なCD91ポリペプチド断片配列に対応する合成ペプチドも合成によって調製することができる。従来のペプチド合成法もしくはその他の当業界ではよく知られた合成プロトコルを用いることができる。

30

【0135】

例えば、CD91ポリペプチド断片、HSP、もしくはCD91リガンド、またはそれらの類似体、突然変異体、断片、もしくは誘導体のアミノ酸配列を有するペプチドは、Merrifield, 1963, J. Am. Chem. Soc., 85:2149に述べられている方法と類似の方法を用いて固相ペプチド合成で合成することができる。合成の際に、側鎖を保護したN-保護アミノ酸を、C末端で不溶性のポリマー支持体(例えばポリスチレンビーズ)に連結された、成長しつつあるポリペプチド鎖に段階的に添加することができる。ペプチドは、N-脱保護アミノ酸のアミノ基を、ジシクロヘキシルカルボジイミドなどの試薬と反応させて活性化させたN-保護アミノ酸の-カルボキシル基と連結させることによって合成される。活性化されたカルボキシル基へ遊離アミノ基が結合することによってペプチド結合が形成される。最も一般的に用いられるN-保護基としては、酸に対して不安定なBoc、および塩基に対して不安定なFmocが含まれる。適切な化学反応法、樹脂、保護基、保護アミノ酸、および

40

50

試薬の詳細については当業界でよく知られており、本明細書中では詳述しない(Athertonら、1989, "Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach", IRL Press、およびBodanszky, 1993, "Peptide Chemistry, A Practical Textbook", 第2版, Springer-Verlagを参照のこと)。

【0136】

この結果得られたCD91ポリペプチド断片、HSP、もしくはCD91リガンドペプチドの精製は、従来法、例えばゲル透過を用いた調製的HPLC、分配および/またはイオン交換クロマトグラフィーなどを用いて行われる。適切なマトリックスおよびバッファの選択は当業界ではよく知られており、本明細書では詳述しない。

【0137】

さらに、CD91ポリペプチド断片、HSP、もしくはCD91リガンドタンパク質の類似体および誘導体は化学的に合成することができる。さらに、所望により、非古典的アミノ酸もしくは化学的アミノ酸類似体をCD91ポリペプチド断片、HSP、もしくはCD91リガンドの配列中に置換もしくは付加するものとして導入することができる。非古典的アミノ酸としては、限定するものではないが、通常のアミノ酸のD-異性体、 α -アミノイソ酪酸、4-アミノ酪酸、Abu、2-アミノ酪酸、 β -Abu、 β -Ahx、6-アミノヘキササン酸、Aib、2-アミノイソ酪酸、3-アミノプロピオン酸、オルニチン、ノルロイシン、ノルバリン、ヒドロキシプロリン、サルコシン、シトルリン、システイン酸、t-ブチルグリシン、t-ブチルアラニン、フェニルグリシン、シクロヘキシルアラニン、 γ -アラニン、フルオロアミノ酸、デザイナーアミノ酸、例えば β -メチルアミノ酸、C- β -メチルアミノ酸、N- β -メチルアミノ酸、および一般にアミノ酸類似体とされるものが含まれる。

【0138】

5.1.5 CD91ポリペプチド断片およびCD91ポリペプチド断片-HSP複合体に特異的な抗体

CD91ポリペプチド断片のエピトープ、HSP-CD91ポリペプチド断片複合体のエピトープ、または該受容体もしくは該受容体複合体の保存された変異体もしくはペプチド断片のエピトープを特異的に認識することのできる抗体を産生する方法をここに記載する。そのような抗体は本発明の治療方法および診断方法において使用するためのCD91のHSP結合ドメインを認識するのに有用である。

【0139】

そのような抗体としては、限定するものではないが、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体(mAb)、ヒト化もしくはキメラ抗体、一本鎖抗体、Fabフラグメント、F(ab')₂フラグメント、Fab発現ライブラリーによって産生されるフラグメント、抗イディオタイプ(抗Id)抗体、および上述の抗体のいずれかのエピトープ結合性フラグメントが含まれる。そのような抗体は、例えば、生物学的サンプル中のCD91ポリペプチド断片もしくはHSP-CD91ポリペプチド断片複合体の検出に用いることができる。そのような抗体はまた、例えば、試験化合物がHSPとCD91ポリペプチド断片との相互作用に及ぼす影響を評価するための、セクション5.2で後述するような、化合物スクリーニング計画と共に用いることができる。HSPとCD91断片タンパク質との相互作用は両者の免疫特異的結合でありうる。

【0140】

抗CD91断片タンパク質複合体抗体は、さらに、異常なCD91産物活性を阻害する方法として使用することができる。こうして、そのような抗体はHSP-CD91関連疾患(例えば、自己免疫疾患)の治療方法の一環として利用することができる。

【0141】

CD91断片タンパク質もしくはそのペプチド複合体に対する抗体の産生には、種々の宿主動物にCD91断片タンパク質もしくはHSP-CD91断片タンパク質複合体またはその一部分を注射することによって、該動物を免疫する。CD91断片タンパク質もしくはHSP-CD91断片タンパク質複合体の抗原性を示す部分は当業界で公知のアルゴリズムによって容易に予測することができる。特定の実施形態においては、抗CD91ポリペプチド断片抗体が、p95、p110、p282、p373またはp494などを含むがこれらに限定されない特定のCD91ポリペプチド断片に対して生成される。そのような抗体はHSP-CD91関連疾患のための本発明の治療方法の一

10

20

30

40

50

環として利用することができる。

【0142】

宿主動物としては、限定するものではないが、2,3の例を挙げると、ウサギ、マウス、およびラットを挙げることができる。宿主の動物種の如何によって、種々のアジュバントを、免疫応答を増強させるために用いることができ、そのようなものとしては、限定するものではないが、フロイント(完全および不完全)アジュバント、水酸化アルミニウムなどの無機質ゲル、リゾレシチン、プルロニックポリオール、ポリアニオンなどの界面活性物質、ペプチド、油性乳剤、キーホールリンペットヘモシアニン、ジニトロフェノール、および有効である可能性のあるヒトアジュバント、例えばBCG(*bacille Calmette-Guerin*)および*Corynebacterium parvum*が含まれる。

10

【0143】

ポリクローナル抗体とは、ある抗原(例えばCD91ポリペプチド断片タンパク質もしくはHSP-CD91ポリペプチド断片タンパク質複合体)またはその抗原性機能を有する誘導体で免疫した動物の血清に由来する抗体分子の多様な集団である。ポリクローナル抗体の産生には、上述のような宿主動物にCD91ポリペプチド断片タンパク質もしくはHSP-CD91ポリペプチド断片タンパク質複合体またはその一部分を、上述のアジュバントを補充して、注射することによって、該動物を免疫する。

【0144】

モノクローナル抗体はある特定の抗原に対する抗体の一様な集団であり、それは培養下の連続細胞株によって抗体分子の産生を行ういかなる技法によっても得ることができる。そのような技法としては、限定するものではないが、KohlerとMilstein(1975, *Nature* 256:495-497; および米国特許第4,376,110号)のハイブリドーマ技法、ヒトB細胞ハイブリドーマ技法(Kosborら, 1983, *Immunology Today* 4:72; Coleら, 1983, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80:2026-2030)、ならびにEBV-ハイブリドーマ技法(Coleら, 1985, "Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy", Alan R. Liss, Inc. pp.77-96)が含まれる。そのような抗体は免疫グロブリンのどのクラスのものであってもよく、かかるクラスとしてはIgG、IgM、IgE、IgA、IgDおよびそれらのサブクラスが含まれる。本発明のmAbを産生するハイブリドーマは*in vitro*もしくは*in vivo*で培養することができる。*in vivo*での高力価のmAbの産生を行うことが産生方法として好ましい。

20

【0145】

さらに、「キメラ抗体」の産生のために開発された技法を用いることができ(Morrisonら, 1984, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 81:6851-6855; Neubergerら, 1984, *Nature* 312:604-608; Takedaら, 1985, *Nature*, 314:452-454)、それは、適切な抗原特異性を有するマウス抗体分子の遺伝子を、適切な生物活性を有するヒト抗体分子の遺伝子とスプライスすることによるものである。キメラ抗体とは、この分子の異なる部分が異なる動物種に由来するものであり、例えば、マウスmAb由来の可変領域とヒト免疫グロブリン定常領域を有する分子などである(例えば、Cabillyら, 米国特許第4,816,567号; およびBossら, 米国特許第4,816,397号を参照のこと; これらはその全体を参照により本明細書中に組み入れる)。

30

【0146】

本発明の別の実施形態においては、モノクローナル抗体は無菌動物で産生させることができる(PCT国際公開番号W0 89/12690, 1989年12月12日公開を参照)。本発明では、ヒト抗体を用いることができ、これはヒトハイブリドーマを用いて得ることができ(Coteら, 1983, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 80:2026-2030)、また*in vitro*でEBVウイルスを用いてヒトB細胞を形質転換することによっても得ることができる(Coleら, 1985, "Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy", Alan R. Liss, Inc. pp.77-96)。CD91ポリペプチド断片タンパク質-HSP複合体に特異的なマウス抗体分子の遺伝子を、適切な生物活性を有するヒト抗体分子の遺伝子とスプライスすることによる「キメラ抗体」の産生のために開発された技法を用いることができ(Morrisonら, 1984, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 81:6851-6855; Neubergerら, 1984, *Nature* 312:604-608; Takedaら, 1985, *Nature*, 314:45

40

50

2-454)、このような抗体は本発明の範囲内にある。

【0147】

ヒト化抗体も提供される(Winterによる米国特許第5,225,539号を参照)。免疫グロブリンの軽鎖もしくは重鎖の可変領域は、相補性決定領域(CDR)と呼ばれる3カ所の超可変領域が介在する「フレームワーク」領域からなる。フレームワーク領域およびCDRの長さは正確に定められている("Sequences of Proteins of Immunological Interest", Kabat, E.ら, U.S. Department of Health and Human Services (1983)を参照のこと)。簡潔に記せば、ヒト化抗体は、ヒト以外の動物種由来の1個以上のCDRおよびヒト免疫グロブリン分子由来のフレームワーク領域を有する、ヒト以外の動物種由来の抗体分子である。このようなCDRをグラフトした抗体を種々の抗原に対して構築することが成功を収めており、例えばQueenら(1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:10029)が報告しているIL-2受容体に対する抗体; Riechmannら(1988, Nature 332:323)が報告している細胞表面受容体CAMPATHに対する抗体; Coら(1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:2869)が報告しているB型肝炎に対する抗体; ならびにTempestら(1991, Bio-Technology 9:267)が報告しているRSウイルスのウイルス抗原に対する抗体が挙げられる。ヒト化抗体はヒトの治療に用いるのに最も好ましい。

10

【0148】

あるいはまた、一本鎖抗体の産生のために報告されている技法(米国特許第4,946,778号; Bird, 1988, Science 242:423-426; Hustonら, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883; およびWardら, 1989, Nature 334:544-546)を、CD91ポリペプチド断片タンパク質もしくはHSP-CD91ポリペプチド断片タンパク質複合体またはそれらの部分に対する一本鎖抗体を産生させるために適応させることができる。一本鎖抗体はFv領域の重鎖フラグメントと軽鎖フラグメントをアミノ酸架橋を介して連結させることによって形成され、その結果一本鎖のポリペプチドが得られる。

20

【0149】

特定のエピトープを認識する抗体フラグメントは公知の方法によって作製することができる。例えば、そのようなフラグメントとしては、限定するものではないが: 抗体分子のペプシン消化によって得られるF(ab')₂フラグメント、およびF(ab')₂フラグメントのジスルフィド結合を還元して生成されるFabフラグメントが含まれる。あるいはまた、所望の特異性を有するモノクローナルFabフラグメントの迅速かつ容易な同定を行いうるようF

30

【0150】

CD91ポリペプチド断片に対する抗体は、今度はCD91ポリペプチド断片を「模倣した」抗イディオタイプ抗体を、当業者にはよく知られた技法を用いて作製するために利用することができる(例えば、GreenspanとBona, 1993, FASEB J 7(5):437-444; およびNissinoff, 1991, J. Immunol. 147(8):2429-2438を参照のこと)。例えば、CD91ポリペプチド断片と結合して、HSPのCD91ポリペプチド断片への結合を競合的に阻害する抗体は、ECDを「模倣し」、それゆえにHSPと結合してそれを中和する抗イディオタイプ抗体を作製するために用いることができる。そのような、中和能のある抗イディオタイプ抗体もしくはその抗イディオタイプ抗体のFabフラグメントは、天然のリガンドを中和し、HSP-CD91関連疾患、例えば免疫疾患、増殖性疾患、および感染性疾患などの治療を行う治療計画において用いることができる。

40

【0151】

あるいはまた、CD91ポリペプチド断片活性またはCD91活性のアゴニストとして作用するCD91ポリペプチド断片に対する抗体を作製することができる。そのような抗体はCD91ポリペプチド断片およびCD91に結合し、CD91のシグナル伝達活性を活性化することとなる。CD91の活性化は癌のような増殖性疾患および感染性疾患の治療に特に有用であると思われる。さらに、CD91ポリペプチド断片活性のアンタゴニストとして作用する抗体、すなわちCD91の活性化を阻害する抗体は、自己免疫疾患の治療に特に有用なものとなる。そのようなアゴニストおよびアンタゴニストをアッセイするための方法は下記のセクション5.2

50

に詳述する。

【0152】

5.2 CD91ポリペプチド断片と相互作用する化合物を同定するためのアッセイ法

CD91ポリペプチド断片と相互作用するか、またはCD91ポリペプチド断片の機能を増強もしくは阻止する化合物を同定する方法は本発明に包含される。本発明は下記のサブセクションに述べる *in vitro* および *in vivo* アッセイ系を提供し、それらの系は、CD91ポリペプチド断片と相互作用するか、またはCD91ポリペプチド断片の活性およびCD91ポリペプチド断片とHSPもしくはHSP-ペプチド複合体との相互作用をモジュレートする化合物もしくは組成物を同定するために用いることができる。

【0153】

本発明はCD91ポリペプチド断片と相互作用するか、またはHSPとCD91ポリペプチド断片との相互作用をモジュレートする小分子、タンパク質、およびその他の化合物の同定に有用なスクリーニング方法を提供する。そのような化合物はCD91ポリペプチド断片遺伝子もしくは遺伝子産物と種々の親和性で結合して、*in vivo* で受容体活性の調節物質として働くことができ、免疫応答をモジュレートするという有用な治療用途を有する。例えば、受容体機能を抑制するある種の化合物は、HSPの細胞からの放出によって引き起こされる破壊的な免疫応答をダウンレギュレートするために患者に用いることができる。ある実施形態では、その化合物は熱ショックタンパク質とCD91ポリペプチド断片との相互作用を増強するアゴニストである。上記方法の別の実施形態では、その化合物は熱ショックタンパク質とCD91ポリペプチド断片との相互作用を妨害するアンタゴニストである。

【0154】

候補薬剤を、CD91ポリペプチド断片と相互作用する能力、もしくはCD91ポリペプチド断片の発現および活性をモジュレートする能力についてスクリーニングする方法は、本発明者らが上記受容体およびHSPもしくはHSP-ペプチド複合体の結合および認識におけるその役割を発見したことに基づいて設計することができる。CD91ポリペプチド断片、核酸、および誘導体は、CD91もしくはHSPタンパク質、誘導体、または核酸と特異的に結合し、それゆえにCD91-HSP相互作用をモジュレートし、それにより免疫応答をモジュレートするために使用しうる分子を検出するためのスクリーニングアッセイ法で用いることができる。好ましい実施形態においては、そのようなアッセイ法は、抗自己免疫疾患薬、抗癌剤、抗感染薬(抗ウイルス薬および抗生物質)、免疫調節剤、または創薬のためのリード化合物としての有用性をもちうる分子をスクリーニングするために行われる。例えば、CD91断片核酸を発現する組換え細胞は、これらのアッセイ法でHSPのCD91ポリペプチド断片への結合を妨げる分子をスクリーニングするために、CD91ポリペプチド断片を組換え的に産生させるために用いることができる。同様の方法を、CD91ポリペプチド断片の誘導体もしくはコード化核酸に結合する分子をスクリーニングするために用いることができる。上述のことを行うために用いることのできる方法は当業界では一般的に知られている。

【0155】

CD91ポリペプチド断片タンパク質と特異的に結合することのできる化合物は免疫療法に有用なものとなりうる。一実施形態においては、CD91ポリペプチド断片タンパク質と特異的に結合する化合物を同定するためのアッセイ法が開示され、その方法は、(a)CD91ポリペプチド断片タンパク質を1つ以上の試験化合物と、結合を起こさせる条件下で接触させ；(b)CD91ポリペプチド断片タンパク質と特異的に結合する能力のある化合物が免疫療法に有用な化合物として同定されるように、CD91ポリペプチド断片と特異的に結合する1つ以上の試験化合物を同定する、ことを含んでなる。

【0156】

免疫療法に有用な化合物を同定するための、本発明に包含される別の方法では、CD91ポリペプチド断片リガンドのCD91ポリペプチド断片への結合をモジュレートする化合物を同定することを含む。本明細書で用いている「CD91ポリペプチド断片リガンド」という用語は、CD91ポリペプチド断片と結合することのできる分子を意味する。そのようなCD91ポリペプチド断片リガンドには、限定するものではないが、熱ショックタンパク質および熱シ

10

20

30

40

50

ヨックタンパク質複合体が含まれる。

【0157】

その方法は、(a)1種以上の試験化合物の存在下で、CD91ポリペプチド断片をCD91ポリペプチド断片リガンド、またはその類似体、誘導体、もしくは擬似体と接触させ；(b)CD91ポリペプチド断片と結合したCD91ポリペプチド断片リガンド、またはその類似体、誘導体、もしくは擬似体の量を測定する；各ステップを含んでなり、その際、ステップ(b)で測定したCD91ポリペプチド断片リガンドの結合量が、試験化合物の不在下で測定したCD91ポリペプチド断片リガンドの結合量とは異なっている場合には、CD91ポリペプチド断片に対するCD91ポリペプチド断片リガンドの結合をモジュレートする、免疫療法に有用な化合物が同定されることとなる。

10

【0158】

別の実施形態においては、CD91ポリペプチド断片とCD91ポリペプチド断片リガンドとの間の相互作用をモジュレートする、免疫療法に有用な化合物を同定するための方法が本発明によって提供される。その方法は、(a)CD91ポリペプチド断片を1種以上の試験化合物と接触させ；(b)CD91ポリペプチド断片の活性もしくは発現のレベルを測定する；各ステップを含んでなり、その際、ステップ(b)で測定した活性もしくは発現のレベルが1種以上の試験化合物の不在下でのCD91ポリペプチド断片の活性のレベルとは異なる場合には、CD91ポリペプチド断片とCD91ポリペプチド断片リガンドとの間の相互作用をモジュレートする化合物が同定されることとなる。

【0159】

別の実施形態においては、HSP-CD91ポリペプチド断片が介在するプロセスをモジュレートする化合物を同定するためのアッセイ法が開示される。そのアッセイ法は、(a)試験化合物をHSPおよびCD91ポリペプチド断片と接触させ；(b)CD91ポリペプチド断片の活性もしくは発現のレベルを測定する；各ステップを含んでなり、その際、ステップ(b)で測定した活性もしくは発現のレベルが試験化合物の不在下でのCD91ポリペプチド断片の活性のレベルとは異なる場合には、HSP-CD91ポリペプチド断片介在プロセスをモジュレートする化合物が同定されることとなる。同定された化合物がHSPとCD91ポリペプチド断片との相互作用を妨害するアンタゴニストであるような別の実施形態においては、該方法は、前記レベルがHSPとCD91ポリペプチド断片との相互作用を妨害するかどうかを調べるステップをさらに含んでなる。

20

30

【0160】

別の実施形態においては、HSP-CD91ポリペプチド断片介在プロセスをモジュレートする化合物を同定するための、細胞に基づく方法が開示される。この方法は、(a)試験化合物を熱ショックタンパク質およびCD91ポリペプチド断片を発現する細胞と接触させ；(b)その細胞内でのCD91ポリペプチド断片の活性もしくは発現のレベルを測定する；各ステップを含んでなり、その際、ステップ(b)で測定した活性もしくは発現のレベルが試験化合物の不在下でのCD91ポリペプチド断片の活性のレベルとは異なる場合には、HSP-CD91ポリペプチド断片介在プロセスをモジュレートする化合物が同定されることとなる。

【0161】

別の実施形態においては、CD91ポリペプチド断片と相互作用する化合物、またはHSPのCD91への結合をモジュレートする化合物を同定するための受容体-リガンド結合アッセイが提供される。そのような1つの方法は、(a)HSPをCD91ポリペプチド断片、またはその類似体、誘導体、もしくは擬似体と試験化合物の存在下で接触させ；(b)CD91ポリペプチド断片、またはその類似体、誘導体、もしくは擬似体と結合している熱ショックタンパク質の量を測定する；各ステップを含んでなり、その際、ステップ(b)で測定した熱ショックタンパク質の結合量が試験化合物の不在下で測定した熱ショックタンパク質の結合量とは異なる場合には、HSPのCD91ポリペプチド断片への結合をモジュレートする化合物が同定されることとなる。

40

【0162】

本発明のアッセイ法はまず小スケール(すなわち、試験管内)で最適化し、その後スケー

50

ルアップしてハイスループットのアッセイ法とすることができる。種々の実施形態において、本発明の *in vitro*スクリーニングアッセイ法は精製された成分もしくは細胞溶解物を用いて行うことができる。他の実施形態においては、該スクリーニングアッセイ法を培養下のまたはモデル動物中のインタクトな細胞で行うことができる。本発明では、本明細書に記載した *in vitro*でCD91ポリペプチド断片の活性をモジュレートすることが示された試験化合物は、さらに *in vivo*でアッセイされることとなり、そのようなアッセイには、その試験化合物が内在性のCD91との相互作用により *in vivo*でも同様の効果を有するかを調べるための、また、試験化合物が抗原提示、サイトカイン放出、細胞内Ca⁺⁺の放出、T細胞の細胞傷害性、腫瘍の進行、正もしくは負の調節物質の蓄積または分解、細胞増殖などに及ぼす影響を調べるための、培養細胞および動物モデルが含まれる。

10

【0163】

CD91ポリペプチド断片と相互作用すると同定されたタンパク質は、本発明の方法で使用するためにさらに同定して配列決定を行うことができる。さらなる同定は、アフィニティークロマトグラフィーにより同定されたタンパク質を、SDS-PAGEで分析し、さらにクーマシーブルーで染色するか、またはPVDF膜に移してクーマシーブルーで染色することができる(全てケラチンを含まない条件下で行う)。その後、かみそりでゲルまたは膜からタンパク質バンドを切り出す。80kDaのかすかなクーマシーバンドからトリプシンペプチドを、50%アセトニトリル、5%ギ酸で抽出し、乾燥し、75m 10cmの逆相C18マイクロキャピラリーカラム(体積3μl)上に載せ、オンラインマイクロキャピラリー液体クロマトグラフィー-タンデム型質量分析法によりトリプシンペプチドを分離した後、以前に記載された

20

【0164】

5.2.1 CD91ポリペプチド断片-リガンド結合アッセイ

本明細書に記載したスクリーニングアッセイ法は、CD91ポリペプチド断片と相互作用するか、もしくはHSPとCD91ポリペプチド断片との相互作用をモジュレートする、ペプチドおよび非タンパク質有機分子をはじめとする化合物および組成物を同定するために用いることができる。組換え化合物、合成化合物、もしくはその他の外因性化合物は結合能を有している可能性があり、それゆえ、医薬品の候補となりうる。あるいはまた、タンパク質

30

【0165】

したがって、好ましい実施形態においては、天然および/または合成の化合物(例えば、小分子もしくはペプチドのライブラリー)は双方とも、CD91ポリペプチド断片との相互作用について、および/またはCD91ポリペプチド断片の活性のモジュレーションについてスクリーニングすることができる。別の一連の実施形態においては、細胞溶解物もしくは組織ホモジネートを、正常もしくは突然変異型のCD91断片核酸およびCD91ポリペプチド断片の1種と結合するタンパク質もしくはその他の化合物についてスクリーニングすることが

40

【0166】

本明細書に記述するスクリーニングアッセイ法は、CD91ポリペプチド断片と相互作用する、および/またはCD91ポリペプチド断片とHSPとの相互作用をモジュレートする小分子、ペプチドもしくはタンパク質、またはそれらの誘導体、類似体、もしくは断片を同定するために用いることができる。そのような化合物は、CD91リガンド(例えば、HSPおよびHSP複合体など)の細胞表面受容体による取り込みに対するアゴニストもしくはアンタゴニストとして用いることができる。例えば、CD91ポリペプチド断片-リガンド相互作用をモジュレートする化合物としては、限定するものではないが、CD91ポリペプチド断片に結合し、そのことによってリガンド(例えばHSPおよびHSP複合体など)のその受容体への結合を

50

阻害する(アンタゴニスト)もしくは増強する(アゴニスト)化合物、ならびに、リガンド(例えばHSPなど)に結合し、そのことによってリガンドの受容体への結合を妨げるかもしくは増強する化合物が含まれる。CD91断片DNAの発現に影響を及ぼすことにより、CD91断片DNA活性に影響を及ぼす化合物も本発明のスクリーニングで同定することができ、そのような化合物としては、例えば、CD91断片の発現がモジュレートされるように、転写に影響を与えるかもしくはスプライシングを妨害する分子、例えばタンパク質もしくは小さな有機分子が含まれる。

【0167】

本明細書に記載のスクリーニングアッセイ法は、HSP-CD91ポリペプチド断片相互作用を含めて、リガンド-CD91ポリペプチド断片相互作用をモジュレートする、すなわち妨害も

10

【0168】

結合アッセイ法は、リガンド(例えばHSP)とCD91ポリペプチド断片との相互作用をモジュレートする化合物を同定するために用いることができる。本発明の一態様においては、該スクリーニング法はCD91ポリペプチド断片とリガンド(例えば、HSPもしくはHSP由来のペプチド、もしくは別のCD91リガンドなど)との相互作用を破壊する化合物を同定するように設計することができる。そのような化合物は、HSP-CD91関連疾患および状態、例えば免疫疾患、増殖性疾患、および感染性疾患などのアンタゴニストを作るためのリード化合物として有用なものとなる。

20

【0169】

結合アッセイは直接的結合アッセイもしくは競合的結合アッセイのいずれかで行うことができる。直接的結合アッセイでは、試験化合物はCD91ポリペプチド断片との結合、またはCD91リガンド(例えばHSPなど)との結合について試験される。その後、第2のステップでその試験化合物はリガンド-CD91ポリペプチド断片相互作用をモジュレートする能力があるかを試験される。他方、競合的結合アッセイでは、CD91ポリペプチド断片との結合について、リガンド(すなわちHSP)と競合する試験化合物の能力が評価される。

【0170】

直接的結合アッセイにおいては、リガンドおよび/またはCD91ポリペプチド断片のいずれかを試験化合物と、リガンドもしくは受容体への試験化合物の結合を可能にする条件下で接触させる。その結合は溶液中もしくは固相表面上で起こすことができる。その試験化合物はあらかじめ検出用に標識されていることが好ましい。標識には検出可能な化合物であればどのようなものでも用いることができ、例えば、限定するものではないが、発光物質、蛍光物質、または放射性同位体もしくはそれを含有する基、または酵素や色素などの非同位体標識が挙げられる。結合が起こるのに十分な時間インキュベートした後、その反応液を、過剰のもしくは非特異的に結合した試験化合物を除去する条件および操作に付す。典型的には、そのような操作としては適切なバッファーでの洗浄が含まれる。最後に、リガンド-試験化合物(例えば、HSP-試験化合物)もしくはCD91ポリペプチド断片-試験化合物複合体の存在を検出する。

30

40

【0171】

競合的結合アッセイでは、試験化合物を、リガンド(例えばHSP)とCD91ポリペプチド断片との結合を破壊もしくは増強するその能力についてアッセイする。標識したリガンド(例えばHSP)をCD91ポリペプチド断片またはその誘導體と混合し、試験化合物を添加してあるいは添加しないで、それらの間の相互作用が通常は起こると考えられる条件下に置く。CD91ポリペプチド断片と結合する標識リガンド(例えばHSP)の量を、試験化合物の存在下もしくは不在下での結合の量と比較する。

【0172】

好ましい実施形態においては、複合体の形成および検出を容易にするために、結合アッセイは固相表面上に固定化された1種以上の成分を用いて行われる。種々の実施形態にお

50

いては、固相支持体は、限定するものではないが、ポリカーボネート、ポリスチレン、ポリプロピレン、ポリエチレン、ガラス、ニトロセルロース、デキストラン、ナイロン、ポリアクリルアミド、およびアガロースとすることができる。支持体の形状としてはビーズ、膜、微粒子、またはマイクロタイプレート、試験管、もしくはその他の反応容器のような反応容器の内表面が含まれる。CD91ポリペプチド断片もしくはその他の成分の固定化は、共有結合または非共有結合を介して行うことができる。一実施形態においては、その結合は間接的なもの、すなわち、結合した抗体を介するものとすることができる。別の実施形態においては、CD91ポリペプチド断片および陰性対照を、例えばグルタチオン-S-トランスフェラーゼ(GST)などのエピトープでタグ付けして、固相表面への結合が、抗GST (Santa Cruz Biotechnology)のような市販の抗体によって媒介されうるようにする。

10

【0173】

例えば、そのようなアフィニティー結合アッセイは固相支持体上に固定化したCD91ポリペプチド断片を用いて行うことができる。典型的には、結合反応の非固定化成分、この場合はリガンド(例えばHSP)もしくは試験化合物のいずれか、は検出が行えるように標識される。種々の標識法が利用可能であり、例えば、発光物質、発色団、蛍光物質、または放射性同位体もしくはそれを含有する基、ならびに酵素や色素などの非同位体による標識を用いることができる。好ましい実施形態においては、試験化合物を、フルオレセインイソチオシアネート(FITC、Sigma Chemicals (St. Louis)から入手できる)などの蛍光団で標識する。

【0174】

その後、標識された試験化合物、もしくはリガンド(例えばHSP)+試験化合物は、固相支持体と、特異的な結合が起こるような条件下で接触させる。結合反応が起こった後、未結合の試験化合物と非特異的に結合した試験化合物を、表面を洗浄することによって分離する。結合パートナーの固相への結合は、当業者には公知の種々の方法で行うことができ、そのような方法としては、限定するものではないが、化学的架橋、プラスチック表面への非特異的付着、固相表面に結合させた抗体との相互作用、結合パートナーに結合させたりリガンド(例えばビオチン)と固相に結合させたりリガンド結合性タンパク質(例えばアビジンもしくはストレプトアビジン)との間の相互作用、などが含まれる。

20

【0175】

最後に、固相表面上に残存する標識は、当業界では公知の検出方法によって検出することができる。例えば、試験化合物が蛍光団で標識されていれば、複合体の検出にはフルオリメーターを用いることができる。

30

【0176】

好ましくは、CD91ポリペプチド断片は、結合アッセイに添加する際には、CD91ポリペプチド断片を発現しているインタクトな細胞の形、もしくはCD91ポリペプチド断片を含有している単離された膜の形態で添加される。従ってCD91ポリペプチド断片との直接的結合もしくはリガンド-CD91ポリペプチド断片複合体(例えば、HSP-CD91ポリペプチド断片複合体)をモジュレートする試験化合物の能力は、培養下のインタクトな細胞もしくは動物モデルにおいて試験化合物の存在下もしくは不在下でアッセイすることができる。標識リガンド(例えば、HSP)を、CD91ポリペプチド断片を発現している細胞と混合するか、もしくは

そのような細胞から得られた粗抽出物中で混合し、試験化合物を添加することができる。単離した膜を使用してCD91ポリペプチド断片と相互作用する化合物を同定することもできる。例えば、単離膜を用いた典型的な実験では、CD91ポリペプチド断片を発現するように細胞を遺伝子操作することができる。膜を標準的な技法によって採取し、*in vitro*結合アッセイで用いることができる。標識リガンド(例えば、¹²⁵I-標識HSP)を膜に結合させ、その比活性を測定する；特異的結合は過剰の非標識(コールド)リガンドの存在下で行った結合アッセイの結果と比較して測定する。

40

【0177】

あるいはまた、可溶性CD91ポリペプチド断片を組換え的に発現させて、CD91ポリペプチド断片と結合する化合物を同定する無細胞系のアッセイ法において用いることができる。

50

組換えにより発現させたCD91ポリペプチド断片ポリペプチド、またはCD91ポリペプチド断片の細胞外ドメイン(ECD)もしくはその誘導体を含む融合タンパク質は、無細胞系のスクリーニングアッセイ法で用いることができる。無細胞系のアッセイ法においては、組換えにより発現させたCD91ポリペプチド断片を、固相支持体、例えば試験管、マイクロタイタープレートのウェル、もしくはカラムに、当業界ではよく知られた方法を用いて結合させる(Ausubelらの上述の文献を参照のこと)。次いで試験化合物をそのCD91ポリペプチド断片への結合能についてアッセイする。

【0178】

あるいはまた、結合反応は溶液中で行うことができる。このアッセイ法では、標識成分をその結合パートナーと溶液中で相互作用させる。標識成分とその結合パートナーとのサイズ差によって分離が可能であるならば、そのような分離は、結合反応の産物を、結合しなかった標識成分は通過するが結合パートナーもしくはそのパートナーと結合している標識成分は通過し得ないような孔径を有する限外ろ過膜を通過させることによって、行うことができる。分離はまた、標識成分の結合パートナーを溶液から捕捉することのできる何らかの試薬、例えばその結合パートナーに対する抗体、リガンド結合性タンパク質(結合パートナーにあらかじめ結合させたリガンドと相互作用しうるもの)などを用いても行うことができる。

10

【0179】

一つの実施形態においては、例えば、連続的ファージディスプレイライブラリーから得たファージを、プラスチックビーズなどの固相に連結された精製CD91ポリペプチド断片またはその誘導体、類似体、断片もしくはドメインを含有するカラムを通過させることによって、ファージライブラリーをスクリーニングすることができる。洗浄バッファーストリンジェンシーを変えることによって、CD91ポリペプチド断片に高い親和性を有するペプチドを発現するファージを濃縮することができる。カラムから単離されたファージをクローン化し、短いペプチドの親和性を直接的に測定することができる。2個以上のオリゴヌクレオチドの配列を組み合わせて、CD91ポリペプチド断片に対する結合親和性がより高いものを調べることができる。どのアミノ酸配列がCD91ポリペプチド断片に対する最も強い結合を与えるかが分かれば、コンピューターモデルを使用してCD91ポリペプチド断片と試験化合物との間の分子的接触を同定することができる。これによって、そのような接触を模倣することのできる非タンパク質性化合物の設計が行えるようになる。そのような化合物は、おそらく該ペプチドと同じ活性を示して治療に用いることができ、製造効率がよく費用もあまりかからないという利点を有するだろう。

20

30

【0180】

本発明のこの態様の別の特別な実施形態においては、固相支持体はマイクロタイターディッシュに結合させたCD91ポリペプチド断片を含有する膜である。試験化合物、例えばライブラリーのメンバーを発現している細胞を、マイクロタイターディッシュ中で、ライブラリーのメンバーの発現を可能にする条件下で培養する。該タンパク質(または核酸もしくは誘導体)と結合するライブラリーのメンバーを回収する。そのような方法は、例えばP armleyとSmith, 1988, Gene 73:305-318; Fowlkesら, 1992, BioTechniques 13:422-427; PCT公開番号WO 94/18318; およびそこで引用されている文献に報告されている。

40

【0181】

本発明の別の実施形態においては、CD91ポリペプチド断片もしくはリガンド(例えば、HSP)と試験化合物との相互作用はin vitroでアッセイすることができる。既知のもしくは未知の分子を、CD91断片の核酸、タンパク質、もしくは誘導体への特異的結合について、結合を起こさせる条件下でアッセイし、次いでCD91ポリペプチド断片と特異的に結合する分子を同定する。2種の成分の測定は種々の方法で行うことができる。1つのアプローチとしては、それらの成分うちの1種に容易に検出可能な標識を付し、それを試験化合物と共に結合を起こさせる条件下に置き、結合した標識成分を未結合の標識成分から分離させる分離ステップを行い、その後結合した成分の量を測定する。一実施形態においては、CD91ポリペプチド断片を標識し、結合を起こさせる条件下で試験薬剤に添加することができる

50

。試験薬剤の結合は、ポリアクリルアミドゲルによる分析を行い、試験薬剤の存在下および不在下で形成される複合体を比較することによって測定することができる。

【0182】

別の実施形態においては、抗原特異的応答アッセイを、CD91リガンド（例えばHSPもしくはHSP複合体）による抗原性分子の提示に及ぼす候補化合物の影響を検出するために用いることができる。そのようなアッセイはin vitroでもin vivoでも行なうことができ、例えば、限定するものではないが、本発明の方法により同定された化合物によるCD91もしくはHSP活性のモジュレーションを検出するための腫瘍攻撃または拒絶アッセイ、または抗原提示アッセイを含みうる。例えば、抗原提示アッセイは、CD91ポリペプチド断片の活性を調べるため、またはin vivoでCD91ポリペプチド断片と相互作用する能力のある複合体（例えばHSP-抗原性分子複合体）の、CD91ポリペプチド断片を発現している細胞による取り込みに及ぼす化合物の影響を調べるために行うことができる。そのような提示アッセイは当業界では公知であり、すでに報告されている(SutoおよびSrivastava, 1995, Science 269:1585-1588)。例えば、一実施形態においては、抗原提示細胞、例えばマクロファージ細胞株(例えばRAW264.7)などを抗原特異的T細胞と、各タイプの細胞を約10,000個、約1:1の比率で用いて培地中で混合する。HSP(10 μ g/mL)とペプチド抗原の複合体、ならびに試験化合物をその細胞に添加し、その培養物を約20時間インキュベートする。次いで試験化合物の存在下および不在下でのT細胞の刺激を測定することができる。

10

【0183】

別の実施形態においては、抗原特異的T細胞の刺激をアッセイすることができる。ある実施形態においては、IFN- 放出アッセイを用いることができる。洗浄後、細胞を固定し、透過性とし、ヒトIFN- に反応性の色素標識抗体(PE-抗IFN-)と反応させる。サンプルを、標準的な技法を用いてフローサイトメトリーで分析する。あるいはまた、フィルタームノアッセイ、ELISA(酵素結合免疫吸着定量法)、もしくは酵素結合免疫スポットアッセイ(ELISPOT)を、活性化T細胞によって産生される特定のサイトカインの検出に用いることができる。一実施形態においては、例えば、ニトロセルロースで裏打ちしたマイクロタイタープレートを精製サイトカイン特異的二次抗体、すなわち抗IFN- でコーティングし、他のタンパク質の非特異的結合によるバックグラウンドを避けるためにそのプレートをブロッキングする。抗原で刺激されたAPC細胞のサンプルをマイクロタイタープレートのウエル上に希釈して入れる。例えばビオチン標識などで標識した二次抗サイトカイン抗体を添加する。次いで、抗体-サイトカイン複合体を、酵素コンジュゲートストレプトアビジンによって検出することができる。サイトカイン分泌細胞は肉眼的、顕微鏡的、もしくは電子顕微鏡的検出法で「スポット」として出現するだろう。別の一実施形態においては、「四量体染色」アッセイ(Altmanら, 1996, Science 274:94-96)を抗原特異的T細胞の同定に用いることができる。例えば、特定のペプチド抗原（例えば腫瘍特異的抗原など）を含有しているMHC分子を多量体化して可溶性のペプチド四量体を作り、例えばストレプトアビジンと複合体化することによって標識する。次いでMHC-ペプチド抗原複合体を刺激されたT細胞の集団と混合する。次いで、MHC-抗原複合体を認識しそれと結合するT細胞を染色するためにビオチンを用いる。

20

30

【0184】

5.2.2 本発明に従ってスクリーニングすることのできる化合物

本明細書に記述するスクリーニングアッセイ法は、CD91ポリペプチド断片と相互作用する、もしくはリガンド(例えば、HSP)とCD91ポリペプチド断片との相互作用をモジュレートする小分子、ペプチドもしくはタンパク質、またはそれらの誘導体、類似体、もしくは断片を同定するために用いることができる。本発明でスクリーニングすることのできる化合物としては、限定するものではないが、CD91ポリペプチド断片と結合して、天然のリガンドによって誘発される活性を阻害する(すなわちアンタゴニスト)か、もしくは天然のリガンドによって誘発される活性を模倣する(すなわちアゴニスト)ような小分子、ペプチド、抗体およびそのフラグメント、ならびにその他の有機化合物(例えば、ペプチド模倣体(peptidomimetic))が挙げられる。一実施形態においては、そのような化合物には、CD91ポ

40

50

リペプチド断片の活性部位と結合してその活性をブロックすることのできる、HSP配列などのリガンド配列が含まれる。

【0185】

スクリーニングに用いることのできる化合物としては、限定するものではないが、ペプチド、例えば可溶性のペプチド [例えば、ランダムペプチドライブラリーのメンバー (例えば、Lamら, 1991, Nature 354:82-84; Houghtenら, 1991, Nature 354:84-86を参照)、Dおよび/またはL配置のアミノ酸からなるコンビナトリアル化学誘導分子ライブラリーのメンバーを含むが、これらに限らない]、リンペプチド [ランダムなもしくは部分的に縮重のある、指向性リンペプチドライブラリーのメンバーを含むが、これらに限らない; 例えばSongyangら, 1993, Cell 72:767-778を参照]、抗体 [ポリクローナル、モノクローナル、ヒト化、抗イデオタイプ、キメラ、または一本鎖抗体、ならびにFab、F(ab')₂、およびFab発現ライブラリーフラグメント、およびそれらのエピトープ結合性フラグメントを含むが、これらに限らない]、ならびに小さな有機もしくは無機分子が挙げられる。

10

【0186】

本発明の一実施形態においては、ペプチドライブラリーは、HSP-CD91ポリペプチド断片の相互作用などのCD91ポリペプチド断片相互作用のモジュレーターのスクリーニングに用いることのできる試験化合物の供給源として用いられる。ランダムもしくはコンビナトリアルペプチドまたは非ペプチドライブラリーなどの多様性ライブラリーを、CD91ポリペプチド断片と特異的に結合する分子を探すためにスクリーニングすることができる。当業界で公知の多数のライブラリーを用いることができ、そのようなものとしては例えば、化学的に合成したライブラリー、組換え (例えばファージディスプレイライブラリー)、および *in vitro*での翻訳に基づくライブラリーが挙げられる。

20

【0187】

化学的に合成したライブラリーの例は、Fodorら, 1991, Science 251:767-773; Houghtenら, 1991, Nature, 354:84-86; Lamら, 1991, Nature 354:82-84; Medynski, 1994, Bio/Technology 12:709-710; Gallopら, 1994, J. Medicinal Chemistry 37(9):1233-1251; Ohlmeyerら, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:10922-10926; Erbら, 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:11422-11426; Houghtenら, 1992, Biotechniques 13:412; Jayawickremeら, 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:1614-1618; Salmonら, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:11708-11712; PCT公開番号W0 93/20242; ならびにBrenner

30

およびLerner, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:5381-5383に述べられている。

【0188】

ファージディスプレイライブラリーの例は、ScottおよびSmith, 1990, Science 249:386-390; Devlinら, 1990, Science, 249:404-406; Christianら, 1992, J. Mol. Biol. 227:711-718; Lenstra, 1992, J. Immunol. Meth. 152:149-157; Kayら, 1993, Gene 128:59-65; およびPCT公開番号W0 94/18318(1994年8月18日付)に述べられている。

【0189】

非ペプチドライブラリーの例として、ベンゾジアゼピンライブラリー (例えば、Buninら, 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:4708-4712を参照せよ)を改作して用いることができる。ペプトイドライブラリー (Simonら, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:9367-9371)も用いることができる。化学的に変換させたコンビナトリアルライブラリーを作製するためにペプチド中のアミド官能性が過メチル化されているような、用いることができるライブラリーの別の一例は、Ostreshら (1994, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:11138-11142)によって報告されている。

40

【0190】

ライブラリーをスクリーニングすることは一般的に知られている種々の方法のいずれかによって達成することができる。例えば、下記のペプチドライブラリーのスクリーニングについて開示している文献を参照されたい: ParmleyおよびSmith, 1989, Adv. Exp. Med. Biol. 251 :215-218; ScottおよびSmith, 1990, Science 249:386-390; Fowlkesら, 1992; BioTechniques 13:422-427; Oldenburgら, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:53

50

93-5397; Yuら, 1994, Cell 76:933-945; Staudtら, 1988, Science 241:577-580; Bockら, 1992, Nature 355:564-566; Tuerkら, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:6988-6992; Ellingtonら, 1992, Nature 355:850-852; 米国特許第5,096,815号、米国特許第5,223,409号、および米国特許第5,198,346号(これらの特許は全てLadnerらに与えられたもの); RebarおよびPabo, 1993, Science 263:671-673; ならびにPCT公開番号WO 94/18318。

【0191】

本発明の別の一実施形態においては、スクリーニングは標識したリガンド(例えば、HSP)をin vitro翻訳系、例えばウサギ網状赤血球溶解物(RRL)系などに添加し、次いでin vitroプライミング反応を進めることによって行うことができる。in vitroでの翻訳に基づくライブラリーには、限定するものではないが、PCT公開番号WO 91/05058(1991年4月18日付); およびMattheakisら, 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:9022-9026に述べられているものが含まれる。

10

【0192】

本明細書に記述する方法で試験し同定することのできる化合物には、限定するものではないが、商業的供給元から得られる化合物が含まれ、そのような商業的供給元としては、Aldrich (Milwaukee, WI 53233)、Sigma Chemical (St. Louis, MO)、Fluka Chemie AG (Buchs, Switzerland)、Fluka Chemical Corp. (Ronkonkoma, NY)、Eastman Chemical Company, Fine Chemicals (Kingsport, TN)、Boehringer Mannheim GmbH (Mannheim, Germany)、Takasago (Rockleigh, NJ)、SST Corporation (Clifton, NJ)、Ferro (Zachary, LA 70791)、Riedel-deHaen Aktiengesellschaft (Seelze, Germany)、PPG Industries Inc., Fine Chemicals (Pittsburgh, PA 15272)が挙げられる。さらに天然物のいかなる種類のものも本発明の方法を用いてスクリーニングすることができ、そのような天然物としては、微生物、真菌、植物、もしくは動物の抽出物が挙げられる。

20

【0193】

さらに、小分子の試験化合物を含む試験化合物の多様性ライブラリーを用いることができる。典型的には、小分子は約400~10,000ダルトンまでの分子量範囲のものである。例えば、ライブラリーは、Specs and BioSpecs B.V. (Rijswijk, The Netherlands)、Chemb ridge Corporation (San Diego, CA)、Contract Service Company (Dolgoprudny, Moscow Region, Russia)、Comgenex USA Inc. (Princeton, NJ)、Maybridge Chemicals Ltd. (Cornwall PL34 OHW, United Kingdom)、およびAsinex (Moscow, Russia)から市販されているものを入手できる。

30

【0194】

さらにまた、当業界で公知のコンビナトリアルライブラリーを用いることができ、そのようなものとしては、限定するものではないが、生物学的ライブラリー; 空間的にアドレス指定可能な並行固相もしくは液相ライブラリー; デコンボリューションを必要とする合成ライブラリー法; 「1ピース1化合物」ライブラリー法; およびアフィニティークロマトグラフィーでの選択を用いる合成ライブラリー法が挙げられる。生物学的ライブラリーのアプローチはペプチドライブラリーに限定されるが、他の4種のアプローチはペプチド、非ペプチドオリゴマー、もしくは小分子の化合物ライブラリーに適用可能である(Lam, 1997, Anticancer Drug Des. 12:145)。小分子の試験化合物を含む試験化合物のコンビナトリアルライブラリーを用いることができ、例えば、EichlerおよびHoughten, 1995, Mol. Med. Today 1:174-180; Dolle, 1997, Mol. Divers. 2:223-236; およびLam, 1997, Anticancer Drug Des. 12:145-167に開示されるように作製することができる。

40

【0195】

分子ライブラリーの合成方法の例は当業界で見出すことができ、例えば、DeWittら, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6909; Erbら, 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:11422; Zuckermannら, 1994, J. Med. Chem. 37:2678; Choら, 1993, Science 261:1303; Carrellら, 1994, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 33:2059; Carellら, 1994, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 33:2061; およびGallopら, 1994, J. Med. Chem. 37:1233中に記

50

載されている。

【0196】

化合物のライブラリーは、溶液中(例えば、Houghten, 1992, BioTechniques 13:412-421)、またはビーズ(Lam, 1991, Nature 354:82-84)、チップ(Fodor, 1993, Nature 364:555-556)、細菌(米国特許第5,223,409号)、胞子(米国特許第5,571,698号; 第5,403,484号; および第5,223,409号)、プラスミド(Cullら, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:1865-1869)、もしくはファージ(ScottおよびSmith, 1990, Science 249:386-390; Devlin, 1990, Science 249:404-406; Cwirlaら, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:6378-6382; およびFelici, 1991, J. Mol. Biol. 222:301-310)上に提示することができる。

【0197】

ライブラリーのスクリーニングは、一般的に知られている種々の方法のいずれかによって達成することができる。例えば、下記のペプチドライブラリーのスクリーニングについて開示している文献を参照されたい: ParmleyおよびSmith, 1989, Adv. Exp. Med. Biol. 251:215-218; ScottおよびSmith, 1990, Science 249:386-390; Fowlkesら, 1992; BioTechniques 13:422-427; Oldenburgら, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:5393-5397; Yuら, 1994, Cell 76:933-945; Staudtら, 1988, Science 241:577-580; Bockら, 1992, Nature 355:564-566; Tuerkら, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:6988-6992; Ellingtonら, 1992, Nature 355:850-852; 米国特許第5,096,815号、米国特許第5,223,409号、および米国特許第5,198,346号(これらの特許は全てLadnerらに与えられたもの); RebarおよびPabo, 1993, Science 263:671-673; ならびにPCT公開番号W0 94/18318。

【0198】

5.3 治療的使用

本発明はさらに、免疫応答をモジュレートする方法を包含する。CD91は、抗原性分子を免疫系の細胞に提示して免疫応答を引き出す目的で、抗原性ペプチド複合体(例えば、HSP-抗原性ペプチド複合体)を認識し、輸送する。従って、本発明のCD91ポリペプチド断片組成物および方法は、自己免疫疾患、癌、および感染性疾患などのHSP-CD91に関連する疾患および状態の治療的処置に用いることができる。特に、下記に詳述するとおり、CD91ポリペプチド断片を含む組換え細胞、抗体、およびCD9と相互作用するかまたはCD91とそのリガンド(例えばHSP)との相互作用をモジュレートする他の化合物、ならびにHSP-CD91が介在するプロセスをモジュレートする他の化合物は、免疫応答を引き出してまたはブロックして、上述のようなHSP-CD91関連疾患および状態を治療するために用いることができる。CD91ポリペプチド断片を含む組換え細胞、抗体、およびCD9と相互作用するかまたはCD91とそのリガンド(例えばHSP)との相互作用をモジュレートする他の化合物、ならびにHSP-CD91介在プロセスをモジュレートする他の化合物はまた、他のCD91リガンドの結合に影響を及ぼして、それにより脂質代謝に影響を与えるために使用することができる。

【0199】

CD91リガンド-CD91ポリペプチド断片相互作用をモジュレートする、本明細書で提供されたスクリーニング法によって同定されたものなどの化合物は、治療薬として有用なものとなりうる。そのような化合物としては、限定するものではないが、アゴニスト、アンタゴニスト、例えば抗体、アンチセンスRNA、およびリボザイムが挙げられる。リガンド(例えばHSP)-CD91ポリペプチド断片相互作用を妨害する化合物は、免疫応答をモジュレートする(すなわち、増強または抑制する)ために用いることができ、自己免疫応答および状態の治療に用いることができる。他の抗体、アゴニスト、アンタゴニスト、アンチセンスRNA、リボザイムは、リガンド(例えばHSP)-CD91ポリペプチド断片相互作用、活性、もしくは発現をアップレギュレートすることができ、抗原複合体(例えばHSP-抗原複合体)の取り込みを抑制または増大させると考えられ、従ってワクチンの投与に先立って、もしくは投与と同時に宿主の免疫系を刺激することにおいて有用なものとなる。下記には、免疫疾患、増殖性疾患、および感染性疾患などのHSP-CD91関連疾患の治療において上述のような化合物を使用するための方法と組成物が記載される。

【0200】

一実施形態においては、CD91ポリペプチド断片-リガンド相互作用のアンタゴニストが免疫応答をブロックするために用いられる。そのようなアンタゴニストとしては、リガンド(例えば、HSP)とCD91のCD91ポリペプチド断片部分との結合を、CD91、そのリガンド、またはリガンド-ペプチド複合体との結合について競合することによって妨害する化合物が挙げられる。

【0201】

一実施形態においては、アンタゴニストはCD91ポリペプチド断片に特異的な抗体、またはHSPリガンド結合部位を含むそのフラグメントである。別の実施形態においては、アンタゴニストはHSPが受容体と結合するのを妨害するHSPに特異的な抗体である。

【0202】

別の実施形態においては、アンタゴニストはHSP配列の少なくとも連続した10アミノ酸を含むペプチドである。そのようなペプチドは、CD91ポリペプチド断片のリガンド結合部位と結合して、HSPもしくはHSP複合体の相互作用をブロックすることができる。

【0203】

そのようなペプチドは合成的に、または標準的な分子生物学的技法を用いて製造することができる。天然のCD91リガンド(例えばHSP)のアミノ酸配列およびヌクレオチド配列は、通常、GenBankなどの配列データベースにおいて入手可能である。そのデータベースを閲覧し、登録番号によって目的のアミノ酸配列および遺伝的配列データを検索するために、Entrezなどのコンピュータープログラムを用いることができる。

【0204】

さらに、上述のセクション5.2に記載した技法などによって同定されるような、CD91ポリペプチド断片-リガンド相互作用をモジュレートすることのできる化合物は、当業者には周知の標準的な方法を用いて投与することができる。

【0205】

5.3.1 標的となる自己免疫疾患

CD91ポリペプチド断片または本発明の方法によって同定される化合物により治療することができる自己免疫疾患には、限定するものではないが、以下のものが含まれる：インスリン依存型糖尿病(すなわちIDDMまたは自己免疫性糖尿病)、多発性硬化症、全身性紅斑性狼瘡、シェーグレン症候群、硬皮症、多発性筋炎、慢性活動性肝炎、混合結合組織病、原発性胆汁性肝硬変、悪性貧血、自己免疫性甲状腺炎、特発性アディソン病、白斑、グルテン過敏性腸疾患、グレーブズ病、重症筋無力症、自己免疫性好中球減少症、特発性血小板減少性紫斑病、慢性関節リウマチ、肝硬変、尋常性天疱瘡、自己免疫性不妊症、グッドパスチャー病、水疱性類天疱瘡、円板状狼瘡、潰瘍性大腸炎、およびdense deposit病。本明細書中で記述する、上記疾患には、このような疾患の動物モデル(例えばIDDMの非肥満型糖尿病(NOD)マウス、および多発性硬化症の実験用自己免疫性脳脊髄炎(EAE)マウスなど)により示されるものが含まれる。

【0206】

本発明の方法により同定される化合物および方法を用いて、患者自身(自己)の組織への免疫反応を低減または排除することにより、あるいは自己免疫反応によりダメージを受けた自己の組織もしくは器官の代わりに移植された組織もしくは器官に対する既存の自己免疫反応を軽減または排除することにより、このような自己免疫疾患を治療することができる。

【0207】

5.3.2 標的となる感染性疾患

本発明の方法、CD91ポリペプチド断片、および本発明の方法により同定される化合物を用いて治療または予防することができる感染性疾患には、ウイルス、細菌、原生動物および細胞内寄生虫などの細胞内病原体によって引き起こされるものが挙げられる。ウイルスには、限定するものではないが、以下のものが含まれる：B型肝炎ウイルス、パルボウイルス(アデノ随伴ウイルスやサイトメガロウイルスなど)、パポバウイルス(パピローマウイルス、ポリオーマウイルス、およびSV40など)、アデノウイルス、ヘルペスウイルス

10

20

30

40

50

(単純ヘルペスウイルスI型(HSV-I)、単純ヘルペスウイルスII型(HSV-II)およびエプスタイン-バーウイルスなど)、ポックスウイルス(天然痘(痘瘡)およびワクシニアウイルスなど)、RNAウイルス(ヒト免疫不全ウイルスI型(HIV-I)、ヒト免疫不全ウイルスII型(HIV-II)、ヒトT細胞白血病ウイルスI型(HTLV-I)およびヒトT細胞白血病ウイルスII型(HTLV-II)を含むがこれらに限定されない)、インフルエンザウイルス、はしかウイルス、狂犬病ウイルス、センダイウイルス、ピコルナウイルス(ポリオウイルス、コクサッキーウイルス、ライノウイルスなど)、レオウイルス、トガウイルス(風疹ウイルスおよびセムリキ森林熱ウイルスなど)、アルポウイルス、ならびにA型肝炎ウイルスにより引き起こされるウイルス性疾患。

【0208】

他の実施形態においては、以下に挙げる病原性細菌(ただしこれらに限定されない)により引き起こされる疾患など(ただしこれらに限定されない)の細菌感染症を治療または予防することができる:化膿連鎖球菌、肺炎連鎖球菌、淋菌、髄膜炎菌、ジフテリア菌、ボツリヌス菌、ウェルチ菌、破傷風菌、インフルエンザ菌、肺炎桿菌、臭鼻菌(*Klebsiella ozaenae*)、鼻硬腫菌(*Klebsiella rhinoscleromatis*)、黄色ブドウ球菌、コレラ菌、大腸菌、緑膿菌、牛カンピロバクター症菌(*Campylobacter (Vibrio) fetus*)、カンピロバクター・ジェジュニ、アエロモナス・ヒドロフィラ、バシラス・セレウス、エドワードシエラ・タルダ(*Edwardsiella tarda*)、エルジニア・エンテロコリチカ、ペスト菌、偽結核エルジニア菌、志賀赤痢菌、フレクスナー赤痢菌、ソンネ赤痢菌、ネズミチフス菌、腸チフス菌、梅毒トレポネーマ、フランベジアトレポネーマ、ピンタ・トレポネーマ(*Treponema caraterum*)、ヴァンサンボレリア(*Borrelia vincentii*)、ライム病ボレリア(*Borrelia burgdorferi*)、黄疸出血症レプトスピラ、ヒト型結核菌、トキソプラズマ(*Toxoplasma gondii*)、ニューモシスティス・カリニ、野兔病菌、ウシ流産菌、ブタ流産菌、マルタ熱菌、マイコプラズマ属に属する種、発疹チフスリケッチア、ツツガムシ病リケッチア、クラミジア属に属する種、およびヘリコバクター・ピロリ。

【0209】

他の好適な実施形態においては、これらの方法を用いて、以下に挙げる病原性原生動物(ただしこれらに限定されない)により引き起こされる感染症を治療または予防するために使用することができる:赤痢アメーバ(*Entamoeba histolytica*)、口腔トリコモナス(*Trichomonas tenax*)、腸トリコモナス、腔トリコモナス、ガンビアトリパノソーマ、ローデシアトリパノソーマ、クルーズトリパノソーマ、ドノバンリーシュマニア、熱帯リーシュマニア、ブラジルリーシュマニア、肺炎ニューモシスティス(*Pneumocystis pneumonia*)、三日熱マラリア原虫、熱帯熱マラリア原虫、および四日熱マラリア原虫。

【0210】

5.3.3 標的となる増殖性細胞疾患

HSP-2M受容体活性に関係する特定の増殖性および腫瘍性疾患に関して、上述の方法、CD91ポリペプチド断片、または本発明の方法により同定される化合物によって治療または予防することができる疾患には、限定するものではないが、以下のものが含まれる:ヒト肉腫および癌腫、例えば線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、骨膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸癌、膵臓癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭状癌、乳頭状腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原生癌、腎細胞癌、肝細胞癌、胆管癌、絨毛上皮腫、精上皮腫、胎生期癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、精巣腫瘍、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌腫、神経膠腫、神経膠星状細胞腫、髄芽細胞腫、頭蓋咽頭腫、脳室上衣細胞腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫、乏突起神経膠腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫など;白血病、例えば急性リンパ性白血病および急性骨髄性白血病(骨髄芽球性、前骨髄球性、骨髄単球性、単球性、および赤白血病);慢性白血病(慢性骨髄性(顆粒球性)白血病および慢性リンパ性白血病);ならびに真性赤血球増加症、リンパ腫(ホジキン病および非ホジキン病)、多発性骨髄腫、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、およびH鎖病。

10

20

30

40

50

【0211】

細胞増殖に欠陥のある、または治療もしくは予防のために細胞増殖が望まれる疾患および障害であって、例えば創傷の治癒を促進するため、または変性した、損傷した、もしくは負傷した組織等の再生を促進するために、2M受容体の機能を阻害することにより治療もしくは予防することができる疾患および障害には、限定するものではないが、以下のものが含まれる：変性疾患、成長不良、低増殖性疾患、物理的外傷、損傷、および創傷。

【0212】

5.3.4 ドミナントネガティブ突然変異体としてのCD91ポリペプチド断片の使用

本発明の他の実施形態においては、ドミナントネガティブ突然変異体（「ドミナントネガティブ体」）を治療に用いて、HSP-抗原複合体に対する免疫反応を阻害する、例えば自己免疫疾患を治療することができる。一般に、このようなドミナントネガティブ体は、発現された時にリガンド（すなわちHSP-抗原性分子複合体）と相互作用するが、正常なCD91のエンドサイトーシス機能および/またはシグナル伝達機能の1つ以上の機能を喪失している突然変異体である。このような突然変異体は、例えば野生型受容体からのHSP-ペプチド複合体のタイトレーション（titration）により、同じ細胞内または異なる細胞内の正常なCD91の機能を妨げる。このような突然変異は、例えば、（2）マクログロブリン受容体の515 kDaサブユニットの細胞外ドメイン、または85 kDaサブユニットの細胞外ドメイン、膜貫通ドメインもしくは細胞内ドメインのいずれかに1つ以上の点突然変異、欠失、挿入または他の突然変異が存在しうる（CD91サブユニットの立体配置については、KriegerおよびHerz, 1994, *Annu. Rev. Biochem* 63:601-637を参照されたい）。しかし、いずれのサブユニットにおいてもドミナントネガティブ突然変異を構築する際には、515 kDaサブユニットがプロセシングされて細胞表面上に提示されるように、切断ドメイン（CD91の前駆体のアミノ酸3525と3526との間での切断をシグナル伝達する）がインタクトのままとなるように注意を払わなければならない。さらに、2つのサブユニットをつなぐドメインも確実に機能を維持するように注意しなければならない。例えば、特定の実施形態においては、85 kDaサブユニットのC末端の細胞内ドメインがトランケートされる。他の実施形態においては、N末端の515 kDaサブユニット上の点突然変異はエンドサイトーシスを阻害するが、リガンドの結合は阻害しない。他の実施形態において、N末端の515 kDaサブユニットは融合タンパク質として発現され、この融合タンパク質のC末端は、別のタイプIの1回膜貫通受容体の膜貫通ドメインおよび場合によっては細胞内ドメインである。

【0213】

細胞内でのこのようなドミナントネガティブ突然変異の発現は、利用可能なリガンドの量をタイトレーションすることにより、同一の細胞または近隣の細胞における正常な機能的受容体によるリガンドの取り込みを阻害することができる。したがって、このようなドミナントネガティブ体を発現する組換え抗原提示細胞は、自己免疫疾患の治療が必要な患者に投与した時に、HSP-抗原性分子複合体をタイトレーションするために用いることができる。

【0214】

CD91ポリペプチド断片

本発明の一実施形態においては、HSP-CD91競合的アンタゴニストは、HSPと結合することができ、従ってHSPの天然の（例えば、全長CD91）受容体への結合を競合的に阻害または抑制することのできるCD91ポリペプチド、好ましくは可溶性ペプチドである。

【0215】

CD91ポリペプチド断片のHSP結合性部分の機能的発現は、好ましくはCR8ドメインについてHuangら, 1999, *J. Biol. Chem.* 274:14130-14136に記載されているとおりに行われる。簡単に述べると、適切なフォールディングを維持するために、タンパク質をGST融合物として発現させ、組換えにより発現させて、そのGST部分を切断し、未切断のタンパク質をGSH-Sepharoseで除去し、切断されたタンパク質をリフォールディングさせる。補体リピートはカルシウムと結合するので、適切なフォールディングはリフォールディングされたタンパク質のカルシウムへの結合を測定することによってアッセイする。

【0216】

この実施形態の特定の様式においては、CD91ポリペプチド断片のHSP結合性部分は、少なくとも1つの補体リピート（最も好ましくはCR3～CR10から選択される）から成るか、またはそれを含んでなる。この実施形態の別の特定の様式では、CD91ポリペプチド断片のHSP結合性部分は補体リピートのクラスター、最も好ましくはCI-IIを含んでなる。この実施形態の他の様式では、HSP結合性部分は、少なくとも10個、より好ましくは少なくとも20個、さらにより好ましくは少なくとも30個、なおいっそう好ましくは少なくとも40個、最も好ましくは少なくとも80個（連続した）アミノ酸からなる。この実施形態の他の特定の様式では、そのような断片は40～45アミノ酸より大きくはない。この実施形態の他の特定の様式では、そのような断片は80～90アミノ酸よりも大きくはない。代表的な好ましいペプチドとしては、限定するものではないが、ヒトp95の配列番号2または3のアミノ酸からなるものが挙げられる。

10

【0217】

また、CD91ポリペプチド断片のHSP結合性部分の誘導体もしくは類似体も、HSP-CD91ポリペプチド断片複合体の競合的アンタゴニストとして考えられる。そのような誘導体もしくは類似体としては、限定するものではないが、CD91ポリペプチド断片の細胞外ドメインもしくはその断片と実質的に相同な領域（例えば、種々の実施形態において、同一のサイズを有するアミノ酸配列にわたって、または、当業界で公知のコンピューターホモロジープログラムでアライメントを行なった配列と比較したとき、少なくとも60%、70%、80%、90%または95%の同一性を有する領域）を含む分子、またはその領域をコードする核酸がHSPと結合するCD91ポリペプチド断片をコードする配列と、ストリンジェントな、中程度にストリンジェントな、もしくは非ストリンジェントな条件下でハイブリダイズすることのできる、そのような領域を含む分子が挙げられる。ある特定の実施形態においては、CD91ポリペプチド断片の誘導体は、そのアミノ末端もしくはカルボキシ末端でペプチド結合を介して異なるタンパク質のアミノ酸配列と連結されたCD91ポリペプチド断片のHSP結合性部分（好ましくは、少なくとも1つのCI-IIの補体リピートからなるもの）を含んでなる、キメラタンパク質もしくは融合タンパク質である。そのようなキメラタンパク質は、切断再精製ステップを省くことにより、上述のように組換え的に製造することができる。

20

【0218】

他のHSP結合性CD91ポリペプチド断片誘導体は、CD91ポリペプチド断片コード配列を、機能的に同等の分子を提供するような置換、付加、もしくは欠失によって改変することにより作製することができる。ヌクレオチドコード配列の縮重のため、HSP結合性CD91ポリペプチド断片コード配列もしくはその断片と実質的に同じアミノ酸配列をコードする他のDNA配列を本発明の実施に用いることができる。HSP結合性CD91ポリペプチド断片誘導体の適切な改変および製造の選択は、上述したものと同一原理をCD91ポリペプチド断片誘導体に適用し、セクション5.1.2および5.1.3で述べた一般的な方法を用いて行うことができる。

30

【0219】

HSPペプチド

この実施形態の別の様式においては、アンタゴニストはHSP配列の少なくとも10個連続したアミノ酸を含むペプチドである。そのようなペプチドは、CD91ポリペプチド断片のリガンド結合部位と結合して、HSPもしくはHSP複合体の相互作用をブロックすることができる。かかるペプチドは合成的にまたは標準的な分子生物学的技法を用いて製造することができる。天然のHSPのアミノ酸配列およびヌクレオチド配列は、通常、GenBankなどの配列データベースから入手可能である。そのデータベースを閲覧し、登録番号によって目的のアミノ酸配列および遺伝的配列データを検索するために、Entrezなどのコンピュータープログラムを用いることができる。そのようなペプチドの組換えおよび合成による製造方法については、セクション5.1.2および5.1.3に記載される。

40

【0220】

さらに、上述のセクション5.2に記載した技法などによって同定されたものなどの、CD9

50

1ポリペプチド断片の活性をモジュレートすることのできる化合物は、当業者に周知の標準的な技法を用いて投与することができる。

【0221】

RAP

本発明の一実施形態においては、HSP-CD91ポリペプチド断片競合的アンタゴニストは、2MR結合タンパク質(2MR-associated protein: RAP)(GenBank登録番号A39875)もしくはそのCD91ポリペプチド断片結合性部分である。この実施形態の特定の様式では、RAPのCD91ポリペプチド断片結合性部分は、少なくとも10個(連続した)アミノ酸からなるRAP RBDの断片からなるか、またはその断片を含んでなる。この実施形態の他の様式では、その断片は、RBDの少なくとも20、30、40、50、75、もしくは100アミノ酸からなる。この実施形態の特定の様式においては、そのような断片は28、50、もしくは100アミノ酸より大きくない。この実施形態の他の特定の様式においては、RAPのp95結合性部分は、例えばNielsenら、前掲、図3、グループDもしくはEに示されているような、ドメイン1または3のCD91ポリペプチド断片結合性部分を含んでなる。組換えRAPまたはそのCD91ポリペプチド断片結合性部分の発現は、好ましくはAndersenらの米国特許第5,399,349号に記載されているように行なう。

10

【実施例】

【0222】

6. 実施例： p95およびp110のクローニング、発現および精製

6.1 はじめに

本明細書中に提供する実施例は、マクロファージおよび樹状細胞中に存在するCD91とgp96、hsp90、hsp70およびカルレチキュリンとの相互作用を首尾よく同定したことについて記載する。ここに提供する実験は、p95もしくはp110ポリペプチドまたはその断片、あるいはその類似体、誘導體もしくは擬似体の精製のための、ならびに本発明のスクリーニング法および治療法のための基礎を成すものである。

20

【0223】

6.2 材料および方法

HSPの精製 HSPは、Srivastava, P.K., 1997, Methods: A companion to Methods in Enzymology 12:165-171; BasuおよびSrivastava, 1999, J. Exp. Med. 189(5):797-802に記載されるように精製した。精製に用いた全てのバッファーは、内毒素フリーの水(Nano pure Infinity UV/UF, Barnstead/Thermolyne, Dubuque, IA)を用いて調製し、また、精製に用いた全てのガラス器具類は内毒素フリーの水で洗浄し、400iFのオープン(Gruenberg, Williamsport, PA)で焼いた。HSP含有画分はイムノプロットによって同定した。

30

【0224】

FITCへのタンパク質の結合および細胞の染色 FluoroTag FITCコンジュゲーションキット(SIGMA)を用いて製造業者のプロトコルに従い、精製したタンパク質をFITCに結合させた。かかる結合は、SDS-PAGEによる分子量の2 kDa増加および抗FITCモノクローナル抗体を用いたイムノプロットによって確認した。示した量のFITCタグ付きタンパク質と細胞を、1%脱脂粉乳(Carnation(登録商標))含有PBSの存在下で4 にて20分間インキュベートした。繰返し洗浄した後、フローサイトメトリー(Becton Dickenson, La Jolla, California)により細胞を分析した。また、FACScan分析の直前に、細胞をヨウ化プロピジウムでも標識した。ヨウ化プロピジウムについて陽性に染色される細胞をイベントから除外した。プリスタン処理マウスまたは非プリスタン処理マウス由来のMac-1+細胞へのHSPの結合において差異は見られなかった。固定されたまたは固定されていない細胞をFITCタグ付きHSPで上記のように標識した。Zeiss LSM共焦点顕微鏡を用いて標識細胞を可視化した。

40

【0225】

アフィニティークロマトグラフィー 容量2ml中のタンパク質(1mg)を、還元剤(NaCNBH₃)を加えた平衡化AminoLinkビーズ含有PBS(2ml)と一緒に、1時間インキュベートした。カラムを徹底的に洗浄することにより未結合のタンパク質を除去し、未反応基をクエ

50

ンチングさせた。固定化の収率は、一般には、タンパク質の出発量の92%を超えていた。カラムは使用するまで4 で保存した。このようなカラムは、本明細書に記載する抗体 (S rivastavaら, 1986, Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A. 83:3407-3411に記載されたように精製した) およびアルブミンを用いて作製した。

【0226】

組換えヒトCD91-p95またはp110断片の精製 可溶性のエピトープタグ付きCD91-p95またはp110タンパク質を発現しかつ輸送する構築物を遺伝子工学的に作製した。この構築物は、トロンピンプロテアーゼの認識および切断部位、トロンピン、モノクローナル抗体エピトープ、HA(赤血球凝集素)(12CA5)エピトープ、ビオチン-リガーゼ認識配列(AviTag Biotin Ligase)、および遺伝子操作により導入された停止コドンの直前の6X-Hisへキサヒスチジン精製配列をコードする合成オリゴヌクレオチドに機能的に連結されたヒトCD91のp95またはp110 cDNA断片(それぞれ配列番号1または12)を含んでいた。発現プラスミドDNAをHEK-293にトランスフェクトした。薬剤耐性により選択した後、組換えエピトープタグ付きヒトCD91-p95またはp110タンパク質を高レベルで分泌する細胞クローンからの上清を、組換えヒトCD91-p95またはp110タンパク質の一段階精製のための抗HAアフィニティー樹脂にアプライした。タグ付きタンパク質断片上のエピトープと結合する抗HA抗体およびHRPコンジュゲート抗ペンタHis抗体を用いてELISAアッセイを行なってタンパク質断片の存在を確認した。タグ付きタンパク質断片上のエピトープと結合する抗CD91(8G1)抗体およびHRPコンジュゲート抗HA抗体を用いてELISAアッセイを行ない、タンパク質断片の存在を確認した。薬剤耐性により選択した後、組換えエピトープタグ付きヒトCD91-p95またはp110タンパク質を高レベルで分泌する細胞クローンからの上清を、組換えヒトCD91-p95またはp110タンパク質の一段階精製のためのNi-NTAアフィニティー樹脂にアプライすることもできる。

10

20

【0227】

6.3 結果

p80の発現

RT-PCR反応においてランダムデカマー(random decamer)を用いて全ヒト肝臓RNAからcDNAを合成した(2001年4月)。CD91遺伝子(LDL受容体関連タンパク質のヒトmRNA; GenBank登録番号#X13916)の特定した断片に特異的な合成オリゴヌクレオチドプライマーは、このcDNAから予想された2.35kBの産物を増幅した。そのアンプリコンをクローン化して配列決定を行った。プライマーは、CD91の最初の728アミノ酸をコードするこの配列の領域を増幅するように選択した。このCD91の728アミノ酸N末端部分からの翻訳タンパク質の分子量は約80kDである。

30

【0228】

可溶性のエピトープタグ付きCD91-p80タンパク質を発現しかつ輸送する構築物を遺伝子工学的に作製した。「タグ」配列は、トロンピン、HA(赤血球凝集素)(12CA5)エピトープ、ビオチン-リガーゼ認識配列(AviTag Biotin Ligase)、および遺伝子操作により導入された停止コドンの直前の6X-Hisへキサヒスチジン精製配列をコードするCD91-p80 PCR産物の末端にインフレームで付加させた。この構築物を哺乳動物発現ベクターpCDNA3 (Invitrogen)にクローン化して種々の哺乳動物細胞株にトランスフェクトした。トランスフェクション上清中に分泌された組換えCD91-p80を検出するのに失敗した後、抗HA-FITCを用いてトランスフェクト細胞に対してIFAを行なった。IFAは個々の細胞が抗HA-FITCを明るく染色することをはっきりと示した。これらの細胞はCD91断片に連結されたHAペプチドを非生産的に発現する。しかし、この組換えCD91-p80は誤ってフォールディングされているらしく、小胞体内に隔離されていた。

40

【0229】

したがって、可溶性のエピトープタグ付きCD91-p80発現タンパク質を発現しかつ輸送するように作製されたp80構築物は、細胞内コンパートメントに保持されたタンパク質を生産したにすぎなかった。

【0230】

50

p95およびp110の発現

本発明者らは、CD91の三次構造（最も顕著には、6個のYWTDの プロペラーモチーフ）の重要性と、その三次構造が分泌型の機能性組換えタンパク質の発現に及ぼす影響について認識していた。CD91-p80構築物は プロペラーモチーフを破壊する位置で終結している。この問題を解消するためにCD91-p80クローンの伸長を設計した。この伸長は、p95をコードするcDNAをもたらずCD91の追加の123アミノ酸をコードして、明確に定められた三次構造を保存する領域で終結するように設計された。追加された伸長により、翻訳された組換えタンパク質の分子量は約95kD（CD91のN末端から851アミノ酸）となる。得られたCD91断片はp95（配列番号2）と命名した。

【0231】

p110の場合には、CD91のさらなる135アミノ酸が追加された。追加された伸長により、翻訳された組換えタンパク質の分子量は約110kD（CD91のN末端から986アミノ酸）となり、得られたCD91断片はp110（配列番号12および13）と命名した。

【0232】

p95伸長部分は、ヒトCD91 RNAの5'末端の3.3kBクローン化領域を鋳型として用いたPCRにより生成させた。この伸長部分を既存のCD91-p80クローンにインフレームでクローン化した。これはC末端の「タグ」配列をすべて維持している。

【0233】

可溶性のエピトープタグ付きCD91-p95タンパク質は成功裏に発現され、この構築物により輸送された。発現されたタンパク質はp95断片、トロンピン、HAエピトープ(12CA5)、Av iTag Biotin Ligase、および6X-Hisから成っていた（配列番号3）。pcDNA3 (Invitrogen) およびpcDNA5/FRT/TO (Invitrogen)発現ベクターにクローン化した該構築物でトランスフェクトされた細胞は、抗HAおよび抗CD91(8G1)により認識される100kD範囲のタンパク質を分泌することがELISAによって示された。HAアフィニティーカラムから溶出されたp95エピトープタグ付きタンパク質はクーマシーブリリアントブルーによる染色で可視化した（図2）。CD91のp80断片の場合には細胞内コンパートメントに制限されたが、この発現タンパク質は制限されなかった。

【0234】

同様に、p110発現構築物を作製し、発現されたタンパク質はNi-NTAを用いたアフィニティークロマトグラフィーにより精製した（図5）。

【0235】

これらの方法はまた、CD91のドメインII領域まで伸長しているアミノ酸配列からなる本発明のCD91ポリペプチド断片を組換え的に発現させるためにも用いられる。他の実施形態では、CD91断片はp95に加えて、CD91のドメインIII領域まで伸長している追加のアミノ酸配列を含んでなる。さらに他の実施形態では、CD91断片は、CD91のドメインIV領域まで伸長している追加のアミノ酸配列を含んでなる。さらに他の実施形態では、CD91断片は、上記のセクション5.2に記載するような特定のアミノ酸残基の断片を含んでなる。

【0236】

p282の発現

cDNAのp282 CD91断片は、4つの追加のYWTD プロペラー構造モチーフをコードしており、この断片はCD91配列（配列番号2）のアミノ酸残基2517まで伸長している（図4参照（配列番号7））。特に、p282断片は、p110よりもさらに4つのプロペラー領域（それぞれ配列番号2のアミノ酸残基1269-1531、1583-1846、1934-2151および2199-2473に対応する）をコードするアミノ酸残基を含んでなる。追加のアミノ酸への伸長は、組換え発現に必要な、明確に定められた三次構造を保存する。追加された伸長により、翻訳された組換えタンパク質の分子量は約282kD（CD91のN末端から2517アミノ酸）となる。得られたCD91断片をp282（配列番号7）と命名する。

【0237】

p282伸長部分は、ヒトCD91 RNAのクローン化領域を鋳型として用いたPCRにより生成させる。この伸長部分を既存のCD91-p80クローンにインフレームでクローン化するが、これ

10

20

30

40

50

はC末端の「タグ」配列をすべて保持する。

【0238】

可溶性のエピトープタグ付きCD91-p282タンパク質は成功裏に発現され、この構築物により輸送される。発現されたタンパク質はp282断片、トロンピン、HAエピトープ(12CA5)、AviTag Biotin Ligase、および6X-Hisから成る(配列番号6)。pcDNA3 (Invitrogen)およびpcDNA5/FRT/TO (Invitrogen)発現ベクターにクローン化した該構築物でトランスフェクトされた細胞は、抗HAおよび抗CD91により認識される290kD範囲のタンパク質を分泌することをELISAによって確認する。HAアフィニティークラムから溶出されるp282エピトープタグ付きタンパク質はクーマシーブリリアントブルーによる染色で可視化する。CD91のp80断片の場合には細胞内コンパートメントに制限されたが、この発現タンパク質は制限

10

【0239】

p373の発現

cDNAのp373 CD91断片は、追加の完全なYWTD プロペラー構造モチーフをコードしており、この断片はCD91配列(配列番号2)のアミノ酸残基3330まで伸長している(図4参照(配列番号9))。特に、p373断片は、p282よりもさらに1つのプロペラー領域(配列番号2のアミノ酸残基3019-3284に対応する)をコードするアミノ酸残基を含んでなる。追加のアミノ酸への伸長は、組換え発現に必要な、明確に定められた三次構造を保存する。追加された伸長により、翻訳された組換えタンパク質の分子量は約373kD(CD91のN末端から33

20

【0240】

p373伸長部分は、ヒトCD91 RNAのクローン化領域を鋳型として用いたPCRにより生成させる。この伸長部分を既存のCD91-p80クローンにインフレームでクローン化するが、これはC末端の「タグ」配列をすべて保持する。

【0241】

可溶性のエピトープタグ付きCD91-p373タンパク質は成功裏に発現され、この構築物により輸送される。発現タンパク質はp373断片、トロンピン、HAエピトープ(12CA5)、AviTag Biotin Ligase、および6X-Hisから成る(配列番号8)。pcDNA3 (Invitrogen)およびpcDNA5/FRT/TO (Invitrogen)発現ベクターにクローン化した該構築物でトランスフェクトされた細胞が、抗HAおよび抗CD91により認識される380kD範囲のタンパク質を分泌することをELISAによって確認する。HAアフィニティークラムから溶出されるp373エピトープタグ付きタンパク質はクーマシーブリリアントブルーによる染色で可視化する。CD91のp80断片の場合には細胞内コンパートメントに制限されたが、この発現タンパク質は制限されな

30

【0242】

p494の発現

cDNAのp494 CD91断片は、追加のYWTD プロペラー構造モチーフをコードしており、この断片はCD91配列(配列番号2)のアミノ酸残基4420まで伸長している(図4参照(配列番号11))。特に、p494断片は、p373よりもさらに1つのプロペラー領域(配列番号2のアミノ酸残基3828-4142に対応する)をコードするアミノ酸残基を含んでなる。p494断片はまた、配列番号2の残基3943にフューリン(furin)切断部位をコードするアミノ酸残基と、配列番号2の残基4075および4125にCHO側基をも含んでなる。本発明者らは、p95によりコードされるCD91三次構造(最も顕著には、6個のYWTDの プロペラーモチーフ)の重要性と、その三次構造が分泌型の機能性組換えタンパク質の発現に及ぼす影響について認識していた。追加のアミノ酸への伸長は、組換え発現に必要な、明確に定められた三次構造を保存する。追加された伸長により、翻訳された組換えタンパク質の分子量は約494kD(CD91のN末端から4420アミノ酸)となる。得られたCD91断片をp494(配列番号11)と命名する

40

50

【0243】

p494伸長部分は、ヒトCD91 RNAのクローン化領域を鋳型として用いたPCRにより生成させる。この伸長部分を既存のCD91-p80クローンにインフレームでクローン化するが、これはC末端の「タグ」配列をすべて保持する。

【0244】

可溶性のエピトープタグ付きCD91-p494タンパク質は成功裏に発現され、この構築物により輸送される。発現タンパク質はp494断片、トロンピン、HAエピトープ(12CA5)、AviTag Biotin Ligase、および6X-Hisから成る(配列番号10)。pcDNA3 (Invitrogen)およびpcDNA5/FRT/TO (Invitrogen)発現ベクターにクローン化した該構築物でトランスフェクトされた細胞が、抗HAおよび抗CD91により認識される500kD範囲のタンパク質を分泌すること
10
をELISAによって確認する。HAアフィニティークラムから溶出されたp494エピトープタグ付きタンパク質をクーマシーブリリアントブルーによる染色で可視化する。CD91のp80断片の場合には細胞内コンパートメントに制限されたが、この発現タンパク質は制限されない。p494発現タンパク質はNi-NTAを用いたアフィニティークロマトグラフィーで精製する。

【0245】

本発明は、本発明の個々の態様を1つずつ例示するものである具体的な実施形態によってその範囲を限定されるものではなく、機能的に同等な方法および構成要素は、本発明の範囲内に含まれる。実際に、本明細書中に示され記載されたもの以外にも、これまでの説明および添付した図面を見れば、当業者には本発明の様々な改変が自明となろう。このよ
20
うな改変は、本発明の特許請求の範囲内に含まれるものとする。

【0246】

本明細書中に引用された全ての参考文献(特許出願、特許および他の刊行物を含む)は、あらゆる目的のために、本明細書中に参照によりその全体が組み込まれる。

【図面の簡単な説明】

【0247】

【図1】 マルチリガンド受容体であるCD91を示した図である。

【図2】 組換えヒトCD91-p95断片の発現および抗HA Mabアフィニティークラムによる精製を示した図である

【図3】 マウスCD91-p80タンパク質の構造モチーフ(配列番号4)を示した図である。 30

【図4】 ヒトCD91タンパク質の構造モチーフ(配列番号5)を示した図である。

【図5】 p95(第1のレーン)およびp110(第2のレーン)のNi-NTA精製された組換えCD91断片のアクリルアミドゲルの写真を示した図である。

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> Antigenics, Inc.

<120> Heat Shock Protein Binding Fragments of CD91, and Uses Thereof

<130> 8449-304

<150> 60/416,821

<151> 2002-10-07

<160> 17

<170> PatentIn version 3.2

<210> 1

<211> 2553

<212> DNA

<213> H. sapiens

<400> 1

atgctgaccc cgccgttget cctgctgctg cccctgctct cagctctggt cgcggcggct	60
atcgacgccc ctaagacttg cagccccaag cagtttgctt gcagagatca aataacctgt	120
atctcaaagg gctggcggtg cgacggtgag agggactgcc cagacggatc tgacgaggcc	180
cctgagattt gtccacagag taaggcccag cgatgccagc caaacgagca taactgctg	240
ggtaactgagc tgtgtgttcc catgtcccgc ctctgcaatg gggccagga ctgcatggac	300
ggctcagatg agggggccca ctgccgagag ctccaaggca actgctctcg cctgggctgc	360
cagcaccatt gtgtccccac actcgatggg cccacctgct actgcaacag cagctttcag	420
cttcaggcag atggcaagac ctgcaaagat tttgatgagt gctcagtgta cggcacctgc	480
agccagctat gcaccaacac agacggctcc ttcataatgt gctgtgttga aggatacctc	540
ctgcagccgg ataaccgctc ctgcaaggcc aagaacgagc cagtagaccg gccccctgtg	600
ctgttgatag ccaactccca gaacatcttg gccacgtacc tgagtggggc ccagggtgtct	660
accatcacac ctacgagcac ggggcagacc acagccatgg acttcagcta tgccaacgag	720
accgtatgct ggggtgcatgt tggggacagt gctgctcaga cgcagctcaa gtgtgcccgc	780
atgcctggcc taaaggcctt cgtggatgag cacaccatca acatctccct cagtctgcac	840
cacgtggaac agatggccat cgactggctg acaggcaact tctactttgt ggatgacatc	900
gatgatagga tctttgtctg caacagaaat ggggacacat gtgtcacatt gctagacctg	960
gaactctaca accccaaggg cattgccttg gacctgcca tggggaaggt gtttttcaact	1020
gactatgggc agatcccaaa ggtggaacgc tgtgacatgg atgggcagaa ccgcaccaag	1080
ctcgtcgaca gcaagattgt gtttctctcat ggcatacagc tggacctggt cagccgcctt	1140
gtctactggg cagatgccta tctggactat attgaagtgg tggactatga gggcaagggc	1200

10

20

30

40

cgccagacca tcatccaggg catcctgatt gagcacctgt acggcctgac tgtgtttgag 1260
 aattatctct atgccaccaa ctoggacaat gccaatgccc agcagaagac gagtgtgac 1320
 cgtgtgaacc gctttaacag caccgagtac caggttgtca cccgggtgga caaggggtgg 1380
 gccctccaca tctaccacca gaggcgtcag ccccgagtga ggagccatgc ctgtgaaaac 1440
 gaccagtatg ggaagccggg tggctgctct gacatctgcc tgctggcca cagccacaag 1500
 gcgeggacct gccgctgcg ttccggcttc agcctgggca gtgacgggaa gtcatgcaag 1560
 aagccggagc atgagctgtt cctcgtgtat ggcaagggcc ggccagcat catccggggc 1620
 atggatatgg gggccaaggt ccgggatgag cacatgatcc ccattgaaa cctcatgaac 1680
 ccccagagccc tggacttcca cgctgagacc ggcttcatct actttgccga caccaccagc 1740
 tacctcattg gccgccagaa gattgatggc actgagcggg agaccatcct gaaggacggc 1800
 atccacaatg tggaggggtg gcccggtggc tggatgggag acaatctgta ctggacggac 1860
 gatgggcca aaaagacaat cagcgtggcc aggctggaga aagctgctca gacccgcaag 1920
 actttaatcg agggcaaaat gacacacccc agggctattg tggatggatcc actcaatggg 1980
 tggatgtact ggacagactg ggaggaggac cccaaggaca gtcggcgtgg gcggctggag 2040
 agggcgtgga tggatggctc acaccgagac atctttgtca cctccaagac agtgctttgg 2100
 cccaatgggc taagcctgga catcccggct gggcgcctct actgggtgga tgccttctac 2160
 gaccgcatcg agacgatact gctcaatggc acagaccgga agattgtgta tgaaggctct 2220
 gagctgaacc acgcctttgg cctgtgtcac catggcaact acctcttctg gactgagtat 2280
 cggagtggca gtgtctacg cttggaacgg ggtgtaggag gcgcacccc cactgtgacc 2340
 cttctgcgca gtgagcggcc cccatcttt gagatccgaa tgtatgatgc ccagcagcag 2400
 caagttggca ccaacaaatg ccgggtgaac aatggcggct gcagcagcct gtgcttggcc 2460
 acccctggga gccgccagt gcctgtgct gaggaccagg tgttgacgc agacggcgtc 2520
 acttgcttgg cgaacccatc ctacgtgct cca 2553

10

20

30

<210> 2
 <211> 851
 <212> PRT
 <213> H. sapiens

<400> 2

Met Leu Thr Pro Pro Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Ser Ala Leu
 1 5 10 15

Ala Ala Ala Ala Ile Asp Ala Pro Lys Thr Cys Ser Pro Lys Gln Phe
 20 25 30

40

Ala Cys Arg Asp Gln Ile Thr Cys Ile Ser Lys Gly Trp Arg Cys Asp
 35 40 45

Gly Glu Arg Asp Cys Pro Asp Gly Ser Asp Glu Ala Pro Glu Ile Cys
 50 55 60

Pro Gln Ser Lys Ala Gln Arg Cys Gln Pro Asn Glu His Asn Cys Leu
 65 70 75 80

Gly Thr Glu Leu Cys Val Pro Met Ser Arg Leu Cys Asn Gly Val Gln
 85 90 95

Asp Cys Met Asp Gly Ser Asp Glu Gly Pro His Cys Arg Glu Leu Gln
 100 105 110

Gly Asn Cys Ser Arg Leu Gly Cys Gln His His Cys Val Pro Thr Leu
 115 120 125

Asp Gly Pro Thr Cys Tyr Cys Asn Ser Ser Phe Gln Leu Gln Ala Asp
 130 135 140

Gly Lys Thr Cys Lys Asp Phe Asp Glu Cys Ser Val Tyr Gly Thr Cys
 145 150 155 160

Ser Gln Leu Cys Thr Asn Thr Asp Gly Ser Phe Ile Cys Gly Cys Val
 165 170 175

Glu Gly Tyr Leu Leu Gln Pro Asp Asn Arg Ser Cys Lys Ala Lys Asn
 180 185 190

Glu Pro Val Asp Arg Pro Pro Val Leu Leu Ile Ala Asn Ser Gln Asn
 195 200 205

Ile Leu Ala Thr Tyr Leu Ser Gly Ala Gln Val Ser Thr Ile Thr Pro
 210 215 220

Thr Ser Thr Arg Gln Thr Thr Ala Met Asp Phe Ser Tyr Ala Asn Glu
 225 230 235 240

Thr Val Cys Trp Val His Val Gly Asp Ser Ala Ala Gln Thr Gln Leu
 245 250 255

Lys Cys Ala Arg Met Pro Gly Leu Lys Gly Phe Val Asp Glu His Thr
 260 265 270

10

20

30

40

Ile Asn Ile Ser Leu Ser Leu His His Val Glu Gln Met Ala Ile Asp
 275 280 285

Trp Leu Thr Gly Asn Phe Tyr Phe Val Asp Asp Ile Asp Asp Arg Ile
 290 295 300

Phe Val Cys Asn Arg Asn Gly Asp Thr Cys Val Thr Leu Leu Asp Leu
 305 310 315 320

Glu Leu Tyr Asn Pro Lys Gly Ile Ala Leu Asp Pro Ala Met Gly Lys
 325 330 335

10

Val Phe Phe Thr Asp Tyr Gly Gln Ile Pro Lys Val Glu Arg Cys Asp
 340 345 350

Met Asp Gly Gln Asn Arg Thr Lys Leu Val Asp Ser Lys Ile Val Phe
 355 360 365

Pro His Gly Ile Thr Leu Asp Leu Val Ser Arg Leu Val Tyr Trp Ala
 370 375 380

Asp Ala Tyr Leu Asp Tyr Ile Glu Val Val Asp Tyr Glu Gly Lys Gly
 385 390 395 400

20

Arg Gln Thr Ile Ile Gln Gly Ile Leu Ile Glu His Leu Tyr Gly Leu
 405 410 415

Thr Val Phe Glu Asn Tyr Leu Tyr Ala Thr Asn Ser Asp Asn Ala Asn
 420 425 430

Ala Gln Gln Lys Thr Ser Val Ile Arg Val Asn Arg Phe Asn Ser Thr
 435 440 445

Glu Tyr Gln Val Val Thr Arg Val Asp Lys Gly Gly Ala Leu His Ile
 450 455 460

30

Tyr His Gln Arg Arg Gln Pro Arg Val Arg Ser His Ala Cys Glu Asn
 465 470 475 480

Asp Gln Tyr Gly Lys Pro Gly Gly Cys Ser Asp Ile Cys Leu Leu Ala
 485 490 495

Asn Ser His Lys Ala Arg Thr Cys Arg Cys Arg Ser Gly Phe Ser Leu
 500 505 510

40

Gly Ser Asp Gly Lys Ser Cys Lys Lys Pro Glu His Glu Leu Phe Leu
 515 520 525

Val Tyr Gly Lys Gly Arg Pro Gly Ile Ile Arg Gly Met Asp Met Gly
 530 535 540

Ala Lys Val Pro Asp Glu His Met Ile Pro Ile Glu Asn Leu Met Asn
 545 550 555 560

Pro Arg Ala Leu Asp Phe His Ala Glu Thr Gly Phe Ile Tyr Phe Ala
 565 570 575

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

Arg Glu Thr Ile Leu Lys Asp Gly Ile His Asn Val Glu Gly Val Ala
 595 600 605

Val Asp Trp Met Gly Asp Asn Leu Tyr Trp Thr Asp Asp Gly Pro Lys
 610 615 620

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

Thr Leu Ile Glu Gly Lys Met Thr His Pro Arg Ala Ile Met Val Asp
 645 650 655

Pro Leu Asn Gly Trp Met Tyr Trp Thr Asp Trp Glu Glu Asp Pro Lys
 660 665 670

Asp Ser Arg Arg Gly Arg Leu Glu Arg Ala Trp Met Asp Gly Ser His
 675 680 685

Arg Asp Ile Phe Val Thr Ser Lys Thr Val Leu Trp Pro Asn Gly Leu
 690 695 700

Ser Leu Asp Ile Pro Ala Gly Arg Leu Tyr Trp Val Asp Ala Phe Tyr
 705 710 715 720

Asp Arg Ile Glu Thr Ile Leu Leu Asn Gly Thr Asp Arg Lys Ile Val
 725 730 735

Tyr Glu Gly Pro Glu Leu Asn His Ala Phe Gly Leu Cys His His Gly
 740 745 750

10

20

30

40

Asn Tyr Leu Phe Trp Thr Glu Tyr Arg Ser Gly Ser Val Tyr Arg Leu
755 760 765

Glu Arg Gly Val Gly Gly Ala Pro Pro Thr Val Thr Leu Leu Arg Ser
770 775 780

Glu Arg Pro Pro Ile Phe Glu Ile Arg Met Tyr Asp Ala Gln Gln Gln
785 790 795 800

Gln Val Gly Thr Asn Lys Cys Arg Val Asn Asn Gly Gly Cys Ser Ser
805 810 815

Leu Cys Leu Ala Thr Pro Gly Ser Arg Gln Cys Ala Cys Ala Glu Asp
820 825 830

Gln Val Leu Asp Ala Asp Gly Val Thr Cys Leu Ala Asn Pro Ser Tyr
835 840 845

Val Pro Pro
850

<210> 3
<211> 896
<212> PRT
<213> H. sapiens

<400> 3

Met Leu Thr Pro Pro Leu Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Ser Ala Leu
1 5 10 15

Ala Ala Ala Ala Ile Asp Ala Pro Lys Thr Cys Ser Pro Lys Gln Phe
20 25 30

Ala Cys Arg Asp Gln Ile Thr Cys Ile Ser Lys Gly Trp Arg Cys Asp
35 40 45

Gly Glu Arg Asp Cys Pro Asp Gly Ser Asp Glu Ala Pro Glu Ile Cys
50 55 60

Pro Gln Ser Lys Ala Gln Arg Cys Gln Pro Asn Glu His Asn Cys Leu
65 70 75 80

Gly Thr Glu Leu Cys Val Pro Met Ser Arg Leu Cys Asn Gly Val Gln
85 90 95

10

20

30

Asp Cys Met Asp Gly Ser Asp Glu Gly Pro His Cys Arg Glu Leu Gln
 100 105 110

Gly Asn Cys Ser Arg Leu Gly Cys Gln His His Cys Val Pro Thr Leu
 115 120 125

Asp Gly Pro Thr Cys Tyr Cys Asn Ser Ser Phe Gln Leu Gln Ala Asp
 130 135 140

Gly Lys Thr Cys Lys Asp Phe Asp Glu Cys Ser Val Tyr Gly Thr Cys
 145 150 155 160

Ser Gln Leu Cys Thr Asn Thr Asp Gly Ser Phe Ile Cys Gly Cys Val
 165 170 175

Glu Gly Tyr Leu Leu Gln Pro Asp Asn Arg Ser Cys Lys Ala Lys Asn
 180 185 190

Glu Pro Val Asp Arg Pro Pro Val Leu Leu Ile Ala Asn Ser Gln Asn
 195 200 205

Ile Leu Ala Thr Tyr Leu Ser Gly Ala Gln Val Ser Thr Ile Thr Pro
 210 215 220

Thr Ser Thr Arg Gln Thr Thr Ala Met Asp Phe Ser Tyr Ala Asn Glu
 225 230 235 240

Thr Val Cys Trp Val His Val Gly Asp Ser Ala Ala Gln Thr Gln Leu
 245 250 255

Lys Cys Ala Arg Met Pro Gly Leu Lys Gly Phe Val Asp Glu His Thr
 260 265 270

Ile Asn Ile Ser Leu Ser Leu His His Val Glu Gln Met Ala Ile Asp
 275 280 285

Trp Leu Thr Gly Asn Phe Tyr Phe Val Asp Asp Ile Asp Asp Arg Ile
 290 295 300

Phe Val Cys Asn Arg Asn Gly Asp Thr Cys Val Thr Leu Leu Asp Leu
 305 310 315 320

Glu Leu Tyr Asn Pro Lys Gly Ile Ala Leu Asp Pro Ala Met Gly Lys
 325 330 335

10

20

30

Val Phe Phe Thr Asp Tyr Gly Gln Ile Pro Lys Val Glu Arg Cys Asp
340 345 350

Met Asp Gly Gln Asn Arg Thr Lys Leu Val Asp Ser Lys Ile Val Phe
355 360 365

Pro His Gly Ile Thr Leu Asp Leu Val Ser Arg Leu Val Tyr Trp Ala
370 375 380

Asp Ala Tyr Leu Asp Tyr Ile Glu Val Val Asp Tyr Glu Gly Lys Gly
385 390 395 400

10

Arg Gln Thr Ile Ile Gln Gly Ile Leu Ile Glu His Leu Tyr Gly Leu
405 410 415

Thr Val Phe Glu Asn Tyr Leu Tyr Ala Thr Asn Ser Asp Asn Ala Asn
420 425 430

Ala Gln Gln Lys Thr Ser Val Ile Arg Val Asn Arg Phe Asn Ser Thr
435 440 445

Glu Tyr Gln Val Val Thr Arg Val Asp Lys Gly Gly Ala Leu His Ile
450 455 460

20

Tyr His Gln Arg Arg Gln Pro Arg Val Arg Ser His Ala Cys Glu Asn
465 470 475 480

Asp Gln Tyr Gly Lys Pro Gly Gly Cys Ser Asp Ile Cys Leu Leu Ala
485 490 495

Asn Ser His Lys Ala Arg Thr Cys Arg Cys Arg Ser Gly Phe Ser Leu
500 505 510

Gly Ser Asp Gly Lys Ser Cys Lys Lys Pro Glu His Glu Leu Phe Leu
515 520 525

30

Val Tyr Gly Lys Gly Arg Pro Gly Ile Ile Arg Gly Met Asp Met Gly
530 535 540

Ala Lys Val Pro Asp Glu His Met Ile Pro Ile Glu Asn Leu Met Asn
545 550 555 560

Pro Arg Ala Leu Asp Phe His Ala Glu Thr Gly Phe Ile Tyr Phe Ala
565 570 575

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

Arg Glu Thr Ile Leu Lys Asp Gly Ile His Asn Val Glu Gly Val Ala
595 600 605

Val Asp Trp Met Gly Asp Asn Leu Tyr Trp Thr Asp Asp Gly Pro Lys
610 615 620

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

10

Thr Leu Ile Glu Gly Lys Met Thr His Pro Arg Ala Ile Met Val Asp
645 650 655

Pro Leu Asn Gly Trp Met Tyr Trp Thr Asp Trp Glu Glu Asp Pro Lys
660 665 670

Asp Ser Arg Arg Gly Arg Leu Glu Arg Ala Trp Met Asp Gly Ser His
675 680 685

Arg Asp Ile Phe Val Thr Ser Lys Thr Val Leu Trp Pro Asn Gly Leu
690 695 700

20

Ser Leu Asp Ile Pro Ala Gly Arg Leu Tyr Trp Val Asp Ala Phe Tyr
705 710 715 720

Asp Arg Ile Glu Thr Ile Leu Leu Asn Gly Thr Asp Arg Lys Ile Val
725 730 735

Tyr Glu Gly Pro Glu Leu Asn His Ala Phe Gly Leu Cys His His Gly
740 745 750

Asn Tyr Leu Phe Trp Thr Glu Tyr Arg Ser Gly Ser Val Tyr Arg Leu
755 760 765

30

Glu Arg Gly Val Gly Gly Ala Pro Pro Thr Val Thr Leu Leu Arg Ser
770 775 780

Glu Arg Pro Pro Ile Phe Glu Ile Arg Met Tyr Asp Ala Gln Gln Gln
785 790 795 800

Gln Val Gly Thr Asn Lys Cys Arg Val Asn Asn Gly Gly Cys Ser Ser
805 810 815

Leu Cys Leu Ala Thr Pro Gly Ser Arg Gln Cys Ala Cys Ala Glu Asp
820 825 830

Gln Val Leu Asp Ala Asp Gly Val Thr Cys Leu Ala Asn Pro Ser Tyr
835 840 845

Val Pro Pro Gly Gly Arg Leu Val Pro Arg Gly Ser Tyr Pro Tyr Asp
850 855 860

Val Pro Asp Tyr Ala Ile Glu Gly His Val Gly Leu Asn Asp Ile Phe
865 870 875 880

Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Gly His His His His His His
885 890 895

<210> 4
<211> 844
<212> PRT
<213> M.

<400> 4

Met Leu Thr Pro Pro Leu Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Ser Ala Leu
1 5 10 15

Val Ser Gly Ala Thr Met Asp Ala Pro Lys Thr Cys Ser Pro Lys Gln
20 25 30

Phe Ala Cys Arg Asp Gln Ile Thr Cys Ile Ser Lys Gly Trp Arg Cys
35 40 45

Asp Gly Glu Arg Asp Cys Pro Asp Gly Ser Asp Glu Ala Pro Glu Ile
50 55 60

Cys Pro Gln Ser Lys Ala Gln Arg Cys Pro Pro Asn Glu His Ser Cys
65 70 75 80

Leu Gly Thr Glu Leu Cys Val Pro Met Ser Arg Leu Cys Asn Gly Ile
85 90 95

Gln Asp Cys Met Asp Gly Ser Asp Glu Gly Ala His Cys Arg Glu Leu
100 105 110

Arg Ala Asn Cys Ser Arg Met Gly Cys Gln His His Cys Val Pro Thr
115 120 125

Pro Ser Gly Pro Thr Cys Tyr Cys Asn Ser Ser Phe Gln Leu Glu Ala
130 135 140

10

20

30

40

Asp Gly Lys Thr Cys Lys Asp Phe Asp Glu Cys Ser Val Tyr Gly Thr
 145 150 155 160

Cys Ser Gln Leu Cys Thr Asn Thr Asp Gly Ser Phe Thr Cys Gly Cys
 165 170 175

Val Glu Gly Tyr Leu Leu Gln Pro Asp Asn Arg Ser Cys Lys Ala Lys
 180 185 190

Asn Glu Pro Val Asp Arg Pro Pro Val Leu Leu Ile Ala Asn Ser Gln
 195 200 205 10

Asn Ile Leu Ala Thr Tyr Leu Ser Gly Ala Gln Val Ser Thr Ile Thr
 210 215 220

Pro Thr Ser Thr Arg Gln Thr Thr Ala Met Asp Phe Ser Tyr Ala Asn
 225 230 235 240

Glu Thr Val Cys Trp Val His Val Gly Asp Ser Ala Ala Gln Thr Gln
 245 250 255

Leu Lys Cys Ala Arg Met Pro Gly Leu Lys Gly Phe Val Asp Glu His
 260 265 270 20

Thr Ile Asn Ile Ser Leu Ser Leu His His Val Glu Gln Met Ala Ile
 275 280 285

Asp Trp Leu Thr Gly Asn Phe Tyr Phe Val Asp Asp Ile Asp Asp Arg
 290 295 300

Ile Phe Val Cys Asn Arg Asn Gly Asp Thr Cys Val Thr Leu Leu Asp
 305 310 315 320

Leu Glu Leu Tyr Asn Pro Lys Gly Ile Ala Leu Asp Pro Ala Met Gly
 325 330 335 30

Lys Val Phe Phe Thr Asp Tyr Gly Gln Ile Pro Lys Val Glu Arg Cys
 340 345 350

Asp Met Asp Gly Gln Asn Arg Thr Lys Leu Val Asp Ser Lys Ile Val
 355 360 365

Phe Pro His Gly Ile Thr Leu Asp Leu Val Ser Arg Leu Val Tyr Trp
 370 375 380 40

Ala Asp Ala Tyr Leu Asp Tyr Ile Glu Val Val Asp Tyr Glu Gly Lys
385 390 395 400

Gly Arg Gln Thr Ile Ile Gln Gly Ile Leu Ile Glu His Leu Tyr Gly
405 410 415

Leu Thr Val Phe Glu Asn Tyr Leu Tyr Ala Thr Asn Ser Asp Asn Ala
420 425 430

Asn Thr Gln Gln Lys Thr Ser Val Ile Arg Val Asn Arg Phe Asn Ser
435 440 445

Thr Glu Tyr Gln Val Val Thr Arg Val Asp Lys Gly Gly Ala Leu His
450 455 460

Ile Tyr His Gln Arg Arg Gln Pro Arg Val Arg Ser His Ala Cys Glu
465 470 475 480

Asn Asp Gln Tyr Gly Lys Pro Gly Gly Cys Ser Asp Ile Cys Leu Leu
485 490 495

Ala Asn Ser His Lys Ala Arg Thr Cys Arg Cys Arg Ser Gly Phe Ser
500 505 510

Leu Gly Ser Asp Gly Lys Ser Cys Lys Lys Pro Glu His Glu Leu Phe
515 520 525

Leu Val Tyr Gly Lys Gly Arg Pro Gly Ile Ile Arg Gly Met Asp Met
530 535 540

Gly Ala Lys Val Pro Asp Glu His Met Ile Pro Ile Glu Asn Leu Met
545 550 555 560

Asn Pro Arg Ala Leu Asp Phe His Ala Glu Thr Gly Phe Ile Tyr Phe
565 570 575

Ala Asp Thr Thr Ser Tyr Leu Ile Gly Arg Gln Lys Ile Asp Gly Thr
580 585 590

Glu Arg Glu Thr Ile Leu Lys Asp Gly Ile His Asn Val Glu Gly Val
595 600 605

Ala Val Asp Trp Met Gly Asp Asn Leu Tyr Trp Thr Asp Asp Gly Pro
610 615 620

10

20

30

40

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

Lys Thr Leu Ile Glu Gly Lys Met Thr His Pro Arg Ala Ile Val Val
645 650 655

Asp Pro Leu Asn Gly Trp Met Tyr Trp Thr Asp Trp Glu Glu Asp Pro
660 665 670

Lys Asp Ser Arg Arg Gly Arg Leu Glu Arg Ala Trp Met Asp Gly Ser
675 680 685

His Arg Asp Ile Phe Val Thr Ser Lys Thr Val Leu Trp Pro Asn Gly
690 695 700

Leu Ser Leu Asp Ile Pro Ala Gly Arg Leu Tyr Trp Val Asp Ala Phe
705 710 715 720

Tyr Asp Arg Ile Glu Thr Ile Leu Leu Asn Gly Thr Asp Arg Lys Ile
725 730 735

Val Tyr Glu Gly Pro Glu Leu Asn His Ala Phe Gly Leu Cys His His
740 745 750

Gly Asn Tyr Leu Phe Trp Thr Glu Tyr Arg Ser Gly Ser Val Tyr Arg
755 760 765

Leu Glu Arg Gly Val Ala Gly Ala Pro Pro Thr Val Thr Leu Leu Arg
770 775 780

Ser Glu Arg Pro Pro Ile Phe Glu Ile Arg Met Tyr Asp Ala His Glu
785 790 795 800

Gln Gln Val Gly Thr Asn Lys Cys Arg Val Asn Asn Gly Gly Cys Ser
805 810 815

Ser Leu Cys Leu Ala Thr Pro Gly Ser Arg Gln Cys Ala Cys Ala Glu
820 825 830

Asp Gln Val Leu Asp Thr Asp Gly Val Thr Cys Leu
835 840

<210> 5
<211> 4544
<212> PRT
<213> H. sapiens

10

20

30

40

<400> 5

Met Leu Thr Pro Pro Leu Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Ser Ala Leu
 1 5 10 15
 Val Ala Ala Ala Ile Asp Ala Pro Lys Thr Cys Ser Pro Lys Gln Phe
 20 25 30
 Ala Cys Arg Asp Gln Ile Thr Cys Ile Ser Lys Gly Trp Arg Cys Asp
 35 40 45
 Gly Glu Arg Asp Cys Pro Asp Gly Ser Asp Glu Ala Pro Glu Ile Cys
 50 55 60 10
 Pro Gln Ser Lys Ala Gln Arg Cys Gln Pro Asn Glu His Asn Cys Leu
 65 70 75 80
 Gly Thr Glu Leu Cys Val Pro Met Ser Arg Leu Cys Asn Gly Val Gln
 85 90 95
 Asp Cys Met Asp Gly Ser Asp Glu Gly Pro His Cys Arg Glu Leu Gln
 100 105 110
 Gly Asn Cys Ser Arg Leu Gly Cys Gln His His Cys Val Pro Thr Leu
 115 120 125 20
 Asp Gly Pro Thr Cys Tyr Cys Asn Ser Ser Phe Gln Leu Gln Ala Asp
 130 135 140
 Gly Lys Thr Cys Lys Asp Phe Asp Glu Cys Ser Val Tyr Gly Thr Cys
 145 150 155 160
 Ser Gln Leu Cys Thr Asn Thr Asp Gly Ser Phe Ile Cys Gly Cys Val
 165 170 175
 Glu Gly Tyr Leu Leu Gln Pro Asp Asn Arg Ser Cys Lys Ala Lys Asn
 180 185 190 30
 Glu Pro Val Asp Arg Pro Pro Val Leu Leu Ile Ala Asn Ser Gln Asn
 195 200 205
 Ile Leu Ala Thr Tyr Leu Ser Gly Ala Gln Val Ser Thr Ile Thr Pro
 210 215 220
 Thr Ser Thr Arg Gln Thr Thr Ala Met Asp Phe Ser Tyr Ala Asn Glu
 225 230 235 240

10

20

30

40

Thr Val Cys Trp Val His Val Gly Asp Ser Ala Ala Gln Thr Gln Leu
 245 250 255

Lys Cys Ala Arg Met Pro Gly Leu Lys Gly Phe Val Asp Glu His Thr
 260 265 270

Ile Asn Ile Ser Leu Ser Leu His His Val Glu Gln Met Ala Ile Asp
 275 280 285

Trp Leu Thr Gly Asn Phe Tyr Phe Val Asp Asp Ile Asp Asp Arg Ile
 290 295 300

Phe Val Cys Asn Arg Asn Gly Asp Thr Cys Val Thr Leu Leu Asp Leu
 305 310 315 320

Glu Leu Tyr Asn Pro Lys Gly Ile Ala Leu Asp Pro Ala Met Gly Lys
 325 330 335

Val Phe Phe Thr Asp Tyr Gly Gln Ile Pro Lys Val Glu Arg Cys Asp
 340 345 350

Met Asp Gly Gln Asn Arg Thr Lys Leu Val Asp Ser Lys Ile Val Phe
 355 360 365

Pro His Gly Ile Thr Leu Asp Leu Val Ser Arg Leu Val Tyr Trp Ala
 370 375 380

Asp Ala Tyr Leu Asp Tyr Ile Glu Val Val Asp Tyr Glu Gly Lys Gly
 385 390 395 400

Arg Gln Thr Ile Ile Gln Gly Ile Leu Ile Glu His Leu Tyr Gly Leu
 405 410 415

Thr Val Phe Glu Asn Tyr Leu Tyr Ala Thr Asn Ser Asp Asn Ala Asn
 420 425 430

Ala Gln Gln Lys Thr Ser Val Ile Arg Val Asn Arg Phe Asn Ser Thr
 435 440 445

Glu Tyr Gln Val Val Thr Arg Val Asp Lys Gly Gly Ala Leu His Ile
 450 455 460

Tyr His Gln Arg Arg Gln Pro Arg Val Arg Ser His Ala Cys Glu Asn
 465 470 475 480

10

20

30

40

Asp Gln Tyr Gly Lys Pro Gly Gly Cys Ser Asp Ile Cys Leu Leu Ala
 485 490 495

Asn Ser His Lys Ala Arg Thr Cys Arg Cys Arg Ser Gly Phe Ser Leu
 500 505 510

Gly Ser Asp Gly Lys Ser Cys Lys Lys Pro Glu His Glu Leu Phe Leu
 515 520 525

Val Tyr Gly Lys Gly Arg Pro Gly Ile Ile Arg Gly Met Asp Met Gly
 530 535 540

Ala Lys Val Pro Asp Glu His Met Ile Pro Ile Glu Asn Leu Met Asn
 545 550 555 560

Pro Arg Ala Leu Asp Phe His Ala Glu Thr Gly Phe Ile Tyr Phe Ala
 565 570 575

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

Arg Glu Thr Ile Leu Lys Asp Gly Ile His Asn Val Glu Gly Val Ala
 595 600 605

Val Asp Trp Met Gly Asp Asn Leu Tyr Trp Thr Asp Asp Gly Pro Lys
 610 615 620

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

Thr Leu Ile Glu Gly Lys Met Thr His Pro Arg Ala Ile Val Val Asp
 645 650 655

Pro Leu Asn Gly Trp Met Tyr Trp Thr Asp Trp Glu Glu Asp Pro Lys
 660 665 670

Asp Ser Arg Arg Gly Arg Leu Glu Arg Ala Trp Met Asp Gly Ser His
 675 680 685

Arg Asp Ile Phe Val Thr Ser Lys Thr Val Leu Trp Pro Asn Gly Leu
 690 695 700

Ser Leu Asp Ile Pro Ala Gly Arg Leu Tyr Trp Val Asp Ala Phe Tyr
 705 710 715 720

10

20

30

40

Asp Arg Ile Glu Thr Ile Leu Leu Asn Gly Thr Asp Arg Lys Ile Val
 725 730 735

Tyr Glu Gly Pro Glu Leu Asn His Ala Phe Gly Leu Cys His His Gly
 740 745 750

Asn Tyr Leu Phe Trp Thr Glu Tyr Arg Ser Gly Ser Val Tyr Arg Leu
 755 760 765

Glu Arg Gly Val Gly Gly Ala Pro Pro Thr Val Thr Leu Leu Arg Ser
 770 775 780

Glu Arg Pro Pro Ile Phe Glu Ile Arg Met Tyr Asp Ala Gln Gln Gln
 785 790 795 800

Gln Val Gly Thr Asn Lys Cys Arg Val Asn Asn Gly Gly Cys Ser Ser
 805 810 815

Leu Cys Leu Ala Thr Pro Gly Ser Arg Gln Cys Ala Cys Ala Glu Asp
 820 825 830

Gln Val Leu Asp Ala Asp Gly Val Thr Cys Leu Ala Asn Pro Ser Tyr
 835 840 845

Val Pro Pro Pro Gln Cys Gln Pro Gly Glu Phe Ala Cys Ala Asn Ser
 850 855 860

Arg Cys Ile Gln Glu Arg Trp Lys Cys Asp Gly Asp Asn Asp Cys Leu
 865 870 875 880

Asp Asn Ser Asp Glu Ala Pro Ala Leu Cys His Gln His Thr Cys Pro
 885 890 895

Ser Asp Arg Phe Lys Cys Glu Asn Asn Arg Cys Ile Pro Asn Arg Trp
 900 905 910

Leu Cys Asp Gly Asp Asn Asp Cys Gly Asn Ser Glu Asp Glu Ser Asn
 915 920 925

Ala Thr Cys Ser Ala Arg Thr Cys Pro Pro Asn Gln Phe Ser Cys Ala
 930 935 940

Ser Gly Arg Cys Ile Pro Ile Ser Trp Thr Cys Asp Leu Asp Asp Asp
 945 950 955 960

10

20

30

40

Cys Gly Asp Arg Ser Asp Glu Ser Ala Ser Cys Ala Tyr Pro Thr Cys
 965 970 975

Phe Pro Leu Thr Gln Phe Thr Cys Asn Asn Gly Arg Cys Ile Asn Ile
 980 985 990

Asn Trp Arg Cys Asp Asn Asp Asn Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu
 995 1000 1005

Ala Gly Cys Ser His Ser Cys Ser Ser Thr Gln Phe Lys Cys Asn
 1010 1015 1020

Ser Gly Arg Cys Ile Pro Glu His Trp Thr Cys Asp Gly Asp Asn
 1025 1030 1035

Asp Cys Gly Asp Tyr Ser Asp Glu Thr His Ala Asn Cys Thr Asn
 1040 1045 1050

Gln Ala Thr Arg Pro Pro Gly Gly Cys His Thr Asp Glu Phe Gln
 1055 1060 1065

Cys Arg Leu Asp Gly Leu Cys Ile Pro Leu Arg Trp Arg Cys Asp
 1070 1075 1080

Gly Asp Thr Asp Cys Met Asp Ser Ser Asp Glu Lys Ser Cys Glu
 1085 1090 1095

Gly Val Thr His Val Cys Asp Pro Ser Val Lys Phe Gly Cys Lys
 1100 1105 1110

Asp Ser Ala Arg Cys Ile Ser Lys Ala Trp Val Cys Asp Gly Asp
 1115 1120 1125

Asn Asp Cys Glu Asp Asn Ser Asp Glu Glu Asn Cys Glu Ser Leu
 1130 1135 1140

Ala Cys Arg Pro Pro Ser His Pro Cys Ala Asn Asn Thr Ser Val
 1145 1150 1155

Cys Leu Pro Pro Asp Lys Leu Cys Asp Gly Asn Asp Asp Cys Gly
 1160 1165 1170

Asp Gly Ser Asp Glu Gly Glu Leu Cys Asp Gln Cys Ser Leu Asn
 1175 1180 1185

10

20

30

40

Asn Gly Gly Cys Ser His Asn Cys Ser Val Ala Pro Gly Glu Gly
 1190 1195 1200

 Ile Val Cys Ser Cys Pro Leu Gly Met Glu Leu Gly Pro Asp Asn
 1205 1210 1215

 His Thr Cys Gln Ile Gln Ser Tyr Cys Ala Lys His Leu Lys Cys
 1220 1225 1230

 Ser Gln Lys Cys Asp Gln Asn Lys Phe Ser Val Lys Cys Ser Cys
 1235 1240 1245

 Tyr Glu Gly Trp Val Leu Glu Pro Asp Gly Glu Ser Cys Arg Ser
 1250 1255 1260

 Leu Asp Pro Phe Lys Pro Phe Ile Ile Phe Ser Asn Arg His Glu
 1265 1270 1275

 Ile Arg Arg Ile Asp Leu His Lys Gly Asp Tyr Ser Val Leu Val
 1280 1285 1290

 Pro Gly Leu Arg Asn Thr Ile Ala Leu Asp Phe His Leu Ser Gln
 1295 1300 1305

 Ser Ala Leu Tyr Trp Thr Asp Val Val Glu Asp Lys Ile Tyr Arg
 1310 1315 1320

 Gly Lys Leu Leu Asp Asn Gly Ala Leu Thr Ser Phe Glu Val Val
 1325 1330 1335

 Ile Gln Tyr Gly Leu Ala Thr Pro Glu Gly Leu Ala Val Asp Trp
 1340 1345 1350

 Ile Ala Gly Asn Ile Tyr Trp Val Glu Ser Asn Leu Asp Gln Ile
 1355 1360 1365

 Glu Val Ala Lys Leu Asp Gly Thr Leu Arg Thr Thr Leu Leu Ala
 1370 1375 1380

 Gly Asp Ile Glu His Pro Arg Ala Ile Ala Leu Asp Pro Arg Asp
 1385 1390 1395

 Gly Ile Leu Phe Trp Thr Asp Trp Asp Ala Ser Leu Pro Arg Ile
 1400 1405 1410

10

20

30

40

Glu Ala Ala Ser Met Ser Gly Ala Gly Arg Arg Thr Val His Arg
 1415 1420 1425
 Glu Thr Gly Ser Gly Gly Trp Pro Asn Gly Leu Thr Val Asp Tyr
 1430 1435 1440
 Leu Glu Lys Arg Ile Leu Trp Ile Asp Ala Arg Ser Asp Ala Ile
 1445 1450 1455
 Tyr Ser Ala Arg Tyr Asp Gly Ser Gly His Met Glu Val Leu Arg
 1460 1465 1470
 Gly His Glu Phe Leu Ser His Pro Phe Ala Val Thr Leu Tyr Gly
 1475 1480 1485
 Gly Glu Val Tyr Trp Thr Asp Trp Arg Thr Asn Thr Leu Ala Lys
 1490 1495 1500
 Ala Asn Lys Trp Thr Gly His Asn Val Thr Val Val Gln Arg Thr
 1505 1510 1515
 Asn Thr Gln Pro Phe Asp Leu Gln Val Tyr His Pro Ser Arg Gln
 1520 1525 1530
 Pro Met Ala Pro Asn Pro Cys Glu Ala Asn Gly Gly Gln Gly Pro
 1535 1540 1545
 Cys Ser His Leu Cys Leu Ile Asn Tyr Asn Arg Thr Val Ser Cys
 1550 1555 1560
 Ala Cys Pro His Leu Met Lys Leu His Lys Asp Asn Thr Thr Cys
 1565 1570 1575
 Tyr Glu Phe Lys Lys Phe Leu Leu Tyr Ala Arg Gln Met Glu Ile
 1580 1585 1590
 Arg Gly Val Asp Leu Asp Ala Pro Tyr Tyr Asn Tyr Ile Ile Ser
 1595 1600 1605
 Phe Thr Val Pro Asp Ile Asp Asn Val Thr Val Leu Asp Tyr Asp
 1610 1615 1620
 Ala Arg Glu Gln Arg Val Tyr Trp Ser Asp Val Arg Thr Gln Ala
 1625 1630 1635

10

20

30

40

Ile Lys Arg Ala Phe Ile Asn Gly Thr Gly Val Glu Thr Val Val
1640 1645 1650

Ser Ala Asp Leu Pro Asn Ala His Gly Leu Ala Val Asp Trp Val
1655 1660 1665

Ser Arg Asn Leu Phe Trp Thr Ser Tyr Asp Thr Asn Lys Lys Gln
1670 1675 1680

Ile Asn Val Ala Arg Leu Asp Gly Ser Phe Lys Asn Ala Val Val
1685 1690 1695

Gln Gly Leu Glu Gln Pro His Gly Leu Val Val His Pro Leu Arg
1700 1705 1710

Gly Lys Leu Tyr Trp Thr Asp Gly Asp Asn Ile Ser Met Ala Asn
1715 1720 1725

Met Asp Gly Ser Asn Arg Thr Leu Leu Phe Ser Gly Gln Lys Gly
1730 1735 1740

Pro Val Gly Leu Ala Ile Asp Phe Pro Glu Ser Lys Leu Tyr Trp
1745 1750 1755

Ile Ser Ser Gly Asn His Thr Ile Asn Arg Cys Asn Leu Asp Gly
1760 1765 1770

Ser Gly Leu Glu Val Ile Asp Ala Met Arg Ser Gln Leu Gly Lys
1775 1780 1785

Ala Thr Ala Leu Ala Ile Met Gly Asp Lys Leu Trp Trp Ala Asp
1790 1795 1800

Gln Val Ser Glu Lys Met Gly Thr Cys Ser Lys Ala Asp Gly Ser
1805 1810 1815

Gly Ser Val Val Leu Arg Asn Ser Thr Thr Leu Val Met His Met
1820 1825 1830

Lys Val Tyr Asp Glu Ser Ile Gln Leu Asp His Lys Gly Thr Asn
1835 1840 1845

Pro Cys Ser Val Asn Asn Gly Asp Cys Ser Gln Leu Cys Leu Pro
1850 1855 1860

10

20

30

40

Thr Ser Glu Thr Thr Arg Ser Cys Met Cys Thr Ala Gly Tyr Ser
 1865 1870 1875

 Leu Arg Ser Gly Gln Gln Ala Cys Glu Gly Val Gly Ser Phe Leu
 1880 1885 1890

 Leu Tyr Ser Val His Glu Gly Ile Arg Gly Ile Pro Leu Asp Pro
 1895 1900 1905

 Asn Asp Lys Ser Asp Ala Leu Val Pro Val Ser Gly Thr Ser Leu
 1910 1915 1920

 Ala Val Gly Ile Asp Phe His Ala Glu Asn Asp Thr Ile Tyr Trp
 1925 1930 1935

 Val Asp Met Gly Leu Ser Thr Ile Ser Arg Ala Lys Arg Asp Gln
 1940 1945 1950

 Thr Trp Arg Glu Asp Val Val Thr Asn Gly Ile Gly Arg Val Glu
 1955 1960 1965

 Gly Ile Ala Val Asp Trp Ile Ala Gly Asn Ile Tyr Trp Thr Asp
 1970 1975 1980

 Gln Gly Phe Asp Val Ile Glu Val Ala Arg Leu Asn Gly Ser Phe
 1985 1990 1995

 Arg Tyr Val Val Ile Ser Gln Gly Leu Asp Lys Pro Arg Ala Ile
 2000 2005 2010

 Thr Val His Pro Glu Lys Gly Tyr Leu Phe Trp Thr Glu Trp Gly
 2015 2020 2025

 Gln Tyr Pro Arg Ile Glu Arg Ser Arg Leu Asp Gly Thr Glu Arg
 2030 2035 2040

 Val Val Leu Val Asn Val Ser Ile Ser Trp Pro Asn Gly Ile Ser
 2045 2050 2055

 Val Asp Tyr Gln Asp Gly Lys Leu Tyr Trp Cys Asp Ala Arg Thr
 2060 2065 2070

 Asp Lys Ile Glu Arg Ile Asp Leu Glu Thr Gly Glu Asn Arg Glu
 2075 2080 2085

10

20

30

40

Val Val Leu Ser Ser Asn Asn Met Asp Met Phe Ser Val Ser Val
 2090 2095 2100
 Phe Glu Asp Phe Ile Tyr Trp Ser Asp Arg Thr His Ala Asn Gly
 2105 2110 2115
 Ser Ile Lys Arg Gly Ser Lys Asp Asn Ala Thr Asp Ser Val Pro
 2120 2125 2130
 Leu Arg Thr Gly Ile Gly Val Gln Leu Lys Asp Ile Lys Val Phe
 2135 2140 2145
 Asn Arg Asp Arg Gln Lys Gly Thr Asn Val Cys Ala Val Ala Asn
 2150 2155 2160
 Gly Gly Cys Gln Gln Leu Cys Leu Tyr Arg Gly Arg Gly Gln Arg
 2165 2170 2175
 Ala Cys Ala Cys Ala His Gly Met Leu Ala Glu Asp Gly Ala Ser
 2180 2185 2190
 Cys Arg Glu Tyr Ala Gly Tyr Leu Leu Tyr Ser Glu Arg Thr Ile
 2195 2200 2205
 Leu Lys Ser Ile His Leu Ser Asp Glu Arg Asn Leu Asn Ala Pro
 2210 2215 2220
 Val Gln Pro Phe Glu Asp Pro Glu His Met Lys Asn Val Ile Ala
 2225 2230 2235
 Leu Ala Phe Asp Tyr Arg Ala Gly Thr Ser Pro Gly Thr Pro Asn
 2240 2245 2250
 Arg Ile Phe Phe Ser Asp Ile His Phe Gly Asn Ile Gln Gln Ile
 2255 2260 2265
 Asn Asp Asp Gly Ser Arg Arg Ile Thr Ile Val Glu Asn Val Gly
 2270 2275 2280
 Ser Val Glu Gly Leu Ala Tyr His Arg Gly Trp Asp Thr Leu Tyr
 2285 2290 2295
 Trp Thr Ser Tyr Thr Thr Ser Thr Ile Thr Arg His Thr Val Asp
 2300 2305 2310

10

20

30

Gln Thr Arg Pro Gly Ala Phe Glu Arg Glu Thr Val Ile Thr Met
 2315 2320 2325

Ser Gly Asp Asp His Pro Arg Ala Phe Val Leu Asp Glu Cys Gln
 2330 2335 2340

Asn Leu Met Phe Trp Thr Asn Trp Asn Glu Gln His Pro Ser Ile
 2345 2350 2355

Met Arg Ala Ala Leu Ser Gly Ala Asn Val Leu Thr Leu Ile Glu
 2360 2365 2370

Lys Asp Ile Arg Thr Pro Asn Gly Leu Ala Ile Asp His Arg Ala
 2375 2380 2385

Glu Lys Leu Tyr Phe Ser Asp Ala Thr Leu Asp Lys Ile Glu Arg
 2390 2395 2400

Cys Glu Tyr Asp Gly Ser His Arg Tyr Val Ile Leu Lys Ser Glu
 2405 2410 2415

Pro Val His Pro Phe Gly Leu Ala Val Tyr Gly Glu His Ile Phe
 2420 2425 2430

Trp Thr Asp Trp Val Arg Arg Ala Val Gln Arg Ala Asn Lys His
 2435 2440 2445

Val Gly Ser Asn Met Lys Leu Leu Arg Val Asp Ile Pro Gln Gln
 2450 2455 2460

Pro Met Gly Ile Ile Ala Val Ala Asn Asp Thr Asn Ser Cys Glu
 2465 2470 2475

Leu Ser Pro Cys Arg Ile Asn Asn Gly Gly Cys Gln Asp Leu Cys
 2480 2485 2490

Leu Leu Thr His Gln Gly His Val Asn Cys Ser Cys Arg Gly Gly
 2495 2500 2505

Arg Ile Leu Gln Asp Asp Leu Thr Cys Arg Ala Val Asn Ser Ser
 2510 2515 2520

Cys Arg Ala Gln Asp Glu Phe Glu Cys Ala Asn Gly Glu Cys Ile
 2525 2530 2535

10

20

30

Asn Phe Ser Leu Thr Cys Asp Gly Val Pro His Cys Lys Asp Lys
 2540 2545 2550
 Ser Asp Glu Lys Pro Ser Tyr Cys Asn Ser Arg Arg Cys Lys Lys
 2555 2560 2565
 Thr Phe Arg Gln Cys Ser Asn Gly Arg Cys Val Ser Asn Met Leu
 2570 2575 2580
 Trp Cys Asn Gly Ala Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ile
 2585 2590 2595
 Pro Cys Asn Lys Thr Ala Cys Gly Val Gly Glu Phe Arg Cys Arg
 2600 2605 2610
 Asp Gly Thr Cys Ile Gly Asn Ser Ser Arg Cys Asn Gln Phe Val
 2615 2620 2625
 Asp Cys Glu Asp Ala Ser Asp Glu Met Asn Cys Ser Ala Thr Asp
 2630 2635 2640
 Cys Ser Ser Tyr Phe Arg Leu Gly Val Lys Gly Val Leu Phe Gln
 2645 2650 2655
 Pro Cys Glu Arg Thr Ser Leu Cys Tyr Ala Pro Ser Trp Val Cys
 2660 2665 2670
 Asp Gly Ala Asn Asp Cys Gly Asp Tyr Ser Asp Glu Arg Asp Cys
 2675 2680 2685
 Pro Gly Val Lys Arg Pro Arg Cys Pro Leu Asn Tyr Phe Ala Cys
 2690 2695 2700
 Pro Ser Gly Arg Cys Ile Pro Met Ser Trp Thr Cys Asp Lys Glu
 2705 2710 2715
 Asp Asp Cys Glu His Gly Glu Asp Glu Thr His Cys Asn Lys Phe
 2720 2725 2730
 Cys Ser Glu Ala Gln Phe Glu Cys Gln Asn His Arg Cys Ile Ser
 2735 2740 2745
 Lys Gln Trp Leu Cys Asp Gly Ser Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser
 2750 2755 2760

10

20

30

Asp Glu Ala Ala His Cys Glu Gly Lys Thr Cys Gly Pro Ser Ser
 2765 2770 2775
 Phe Ser Cys Pro Gly Thr His Val Cys Val Pro Glu Arg Trp Leu
 2780 2785 2790
 Cys Asp Gly Asp Lys Asp Cys Ala Asp Gly Ala Asp Glu Ser Ile
 2795 2800 2805
 Ala Ala Gly Cys Leu Tyr Asn Ser Thr Cys Asp Asp Arg Glu Phe
 2810 2815 2820
 Met Cys Gln Asn Arg Gln Cys Ile Pro Lys His Phe Val Cys Asp
 2825 2830 2835
 His Asp Arg Asp Cys Ala Asp Gly Ser Asp Glu Ser Pro Glu Cys
 2840 2845 2850
 Glu Tyr Pro Thr Cys Gly Pro Ser Glu Phe Arg Cys Ala Asn Gly
 2855 2860 2865
 Arg Cys Leu Ser Ser Arg Gln Trp Glu Cys Asp Gly Glu Asn Asp
 2870 2875 2880
 Cys His Asp Gln Ser Asp Glu Ala Pro Lys Asn Pro His Cys Thr
 2885 2890 2895
 Ser Pro Glu His Lys Cys Asn Ala Ser Ser Gln Phe Leu Cys Ser
 2900 2905 2910
 Ser Gly Arg Cys Val Ala Glu Ala Leu Leu Cys Asn Gly Gln Asp
 2915 2920 2925
 Asp Cys Gly Asp Ser Ser Asp Glu Arg Gly Cys His Ile Asn Glu
 2930 2935 2940
 Cys Leu Ser Arg Lys Leu Ser Gly Cys Ser Gln Asp Cys Glu Asp
 2945 2950 2955
 Leu Lys Ile Gly Phe Lys Cys Arg Cys Arg Pro Gly Phe Arg Leu
 2960 2965 2970
 Lys Asp Asp Gly Arg Thr Cys Ala Asp Val Asp Glu Cys Ser Thr
 2975 2980 2985

10

20

30

Thr Phe Pro Cys Ser Gln Arg Cys Ile Asn Thr His Gly Ser Tyr
 2990 2995 3000

Lys Cys Leu Cys Val Glu Gly Tyr Ala Pro Arg Gly Gly Asp Pro
 3005 3010 3015

His Ser Cys Lys Ala Val Thr Asp Glu Glu Pro Phe Leu Ile Phe
 3020 3025 3030

Ala Asn Arg Tyr Tyr Leu Arg Lys Leu Asn Leu Asp Gly Ser Asn
 3035 3040 3045

Tyr Thr Leu Leu Lys Gln Gly Leu Asn Asn Ala Val Ala Leu Asp
 3050 3055 3060

Phe Asp Tyr Arg Glu Gln Met Ile Tyr Trp Thr Asp Val Thr Thr
 3065 3070 3075

Gln Gly Ser Met Ile Arg Arg Met His Leu Asn Gly Ser Asn Val
 3080 3085 3090

Gln Val Leu His Arg Thr Gly Leu Ser Asn Pro Asp Gly Leu Ala
 3095 3100 3105

Val Asp Trp Val Gly Gly Asn Leu Tyr Trp Cys Asp Lys Gly Arg
 3110 3115 3120

Asp Thr Ile Glu Val Ser Lys Leu Asn Gly Ala Tyr Arg Thr Val
 3125 3130 3135

Leu Val Ser Ser Gly Leu Arg Glu Pro Arg Ala Leu Val Val Asp
 3140 3145 3150

Val Gln Asn Gly Tyr Leu Tyr Trp Thr Asp Trp Gly Asp His Ser
 3155 3160 3165

Leu Ile Gly Arg Ile Gly Met Asp Gly Ser Ser Arg Ser Val Ile
 3170 3175 3180

Val Asp Thr Lys Ile Thr Trp Pro Asn Gly Leu Thr Leu Asp Tyr
 3185 3190 3195

Val Thr Glu Arg Ile Tyr Trp Ala Asp Ala Arg Glu Asp Tyr Ile
 3200 3205 3210

10

20

30

Glu Phe Ala Ser Leu Asp Gly Ser Asn Arg His Val Val Leu Ser
 3215 3220 3225

 Gln Asp Ile Pro His Ile Phe Ala Leu Thr Leu Phe Glu Asp Tyr
 3230 3235 3240

 Val Tyr Trp Thr Asp Trp Glu Thr Lys Ser Ile Asn Arg Ala His
 3245 3250 3255

 Lys Thr Thr Gly Thr Asn Lys Thr Leu Leu Ile Ser Thr Leu His
 3260 3265 3270

 Arg Pro Met Asp Leu His Val Phe His Ala Leu Arg Gln Pro Asp
 3275 3280 3285

 Val Pro Asn His Pro Cys Lys Val Asn Asn Gly Gly Cys Ser Asn
 3290 3295 3300

 Leu Cys Leu Leu Ser Pro Gly Gly Gly His Lys Cys Ala Cys Pro
 3305 3310 3315

 Thr Asn Phe Tyr Leu Gly Ser Asp Gly Arg Thr Cys Val Ser Asn
 3320 3325 3330

 Cys Thr Ala Ser Gln Phe Val Cys Lys Asn Asp Lys Cys Ile Pro
 3335 3340 3345

 Phe Trp Trp Lys Cys Asp Thr Glu Asp Asp Cys Gly Asp His Ser
 3350 3355 3360

 Asp Glu Pro Pro Asp Cys Pro Glu Phe Lys Cys Arg Pro Gly Gln
 3365 3370 3375

 Phe Gln Cys Ser Thr Gly Ile Cys Thr Asn Pro Ala Phe Ile Cys
 3380 3385 3390

 Asp Gly Asp Asn Asp Cys Gln Asp Asn Ser Asp Glu Ala Asn Cys
 3395 3400 3405

 Asp Ile His Val Cys Leu Pro Ser Gln Phe Lys Cys Thr Asn Thr
 3410 3415 3420

 Asn Arg Cys Ile Pro Gly Ile Phe Arg Cys Asn Gly Gln Asp Asn
 3425 3430 3435

10

20

30

Cys Gly Asp Gly Glu Asp Glu Arg Asp Cys Pro Glu Val Thr Cys
 3440 3445 3450
 Ala Pro Asn Gln Phe Gln Cys Ser Ile Thr Lys Arg Cys Ile Pro
 3455 3460 3465
 Arg Val Trp Val Cys Asp Arg Asp Asn Asp Cys Val Asp Gly Ser
 3470 3475 3480
 Asp Glu Pro Ala Asn Cys Thr Gln Met Thr Cys Gly Val Asp Glu
 3485 3490 3495
 Phe Arg Cys Lys Asp Ser Gly Arg Cys Ile Pro Ala Arg Trp Lys
 3500 3505 3510
 Cys Asp Gly Glu Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Pro Lys
 3515 3520 3525
 Glu Glu Cys Asp Glu Arg Thr Cys Glu Pro Tyr Gln Phe Arg Cys
 3530 3535 3540
 Lys Asn Asn Arg Cys Val Pro Gly Arg Trp Gln Cys Asp Tyr Asp
 3545 3550 3555
 Asn Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Glu Ser Cys Thr Pro Arg
 3560 3565 3570
 Pro Cys Ser Glu Ser Glu Phe Ser Cys Ala Asn Gly Arg Cys Ile
 3575 3580 3585
 Ala Gly Arg Trp Lys Cys Asp Gly Asp His Asp Cys Ala Asp Gly
 3590 3595 3600
 Ser Asp Glu Lys Asp Cys Thr Pro Arg Cys Asp Met Asp Gln Phe
 3605 3610 3615
 Gln Cys Lys Ser Gly His Cys Ile Pro Leu Arg Trp Arg Cys Asp
 3620 3625 3630
 Ala Asp Ala Asp Cys Met Asp Gly Ser Asp Glu Glu Ala Cys Gly
 3635 3640 3645
 Thr Gly Val Arg Thr Cys Pro Leu Asp Glu Phe Gln Cys Asn Asn
 3650 3655 3660

10

20

30

Thr Leu Cys Lys Pro Leu Ala Trp Lys Cys Asp Gly Glu Asp Asp
 3665 3670 3675

 Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Asn Pro Glu Glu Cys Ala Arg Phe
 3680 3685 3690

 Val Cys Pro Pro Asn Arg Pro Phe Arg Cys Lys Asn Asp Arg Val
 3695 3700 3705

 Cys Leu Trp Ile Gly Arg Gln Cys Asp Gly Thr Asp Asn Cys Gly
 3710 3715 3720

 Asp Gly Thr Asp Glu Glu Asp Cys Glu Pro Pro Thr Ala His Thr
 3725 3730 3735

 Thr His Cys Lys Asp Lys Lys Glu Phe Leu Cys Arg Asn Gln Arg
 3740 3745 3750

 Cys Leu Ser Ser Ser Leu Arg Cys Asn Met Phe Asp Asp Cys Gly
 3755 3760 3765

 Asp Gly Ser Asp Glu Glu Asp Cys Ser Ile Asp Pro Lys Leu Thr
 3770 3775 3780

 Ser Cys Ala Thr Asn Ala Ser Ile Cys Gly Asp Glu Ala Arg Cys
 3785 3790 3795

 Val Arg Thr Glu Lys Ala Ala Tyr Cys Ala Cys Arg Ser Gly Phe
 3800 3805 3810

 His Thr Val Pro Gly Gln Pro Gly Cys Gln Asp Ile Asn Glu Cys
 3815 3820 3825

 Leu Arg Phe Gly Thr Cys Ser Gln Leu Cys Asn Asn Thr Lys Gly
 3830 3835 3840

 Gly His Leu Cys Ser Cys Ala Arg Asn Phe Met Lys Thr His Asn
 3845 3850 3855

 Thr Cys Lys Ala Glu Gly Ser Glu Tyr Gln Val Leu Tyr Ile Ala
 3860 3865 3870

 Asp Asp Asn Glu Ile Arg Ser Leu Phe Pro Gly His Pro His Ser
 3875 3880 3885

10

20

30

Ala Tyr Glu Gln Ala Phe Gln Gly Asp Glu Ser Val Arg Ile Asp
3890 3895 3900

Ala Met Asp Val His Val Lys Ala Gly Arg Val Tyr Trp Thr Asn
3905 3910 3915

Trp His Thr Gly Thr Ile Ser Tyr Arg Ser Leu Pro Pro Ala Ala
3920 3925 3930

Pro Pro Thr Thr Ser Asn Arg His Arg Arg Gln Ile Asp Arg Gly
3935 3940 3945

Val Thr His Leu Asn Ile Ser Gly Leu Lys Met Pro Arg Gly Ile
3950 3955 3960

Ala Ile Asp Trp Val Ala Gly Asn Val Tyr Trp Thr Asp Ser Gly
3965 3970 3975

Arg Asp Val Ile Glu Val Ala Gln Met Lys Gly Glu Asn Arg Lys
3980 3985 3990

Thr Leu Ile Ser Gly Met Ile Asp Glu Pro His Ala Ile Val Val
3995 4000 4005

Asp Pro Leu Arg Gly Thr Met Tyr Trp Ser Asp Trp Gly Asn His
4010 4015 4020

Pro Lys Ile Glu Thr Ala Ala Met Asp Gly Thr Leu Arg Glu Thr
4025 4030 4035

Leu Val Gln Asp Asn Ile Gln Trp Pro Thr Gly Leu Ala Val Asp
4040 4045 4050

Tyr His Asn Glu Arg Leu Tyr Trp Ala Asp Ala Lys Leu Ser Val
4055 4060 4065

Ile Gly Ser Ile Arg Leu Asn Gly Thr Asp Pro Ile Val Ala Ala
4070 4075 4080

Asp Ser Lys Arg Gly Leu Ser His Pro Phe Ser Ile Asp Val Phe
4085 4090 4095

Glu Asp Tyr Ile Tyr Gly Val Thr Tyr Ile Asn Asn Arg Val Phe
4100 4105 4110

10

20

30

Lys Ile His Lys Phe Gly His Ser Pro Leu Val Asn Leu Thr Gly
 4115 4120 4125

 Gly Leu Ser His Ala Ser Asp Val Val Leu Tyr His Gln His Lys
 4130 4135 4140

 Gln Pro Glu Val Thr Asn Pro Cys Asp Arg Lys Lys Cys Glu Trp
 4145 4150 4155

 Leu Cys Leu Leu Ser Pro Ser Gly Pro Val Cys Thr Cys Pro Asn
 4160 4165 4170

 Gly Lys Arg Leu Asp Asn Gly Thr Cys Val Pro Val Pro Ser Pro
 4175 4180 4185

 Thr Pro Pro Pro Asp Ala Pro Arg Pro Gly Thr Cys Asn Leu Gln
 4190 4195 4200

 Cys Phe Asn Gly Gly Ser Cys Phe Leu Asn Ala Arg Arg Gln Pro
 4205 4210 4215

 Lys Cys Arg Cys Gln Pro Arg Tyr Thr Gly Asp Lys Cys Glu Leu
 4220 4225 4230

 Asp Gln Cys Trp Glu His Cys Arg Asn Gly Gly Thr Cys Ala Ala
 4235 4240 4245

 Ser Pro Ser Gly Met Pro Thr Cys Arg Cys Pro Thr Gly Phe Thr
 4250 4255 4260

 Gly Pro Lys Cys Thr Gln Gln Val Cys Ala Gly Tyr Cys Ala Asn
 4265 4270 4275

 Asn Ser Thr Cys Thr Val Asn Gln Gly Asn Gln Pro Gln Cys Arg
 4280 4285 4290

 Cys Leu Pro Gly Phe Leu Gly Asp Arg Cys Gln Tyr Arg Gln Cys
 4295 4300 4305

 Ser Gly Tyr Cys Glu Asn Phe Gly Thr Cys Gln Met Ala Ala Asp
 4310 4315 4320

 Gly Ser Arg Gln Cys Arg Cys Thr Ala Tyr Phe Glu Gly Ser Arg
 4325 4330 4335

10

20

30

Cys Glu Val Asn Lys Cys Ser Arg Cys Leu Glu Gly Ala Cys Val
4340 4345 4350

Val Asn Lys Gln Ser Gly Asp Val Thr Cys Asn Cys Thr Asp Gly
4355 4360 4365

Arg Val Ala Pro Ser Cys Leu Thr Cys Val Gly His Cys Ser Asn
4370 4375 4380

Gly Gly Ser Cys Thr Met Asn Ser Lys Met Met Pro Glu Cys Gln
4385 4390 4395

Cys Pro Pro His Met Thr Gly Pro Arg Cys Glu Glu His Val Phe
4400 4405 4410

Ser Gln Gln Gln Pro Gly His Ile Ala Ser Ile Leu Ile Pro Leu
4415 4420 4425

Leu Leu Leu Leu Leu Leu Val Leu Val Ala Gly Val Val Phe Trp
4430 4435 4440

Tyr Lys Arg Arg Val Gln Gly Ala Lys Gly Phe Gln His Gln Arg
4445 4450 4455

Met Thr Asn Gly Ala Met Asn Val Glu Ile Gly Asn Pro Thr Tyr
4460 4465 4470

Lys Met Tyr Glu Gly Gly Glu Pro Asp Asp Val Gly Gly Leu Leu
4475 4480 4485

Asp Ala Asp Phe Ala Leu Asp Pro Asp Lys Pro Thr Asn Phe Thr
4490 4495 4500

Asn Pro Val Tyr Ala Thr Leu Tyr Met Gly Gly His Gly Ser Arg
4505 4510 4515

His Ser Leu Ala Ser Thr Asp Glu Lys Arg Glu Leu Leu Gly Arg
4520 4525 4530

Gly Pro Glu Asp Glu Ile Gly Asp Pro Leu Ala
4535 4540

<210> 6
<211> 2565
<212> PRT
<213> H. sapiens

10

20

30

40

<400> 6

Met Leu Thr Pro Pro Leu Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Ser Ala Leu
 1 5 10 15

Val Ala Ala Ala Ile Asp Ala Pro Lys Thr Cys Ser Pro Lys Gln Phe
 20 25 30

Ala Cys Arg Asp Gln Ile Thr Cys Ile Ser Lys Gly Trp Arg Cys Asp
 35 40 45

Gly Glu Arg Asp Cys Pro Asp Gly Ser Asp Glu Ala Pro Glu Ile Cys
 50 55 60

10

Pro Gln Ser Lys Ala Gln Arg Cys Gln Pro Asn Glu His Asn Cys Leu
 65 70 75 80

Gly Thr Glu Leu Cys Val Pro Met Ser Arg Leu Cys Asn Gly Val Gln
 85 90 95

Asp Cys Met Asp Gly Ser Asp Glu Gly Pro His Cys Arg Glu Leu Gln
 100 105 110

Gly Asn Cys Ser Arg Leu Gly Cys Gln His His Cys Val Pro Thr Leu
 115 120 125

20

Asp Gly Pro Thr Cys Tyr Cys Asn Ser Ser Phe Gln Leu Gln Ala Asp
 130 135 140

Gly Lys Thr Cys Lys Asp Phe Asp Glu Cys Ser Val Tyr Gly Thr Cys
 145 150 155 160

Ser Gln Leu Cys Thr Asn Thr Asp Gly Ser Phe Ile Cys Gly Cys Val
 165 170 175

Glu Gly Tyr Leu Leu Gln Pro Asp Asn Arg Ser Cys Lys Ala Lys Asn
 180 185 190

30

Glu Pro Val Asp Arg Pro Pro Val Leu Leu Ile Ala Asn Ser Gln Asn
 195 200 205

Ile Leu Ala Thr Tyr Leu Ser Gly Ala Gln Val Ser Thr Ile Thr Pro
 210 215 220

Thr Ser Thr Arg Gln Thr Thr Ala Met Asp Phe Ser Tyr Ala Asn Glu
 225 230 235 240

40

Thr Val Cys Trp Val His Val Gly Asp Ser Ala Ala Gln Thr Gln Leu
 245 250 255

Lys Cys Ala Arg Met Pro Gly Leu Lys Gly Phe Val Asp Glu His Thr
 260 265 270

Ile Asn Ile Ser Leu Ser Leu His His Val Glu Gln Met Ala Ile Asp
 275 280 285

Trp Leu Thr Gly Asn Phe Tyr Phe Val Asp Asp Ile Asp Asp Arg Ile
 290 295 300

Phe Val Cys Asn Arg Asn Gly Asp Thr Cys Val Thr Leu Leu Asp Leu
 305 310 315 320

Glu Leu Tyr Asn Pro Lys Gly Ile Ala Leu Asp Pro Ala Met Gly Lys
 325 330 335

Val Phe Phe Thr Asp Tyr Gly Gln Ile Pro Lys Val Glu Arg Cys Asp
 340 345 350

Met Asp Gly Gln Asn Arg Thr Lys Leu Val Asp Ser Lys Ile Val Phe
 355 360 365

Pro His Gly Ile Thr Leu Asp Leu Val Ser Arg Leu Val Tyr Trp Ala
 370 375 380

Asp Ala Tyr Leu Asp Tyr Ile Glu Val Val Asp Tyr Glu Gly Lys Gly
 385 390 395 400

Arg Gln Thr Ile Ile Gln Gly Ile Leu Ile Glu His Leu Tyr Gly Leu
 405 410 415

Thr Val Phe Glu Asn Tyr Leu Tyr Ala Thr Asn Ser Asp Asn Ala Asn
 420 425 430

Ala Gln Gln Lys Thr Ser Val Ile Arg Val Asn Arg Phe Asn Ser Thr
 435 440 445

Glu Tyr Gln Val Val Thr Arg Val Asp Lys Gly Gly Ala Leu His Ile
 450 455 460

Tyr His Gln Arg Arg Gln Pro Arg Val Arg Ser His Ala Cys Glu Asn
 465 470 475 480

10

20

30

40

Asp Gln Tyr Gly Lys Pro Gly Gly Cys Ser Asp Ile Cys Leu Leu Ala
 485 490 495

Asn Ser His Lys Ala Arg Thr Cys Arg Cys Arg Ser Gly Phe Ser Leu
 500 505 510

Gly Ser Asp Gly Lys Ser Cys Lys Lys Pro Glu His Glu Leu Phe Leu
 515 520 525

Val Tyr Gly Lys Gly Arg Pro Gly Ile Ile Arg Gly Met Asp Met Gly
 530 535 540

Ala Lys Val Pro Asp Glu His Met Ile Pro Ile Glu Asn Leu Met Asn
 545 550 555 560

Pro Arg Ala Leu Asp Phe His Ala Glu Thr Gly Phe Ile Tyr Phe Ala
 565 570 575

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

Arg Glu Thr Ile Leu Lys Asp Gly Ile His Asn Val Glu Gly Val Ala
 595 600 605

Val Asp Trp Met Gly Asp Asn Leu Tyr Trp Thr Asp Asp Gly Pro Lys
 610 615 620

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

Thr Leu Ile Glu Gly Lys Met Thr His Pro Arg Ala Ile Val Val Asp
 645 650 655

Pro Leu Asn Gly Trp Met Tyr Trp Thr Asp Trp Glu Glu Asp Pro Lys
 660 665 670

Asp Ser Arg Arg Gly Arg Leu Glu Arg Ala Trp Met Asp Gly Ser His
 675 680 685

Arg Asp Ile Phe Val Thr Ser Lys Thr Val Leu Trp Pro Asn Gly Leu
 690 695 700

Ser Leu Asp Ile Pro Ala Gly Arg Leu Tyr Trp Val Asp Ala Phe Tyr
 705 710 715 720

10

20

30

40

Asp Arg Ile Glu Thr Ile Leu Leu Asn Gly Thr Asp Arg Lys Ile Val
 725 730 735

Tyr Glu Gly Pro Glu Leu Asn His Ala Phe Gly Leu Cys His His Gly
 740 745 750

Asn Tyr Leu Phe Trp Thr Glu Tyr Arg Ser Gly Ser Val Tyr Arg Leu
 755 760 765

Glu Arg Gly Val Gly Gly Ala Pro Pro Thr Val Thr Leu Leu Arg Ser
 770 775 780

Glu Arg Pro Pro Ile Phe Glu Ile Arg Met Tyr Asp Ala Gln Gln Gln
 785 790 795 800

Gln Val Gly Thr Asn Lys Cys Arg Val Asn Asn Gly Gly Cys Ser Ser
 805 810 815

Leu Cys Leu Ala Thr Pro Gly Ser Arg Gln Cys Ala Cys Ala Glu Asp
 820 825 830

Gln Val Leu Asp Ala Asp Gly Val Thr Cys Leu Ala Asn Pro Ser Tyr
 835 840 845

Val Pro Pro Pro Gln Cys Gln Pro Gly Glu Phe Ala Cys Ala Asn Ser
 850 855 860

Arg Cys Ile Gln Glu Arg Trp Lys Cys Asp Gly Asp Asn Asp Cys Leu
 865 870 875 880

Asp Asn Ser Asp Glu Ala Pro Ala Leu Cys His Gln His Thr Cys Pro
 885 890 895

Ser Asp Arg Phe Lys Cys Glu Asn Asn Arg Cys Ile Pro Asn Arg Trp
 900 905 910

Leu Cys Asp Gly Asp Asn Asp Cys Gly Asn Ser Glu Asp Glu Ser Asn
 915 920 925

Ala Thr Cys Ser Ala Arg Thr Cys Pro Pro Asn Gln Phe Ser Cys Ala
 930 935 940

Ser Gly Arg Cys Ile Pro Ile Ser Trp Thr Cys Asp Leu Asp Asp Asp
 945 950 955 960

10

20

30

40

Cys Gly Asp Arg Ser Asp Glu Ser Ala Ser Cys Ala Tyr Pro Thr Cys
 965 970 975

Phe Pro Leu Thr Gln Phe Thr Cys Asn Asn Gly Arg Cys Ile Asn Ile
 980 985 990

Asn Trp Arg Cys Asp Asn Asp Asn Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu
 995 1000 1005

Ala Gly Cys Ser His Ser Cys Ser Ser Thr Gln Phe Lys Cys Asn
 1010 1015 1020

Ser Gly Arg Cys Ile Pro Glu His Trp Thr Cys Asp Gly Asp Asn
 1025 1030 1035

Asp Cys Gly Asp Tyr Ser Asp Glu Thr His Ala Asn Cys Thr Asn
 1040 1045 1050

Gln Ala Thr Arg Pro Pro Gly Gly Cys His Thr Asp Glu Phe Gln
 1055 1060 1065

Cys Arg Leu Asp Gly Leu Cys Ile Pro Leu Arg Trp Arg Cys Asp
 1070 1075 1080

Gly Asp Thr Asp Cys Met Asp Ser Ser Asp Glu Lys Ser Cys Glu
 1085 1090 1095

Gly Val Thr His Val Cys Asp Pro Ser Val Lys Phe Gly Cys Lys
 1100 1105 1110

Asp Ser Ala Arg Cys Ile Ser Lys Ala Trp Val Cys Asp Gly Asp
 1115 1120 1125

Asn Asp Cys Glu Asp Asn Ser Asp Glu Glu Asn Cys Glu Ser Leu
 1130 1135 1140

Ala Cys Arg Pro Pro Ser His Pro Cys Ala Asn Asn Thr Ser Val
 1145 1150 1155

Cys Leu Pro Pro Asp Lys Leu Cys Asp Gly Asn Asp Asp Cys Gly
 1160 1165 1170

Asp Gly Ser Asp Glu Gly Glu Leu Cys Asp Gln Cys Ser Leu Asn
 1175 1180 1185

10

20

30

40

Asn Gly Gly Cys Ser His Asn Cys Ser Val Ala Pro Gly Glu Gly
 1190 1195 1200

 Ile Val Cys Ser Cys Pro Leu Gly Met Glu Leu Gly Pro Asp Asn
 1205 1210 1215

 His Thr Cys Gln Ile Gln Ser Tyr Cys Ala Lys His Leu Lys Cys
 1220 1225 1230

 Ser Gln Lys Cys Asp Gln Asn Lys Phe Ser Val Lys Cys Ser Cys
 1235 1240 1245

 Tyr Glu Gly Trp Val Leu Glu Pro Asp Gly Glu Ser Cys Arg Ser
 1250 1255 1260

 Leu Asp Pro Phe Lys Pro Phe Ile Ile Phe Ser Asn Arg His Glu
 1265 1270 1275

 Ile Arg Arg Ile Asp Leu His Lys Gly Asp Tyr Ser Val Leu Val
 1280 1285 1290

 Pro Gly Leu Arg Asn Thr Ile Ala Leu Asp Phe His Leu Ser Gln
 1295 1300 1305

 Ser Ala Leu Tyr Trp Thr Asp Val Val Glu Asp Lys Ile Tyr Arg
 1310 1315 1320

 Gly Lys Leu Leu Asp Asn Gly Ala Leu Thr Ser Phe Glu Val Val
 1325 1330 1335

 Ile Gln Tyr Gly Leu Ala Thr Pro Glu Gly Leu Ala Val Asp Trp
 1340 1345 1350

 Ile Ala Gly Asn Ile Tyr Trp Val Glu Ser Asn Leu Asp Gln Ile
 1355 1360 1365

 Glu Val Ala Lys Leu Asp Gly Thr Leu Arg Thr Thr Leu Leu Ala
 1370 1375 1380

 Gly Asp Ile Glu His Pro Arg Ala Ile Ala Leu Asp Pro Arg Asp
 1385 1390 1395

 Gly Ile Leu Phe Trp Thr Asp Trp Asp Ala Ser Leu Pro Arg Ile
 1400 1405 1410

10

20

30

40

Glu Ala Ala Ser Met Ser Gly Ala Gly Arg Arg Thr Val His Arg
 1415 1420 1425
 Glu Thr Gly Ser Gly Gly Trp Pro Asn Gly Leu Thr Val Asp Tyr
 1430 1435 1440
 Leu Glu Lys Arg Ile Leu Trp Ile Asp Ala Arg Ser Asp Ala Ile
 1445 1450 1455
 Tyr Ser Ala Arg Tyr Asp Gly Ser Gly His Met Glu Val Leu Arg
 1460 1465 1470
 Gly His Glu Phe Leu Ser His Pro Phe Ala Val Thr Leu Tyr Gly
 1475 1480 1485
 Gly Glu Val Tyr Trp Thr Asp Trp Arg Thr Asn Thr Leu Ala Lys
 1490 1495 1500
 Ala Asn Lys Trp Thr Gly His Asn Val Thr Val Val Gln Arg Thr
 1505 1510 1515
 Asn Thr Gln Pro Phe Asp Leu Gln Val Tyr His Pro Ser Arg Gln
 1520 1525 1530
 Pro Met Ala Pro Asn Pro Cys Glu Ala Asn Gly Gly Gln Gly Pro
 1535 1540 1545
 Cys Ser His Leu Cys Leu Ile Asn Tyr Asn Arg Thr Val Ser Cys
 1550 1555 1560
 Ala Cys Pro His Leu Met Lys Leu His Lys Asp Asn Thr Thr Cys
 1565 1570 1575
 Tyr Glu Phe Lys Lys Phe Leu Leu Tyr Ala Arg Gln Met Glu Ile
 1580 1585 1590
 Arg Gly Val Asp Leu Asp Ala Pro Tyr Tyr Asn Tyr Ile Ile Ser
 1595 1600 1605
 Phe Thr Val Pro Asp Ile Asp Asn Val Thr Val Leu Asp Tyr Asp
 1610 1615 1620
 Ala Arg Glu Gln Arg Val Tyr Trp Ser Asp Val Arg Thr Gln Ala
 1625 1630 1635

10

20

30

40

Ile Lys Arg Ala Phe Ile Asn Gly Thr Gly Val Glu Thr Val Val
1640 1645 1650

Ser Ala Asp Leu Pro Asn Ala His Gly Leu Ala Val Asp Trp Val
1655 1660 1665

Ser Arg Asn Leu Phe Trp Thr Ser Tyr Asp Thr Asn Lys Lys Gln
1670 1675 1680

Ile Asn Val Ala Arg Leu Asp Gly Ser Phe Lys Asn Ala Val Val
1685 1690 1695

Gln Gly Leu Glu Gln Pro His Gly Leu Val Val His Pro Leu Arg
1700 1705 1710

Gly Lys Leu Tyr Trp Thr Asp Gly Asp Asn Ile Ser Met Ala Asn
1715 1720 1725

Met Asp Gly Ser Asn Arg Thr Leu Leu Phe Ser Gly Gln Lys Gly
1730 1735 1740

Pro Val Gly Leu Ala Ile Asp Phe Pro Glu Ser Lys Leu Tyr Trp
1745 1750 1755

Ile Ser Ser Gly Asn His Thr Ile Asn Arg Cys Asn Leu Asp Gly
1760 1765 1770

Ser Gly Leu Glu Val Ile Asp Ala Met Arg Ser Gln Leu Gly Lys
1775 1780 1785

Ala Thr Ala Leu Ala Ile Met Gly Asp Lys Leu Trp Trp Ala Asp
1790 1795 1800

Gln Val Ser Glu Lys Met Gly Thr Cys Ser Lys Ala Asp Gly Ser
1805 1810 1815

Gly Ser Val Val Leu Arg Asn Ser Thr Thr Leu Val Met His Met
1820 1825 1830

Lys Val Tyr Asp Glu Ser Ile Gln Leu Asp His Lys Gly Thr Asn
1835 1840 1845

Pro Cys Ser Val Asn Asn Gly Asp Cys Ser Gln Leu Cys Leu Pro
1850 1855 1860

10

20

30

40

Thr Ser Glu Thr Thr Arg Ser Cys Met Cys Thr Ala Gly Tyr Ser
 1865 1870 1875

 Leu Arg Ser Gly Gln Gln Ala Cys Glu Gly Val Gly Ser Phe Leu
 1880 1885 1890

 Leu Tyr Ser Val His Glu Gly Ile Arg Gly Ile Pro Leu Asp Pro
 1895 1900 1905

 Asn Asp Lys Ser Asp Ala Leu Val Pro Val Ser Gly Thr Ser Leu
 1910 1915 1920

 Ala Val Gly Ile Asp Phe His Ala Glu Asn Asp Thr Ile Tyr Trp
 1925 1930 1935

 Val Asp Met Gly Leu Ser Thr Ile Ser Arg Ala Lys Arg Asp Gln
 1940 1945 1950

 Thr Trp Arg Glu Asp Val Val Thr Asn Gly Ile Gly Arg Val Glu
 1955 1960 1965

 Gly Ile Ala Val Asp Trp Ile Ala Gly Asn Ile Tyr Trp Thr Asp
 1970 1975 1980

 Gln Gly Phe Asp Val Ile Glu Val Ala Arg Leu Asn Gly Ser Phe
 1985 1990 1995

 Arg Tyr Val Val Ile Ser Gln Gly Leu Asp Lys Pro Arg Ala Ile
 2000 2005 2010

 Thr Val His Pro Glu Lys Gly Tyr Leu Phe Trp Thr Glu Trp Gly
 2015 2020 2025

 Gln Tyr Pro Arg Ile Glu Arg Ser Arg Leu Asp Gly Thr Glu Arg
 2030 2035 2040

 Val Val Leu Val Asn Val Ser Ile Ser Trp Pro Asn Gly Ile Ser
 2045 2050 2055

 Val Asp Tyr Gln Asp Gly Lys Leu Tyr Trp Cys Asp Ala Arg Thr
 2060 2065 2070

 Asp Lys Ile Glu Arg Ile Asp Leu Glu Thr Gly Glu Asn Arg Glu
 2075 2080 2085

10

20

30

40

Val Val Leu Ser Ser Asn Asn Met Asp Met Phe Ser Val Ser Val
2090 2095 2100

Phe Glu Asp Phe Ile Tyr Trp Ser Asp Arg Thr His Ala Asn Gly
2105 2110 2115

Ser Ile Lys Arg Gly Ser Lys Asp Asn Ala Thr Asp Ser Val Pro
2120 2125 2130

Leu Arg Thr Gly Ile Gly Val Gln Leu Lys Asp Ile Lys Val Phe
2135 2140 2145

Asn Arg Asp Arg Gln Lys Gly Thr Asn Val Cys Ala Val Ala Asn
2150 2155 2160

Gly Gly Cys Gln Gln Leu Cys Leu Tyr Arg Gly Arg Gly Gln Arg
2165 2170 2175

Ala Cys Ala Cys Ala His Gly Met Leu Ala Glu Asp Gly Ala Ser
2180 2185 2190

Cys Arg Glu Tyr Ala Gly Tyr Leu Leu Tyr Ser Glu Arg Thr Ile
2195 2200 2205

Leu Lys Ser Ile His Leu Ser Asp Glu Arg Asn Leu Asn Ala Pro
2210 2215 2220

Val Gln Pro Phe Glu Asp Pro Glu His Met Lys Asn Val Ile Ala
2225 2230 2235

Leu Ala Phe Asp Tyr Arg Ala Gly Thr Ser Pro Gly Thr Pro Asn
2240 2245 2250

Arg Ile Phe Phe Ser Asp Ile His Phe Gly Asn Ile Gln Gln Ile
2255 2260 2265

Asn Asp Asp Gly Ser Arg Arg Ile Thr Ile Val Glu Asn Val Gly
2270 2275 2280

Ser Val Glu Gly Leu Ala Tyr His Arg Gly Trp Asp Thr Leu Tyr
2285 2290 2295

Trp Thr Ser Tyr Thr Thr Ser Thr Ile Thr Arg His Thr Val Asp
2300 2305 2310

10

20

30

40

Gln Thr Arg Pro Gly Ala Phe Glu Arg Glu Thr Val Ile Thr Met
2315 2320 2325

Ser Gly Asp Asp His Pro Arg Ala Phe Val Leu Asp Glu Cys Gln
2330 2335 2340

Asn Leu Met Phe Trp Thr Asn Trp Asn Glu Gln His Pro Ser Ile
2345 2350 2355

Met Arg Ala Ala Leu Ser Gly Ala Asn Val Leu Thr Leu Ile Glu
2360 2365 2370

Lys Asp Ile Arg Thr Pro Asn Gly Leu Ala Ile Asp His Arg Ala
2375 2380 2385

Glu Lys Leu Tyr Phe Ser Asp Ala Thr Leu Asp Lys Ile Glu Arg
2390 2395 2400

Cys Glu Tyr Asp Gly Ser His Arg Tyr Val Ile Leu Lys Ser Glu
2405 2410 2415

Pro Val His Pro Phe Gly Leu Ala Val Tyr Gly Glu His Ile Phe
2420 2425 2430

Trp Thr Asp Trp Val Arg Arg Ala Val Gln Arg Ala Asn Lys His
2435 2440 2445

Val Gly Ser Asn Met Lys Leu Leu Arg Val Asp Ile Pro Gln Gln
2450 2455 2460

Pro Met Gly Ile Ile Ala Val Ala Asn Asp Thr Asn Ser Cys Glu
2465 2470 2475

Leu Ser Pro Cys Arg Ile Asn Asn Gly Gly Cys Gln Asp Leu Cys
2480 2485 2490

Leu Leu Thr His Gln Gly His Val Asn Cys Ser Cys Arg Gly Gly
2495 2500 2505

Arg Ile Leu Gln Asp Asp Leu Thr Cys Arg Ala Val Gly Gly Arg
2510 2515 2520

Leu Val Pro Arg Gly Ser Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala
2525 2530 2535

10

20

30

40

Ile Glu Gly His Val Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys
 2540 2545 2550

Ile Glu Trp His Glu Gly His His His His His His
 2555 2560 2565

<210> 7
 <211> 2520
 <212> PRT
 <213> H. sapiens

<400> 7

Met Leu Thr Pro Pro Leu Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Ser Ala Leu
 1 5 10 15

Val Ala Ala Ala Ile Asp Ala Pro Lys Thr Cys Ser Pro Lys Gln Phe
 20 25 30

Ala Cys Arg Asp Gln Ile Thr Cys Ile Ser Lys Gly Trp Arg Cys Asp
 35 40 45

Gly Glu Arg Asp Cys Pro Asp Gly Ser Asp Glu Ala Pro Glu Ile Cys
 50 55 60

Pro Gln Ser Lys Ala Gln Arg Cys Gln Pro Asn Glu His Asn Cys Leu
 65 70 75 80

Gly Thr Glu Leu Cys Val Pro Met Ser Arg Leu Cys Asn Gly Val Gln
 85 90 95

Asp Cys Met Asp Gly Ser Asp Glu Gly Pro His Cys Arg Glu Leu Gln
 100 105 110

Gly Asn Cys Ser Arg Leu Gly Cys Gln His His Cys Val Pro Thr Leu
 115 120 125

Asp Gly Pro Thr Cys Tyr Cys Asn Ser Ser Phe Gln Leu Gln Ala Asp
 130 135 140

Gly Lys Thr Cys Lys Asp Phe Asp Glu Cys Ser Val Tyr Gly Thr Cys
 145 150 155 160

Ser Gln Leu Cys Thr Asn Thr Asp Gly Ser Phe Ile Cys Gly Cys Val
 165 170 175

Glu Gly Tyr Leu Leu Gln Pro Asp Asn Arg Ser Cys Lys Ala Lys Asn
 180 185 190

10

20

30

40

Glu Pro Val Asp Arg Pro Pro Val Leu Leu Ile Ala Asn Ser Gln Asn
195 200 205

Ile Leu Ala Thr Tyr Leu Ser Gly Ala Gln Val Ser Thr Ile Thr Pro
210 215 220

Thr Ser Thr Arg Gln Thr Thr Ala Met Asp Phe Ser Tyr Ala Asn Glu
225 230 235 240

Thr Val Cys Trp Val His Val Gly Asp Ser Ala Ala Gln Thr Gln Leu
245 250 255

Lys Cys Ala Arg Met Pro Gly Leu Lys Gly Phe Val Asp Glu His Thr
260 265 270

Ile Asn Ile Ser Leu Ser Leu His His Val Glu Gln Met Ala Ile Asp
275 280 285

Trp Leu Thr Gly Asn Phe Tyr Phe Val Asp Asp Ile Asp Asp Arg Ile
290 295 300

Phe Val Cys Asn Arg Asn Gly Asp Thr Cys Val Thr Leu Leu Asp Leu
305 310 315 320

Glu Leu Tyr Asn Pro Lys Gly Ile Ala Leu Asp Pro Ala Met Gly Lys
325 330 335

Val Phe Phe Thr Asp Tyr Gly Gln Ile Pro Lys Val Glu Arg Cys Asp
340 345 350

Met Asp Gly Gln Asn Arg Thr Lys Leu Val Asp Ser Lys Ile Val Phe
355 360 365

Pro His Gly Ile Thr Leu Asp Leu Val Ser Arg Leu Val Tyr Trp Ala
370 375 380

Asp Ala Tyr Leu Asp Tyr Ile Glu Val Val Asp Tyr Glu Gly Lys Gly
385 390 395 400

Arg Gln Thr Ile Ile Gln Gly Ile Leu Ile Glu His Leu Tyr Gly Leu
405 410 415

Thr Val Phe Glu Asn Tyr Leu Tyr Ala Thr Asn Ser Asp Asn Ala Asn
420 425 430

10

20

30

40

Ala Gln Gln Lys Thr Ser Val Ile Arg Val Asn Arg Phe Asn Ser Thr
435 440 445

Glu Tyr Gln Val Val Thr Arg Val Asp Lys Gly Gly Ala Leu His Ile
450 455 460

Tyr His Gln Arg Arg Gln Pro Arg Val Arg Ser His Ala Cys Glu Asn
465 470 475 480

Asp Gln Tyr Gly Lys Pro Gly Gly Cys Ser Asp Ile Cys Leu Leu Ala
485 490 495

10

Asn Ser His Lys Ala Arg Thr Cys Arg Cys Arg Ser Gly Phe Ser Leu
500 505 510

Gly Ser Asp Gly Lys Ser Cys Lys Lys Pro Glu His Glu Leu Phe Leu
515 520 525

Val Tyr Gly Lys Gly Arg Pro Gly Ile Ile Arg Gly Met Asp Met Gly
530 535 540

Ala Lys Val Pro Asp Glu His Met Ile Pro Ile Glu Asn Leu Met Asn
545 550 555 560

20

Pro Arg Ala Leu Asp Phe His Ala Glu Thr Gly Phe Ile Tyr Phe Ala
565 570 575

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

Arg Glu Thr Ile Leu Lys Asp Gly Ile His Asn Val Glu Gly Val Ala
595 600 605

Val Asp Trp Met Gly Asp Asn Leu Tyr Trp Thr Asp Asp Gly Pro Lys
610 615 620

30

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

Thr Leu Ile Glu Gly Lys Met Thr His Pro Arg Ala Ile Val Val Asp
645 650 655

Pro Leu Asn Gly Trp Met Tyr Trp Thr Asp Trp Glu Glu Asp Pro Lys
660 665 670

40

Asp Ser Arg Arg Gly Arg Leu Glu Arg Ala Trp Met Asp Gly Ser His
675 680 685

Arg Asp Ile Phe Val Thr Ser Lys Thr Val Leu Trp Pro Asn Gly Leu
690 695 700

Ser Leu Asp Ile Pro Ala Gly Arg Leu Tyr Trp Val Asp Ala Phe Tyr
705 710 715 720

Asp Arg Ile Glu Thr Ile Leu Leu Asn Gly Thr Asp Arg Lys Ile Val
725 730 735

Tyr Glu Gly Pro Glu Leu Asn His Ala Phe Gly Leu Cys His His Gly
740 745 750

Asn Tyr Leu Phe Trp Thr Glu Tyr Arg Ser Gly Ser Val Tyr Arg Leu
755 760 765

Glu Arg Gly Val Gly Gly Ala Pro Pro Thr Val Thr Leu Leu Arg Ser
770 775 780

Glu Arg Pro Pro Ile Phe Glu Ile Arg Met Tyr Asp Ala Gln Gln Gln
785 790 795 800

Gln Val Gly Thr Asn Lys Cys Arg Val Asn Asn Gly Gly Cys Ser Ser
805 810 815

Leu Cys Leu Ala Thr Pro Gly Ser Arg Gln Cys Ala Cys Ala Glu Asp
820 825 830

Gln Val Leu Asp Ala Asp Gly Val Thr Cys Leu Ala Asn Pro Ser Tyr
835 840 845

Val Pro Pro Pro Gln Cys Gln Pro Gly Glu Phe Ala Cys Ala Asn Ser
850 855 860

Arg Cys Ile Gln Glu Arg Trp Lys Cys Asp Gly Asp Asn Asp Cys Leu
865 870 875 880

Asp Asn Ser Asp Glu Ala Pro Ala Leu Cys His Gln His Thr Cys Pro
885 890 895

Ser Asp Arg Phe Lys Cys Glu Asn Asn Arg Cys Ile Pro Asn Arg Trp
900 905 910

10

20

30

40

Leu Cys Asp Gly Asp Asn Asp Cys Gly Asn Ser Glu Asp Glu Ser Asn
915 920 925

Ala Thr Cys Ser Ala Arg Thr Cys Pro Pro Asn Gln Phe Ser Cys Ala
930 935 940

Ser Gly Arg Cys Ile Pro Ile Ser Trp Thr Cys Asp Leu Asp Asp Asp
945 950 955 960

Cys Gly Asp Arg Ser Asp Glu Ser Ala Ser Cys Ala Tyr Pro Thr Cys
965 970 975

Phe Pro Leu Thr Gln Phe Thr Cys Asn Asn Gly Arg Cys Ile Asn Ile
980 985 990

Asn Trp Arg Cys Asp Asn Asp Asn Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu
995 1000 1005

Ala Gly Cys Ser His Ser Cys Ser Ser Thr Gln Phe Lys Cys Asn
1010 1015 1020

Ser Gly Arg Cys Ile Pro Glu His Trp Thr Cys Asp Gly Asp Asn
1025 1030 1035

Asp Cys Gly Asp Tyr Ser Asp Glu Thr His Ala Asn Cys Thr Asn
1040 1045 1050

Gln Ala Thr Arg Pro Pro Gly Gly Cys His Thr Asp Glu Phe Gln
1055 1060 1065

Cys Arg Leu Asp Gly Leu Cys Ile Pro Leu Arg Trp Arg Cys Asp
1070 1075 1080

Gly Asp Thr Asp Cys Met Asp Ser Ser Asp Glu Lys Ser Cys Glu
1085 1090 1095

Gly Val Thr His Val Cys Asp Pro Ser Val Lys Phe Gly Cys Lys
1100 1105 1110

Asp Ser Ala Arg Cys Ile Ser Lys Ala Trp Val Cys Asp Gly Asp
1115 1120 1125

Asn Asp Cys Glu Asp Asn Ser Asp Glu Glu Asn Cys Glu Ser Leu
1130 1135 1140

10

20

30

40

Ala Cys Arg Pro Pro Ser His Pro Cys Ala Asn Asn Thr Ser Val
1145 1150 1155

Cys Leu Pro Pro Asp Lys Leu Cys Asp Gly Asn Asp Asp Cys Gly
1160 1165 1170

Asp Gly Ser Asp Glu Gly Glu Leu Cys Asp Gln Cys Ser Leu Asn
1175 1180 1185

Asn Gly Gly Cys Ser His Asn Cys Ser Val Ala Pro Gly Glu Gly
1190 1195 1200

Ile Val Cys Ser Cys Pro Leu Gly Met Glu Leu Gly Pro Asp Asn
1205 1210 1215

His Thr Cys Gln Ile Gln Ser Tyr Cys Ala Lys His Leu Lys Cys
1220 1225 1230

Ser Gln Lys Cys Asp Gln Asn Lys Phe Ser Val Lys Cys Ser Cys
1235 1240 1245

Tyr Glu Gly Trp Val Leu Glu Pro Asp Gly Glu Ser Cys Arg Ser
1250 1255 1260

Leu Asp Pro Phe Lys Pro Phe Ile Ile Phe Ser Asn Arg His Glu
1265 1270 1275

Ile Arg Arg Ile Asp Leu His Lys Gly Asp Tyr Ser Val Leu Val
1280 1285 1290

Pro Gly Leu Arg Asn Thr Ile Ala Leu Asp Phe His Leu Ser Gln
1295 1300 1305

Ser Ala Leu Tyr Trp Thr Asp Val Val Glu Asp Lys Ile Tyr Arg
1310 1315 1320

Gly Lys Leu Leu Asp Asn Gly Ala Leu Thr Ser Phe Glu Val Val
1325 1330 1335

Ile Gln Tyr Gly Leu Ala Thr Pro Glu Gly Leu Ala Val Asp Trp
1340 1345 1350

Ile Ala Gly Asn Ile Tyr Trp Val Glu Ser Asn Leu Asp Gln Ile
1355 1360 1365

10

20

30

40

Glu Val Ala Lys Leu Asp Gly Thr Leu Arg Thr Thr Leu Leu Ala
1370 1375 1380

Gly Asp Ile Glu His Pro Arg Ala Ile Ala Leu Asp Pro Arg Asp
1385 1390 1395

Gly Ile Leu Phe Trp Thr Asp Trp Asp Ala Ser Leu Pro Arg Ile
1400 1405 1410

Glu Ala Ala Ser Met Ser Gly Ala Gly Arg Arg Thr Val His Arg
1415 1420 1425

Glu Thr Gly Ser Gly Gly Trp Pro Asn Gly Leu Thr Val Asp Tyr
1430 1435 1440

Leu Glu Lys Arg Ile Leu Trp Ile Asp Ala Arg Ser Asp Ala Ile
1445 1450 1455

Tyr Ser Ala Arg Tyr Asp Gly Ser Gly His Met Glu Val Leu Arg
1460 1465 1470

Gly His Glu Phe Leu Ser His Pro Phe Ala Val Thr Leu Tyr Gly
1475 1480 1485

Gly Glu Val Tyr Trp Thr Asp Trp Arg Thr Asn Thr Leu Ala Lys
1490 1495 1500

Ala Asn Lys Trp Thr Gly His Asn Val Thr Val Val Gln Arg Thr
1505 1510 1515

Asn Thr Gln Pro Phe Asp Leu Gln Val Tyr His Pro Ser Arg Gln
1520 1525 1530

Pro Met Ala Pro Asn Pro Cys Glu Ala Asn Gly Gly Gln Gly Pro
1535 1540 1545

Cys Ser His Leu Cys Leu Ile Asn Tyr Asn Arg Thr Val Ser Cys
1550 1555 1560

Ala Cys Pro His Leu Met Lys Leu His Lys Asp Asn Thr Thr Cys
1565 1570 1575

Tyr Glu Phe Lys Lys Phe Leu Leu Tyr Ala Arg Gln Met Glu Ile
1580 1585 1590

10

20

30

40

Arg Gly Val Asp Leu Asp Ala Pro Tyr Tyr Asn Tyr Ile Ile Ser
 1595 1600 1605

Phe Thr Val Pro Asp Ile Asp Asn Val Thr Val Leu Asp Tyr Asp
 1610 1615 1620

Ala Arg Glu Gln Arg Val Tyr Trp Ser Asp Val Arg Thr Gln Ala
 1625 1630 1635

Ile Lys Arg Ala Phe Ile Asn Gly Thr Gly Val Glu Thr Val Val
 1640 1645 1650

Ser Ala Asp Leu Pro Asn Ala His Gly Leu Ala Val Asp Trp Val
 1655 1660 1665

Ser Arg Asn Leu Phe Trp Thr Ser Tyr Asp Thr Asn Lys Lys Gln
 1670 1675 1680

Ile Asn Val Ala Arg Leu Asp Gly Ser Phe Lys Asn Ala Val Val
 1685 1690 1695

Gln Gly Leu Glu Gln Pro His Gly Leu Val Val His Pro Leu Arg
 1700 1705 1710

Gly Lys Leu Tyr Trp Thr Asp Gly Asp Asn Ile Ser Met Ala Asn
 1715 1720 1725

Met Asp Gly Ser Asn Arg Thr Leu Leu Phe Ser Gly Gln Lys Gly
 1730 1735 1740

Pro Val Gly Leu Ala Ile Asp Phe Pro Glu Ser Lys Leu Tyr Trp
 1745 1750 1755

Ile Ser Ser Gly Asn His Thr Ile Asn Arg Cys Asn Leu Asp Gly
 1760 1765 1770

Ser Gly Leu Glu Val Ile Asp Ala Met Arg Ser Gln Leu Gly Lys
 1775 1780 1785

Ala Thr Ala Leu Ala Ile Met Gly Asp Lys Leu Trp Trp Ala Asp
 1790 1795 1800

Gln Val Ser Glu Lys Met Gly Thr Cys Ser Lys Ala Asp Gly Ser
 1805 1810 1815

10

20

30

40

Gly Ser Val Val Leu Arg Asn Ser Thr Thr Leu Val Met His Met
 1820 1825 1830

Lys Val Tyr Asp Glu Ser Ile Gln Leu Asp His Lys Gly Thr Asn
 1835 1840 1845

Pro Cys Ser Val Asn Asn Gly Asp Cys Ser Gln Leu Cys Leu Pro
 1850 1855 1860

Thr Ser Glu Thr Thr Arg Ser Cys Met Cys Thr Ala Gly Tyr Ser
 1865 1870 1875

Leu Arg Ser Gly Gln Gln Ala Cys Glu Gly Val Gly Ser Phe Leu
 1880 1885 1890

Leu Tyr Ser Val His Glu Gly Ile Arg Gly Ile Pro Leu Asp Pro
 1895 1900 1905

Asn Asp Lys Ser Asp Ala Leu Val Pro Val Ser Gly Thr Ser Leu
 1910 1915 1920

Ala Val Gly Ile Asp Phe His Ala Glu Asn Asp Thr Ile Tyr Trp
 1925 1930 1935

Val Asp Met Gly Leu Ser Thr Ile Ser Arg Ala Lys Arg Asp Gln
 1940 1945 1950

Thr Trp Arg Glu Asp Val Val Thr Asn Gly Ile Gly Arg Val Glu
 1955 1960 1965

Gly Ile Ala Val Asp Trp Ile Ala Gly Asn Ile Tyr Trp Thr Asp
 1970 1975 1980

Gln Gly Phe Asp Val Ile Glu Val Ala Arg Leu Asn Gly Ser Phe
 1985 1990 1995

Arg Tyr Val Val Ile Ser Gln Gly Leu Asp Lys Pro Arg Ala Ile
 2000 2005 2010

Thr Val His Pro Glu Lys Gly Tyr Leu Phe Trp Thr Glu Trp Gly
 2015 2020 2025

Gln Tyr Pro Arg Ile Glu Arg Ser Arg Leu Asp Gly Thr Glu Arg
 2030 2035 2040

10

20

30

40

Val Val Leu Val Asn Val Ser Ile Ser Trp Pro Asn Gly Ile Ser
 2045 2050 2055

 Val Asp Tyr Gln Asp Gly Lys Leu Tyr Trp Cys Asp Ala Arg Thr
 2060 2065 2070

 Asp Lys Ile Glu Arg Ile Asp Leu Glu Thr Gly Glu Asn Arg Glu
 2075 2080 2085

 Val Val Leu Ser Ser Asn Asn Met Asp Met Phe Ser Val Ser Val
 2090 2095 2100

 Phe Glu Asp Phe Ile Tyr Trp Ser Asp Arg Thr His Ala Asn Gly
 2105 2110 2115

 Ser Ile Lys Arg Gly Ser Lys Asp Asn Ala Thr Asp Ser Val Pro
 2120 2125 2130

 Leu Arg Thr Gly Ile Gly Val Gln Leu Lys Asp Ile Lys Val Phe
 2135 2140 2145

 Asn Arg Asp Arg Gln Lys Gly Thr Asn Val Cys Ala Val Ala Asn
 2150 2155 2160

 Gly Gly Cys Gln Gln Leu Cys Leu Tyr Arg Gly Arg Gly Gln Arg
 2165 2170 2175

 Ala Cys Ala Cys Ala His Gly Met Leu Ala Glu Asp Gly Ala Ser
 2180 2185 2190

 Cys Arg Glu Tyr Ala Gly Tyr Leu Leu Tyr Ser Glu Arg Thr Ile
 2195 2200 2205

 Leu Lys Ser Ile His Leu Ser Asp Glu Arg Asn Leu Asn Ala Pro
 2210 2215 2220

 Val Gln Pro Phe Glu Asp Pro Glu His Met Lys Asn Val Ile Ala
 2225 2230 2235

 Leu Ala Phe Asp Tyr Arg Ala Gly Thr Ser Pro Gly Thr Pro Asn
 2240 2245 2250

 Arg Ile Phe Phe Ser Asp Ile His Phe Gly Asn Ile Gln Gln Ile
 2255 2260 2265

10

20

30

40

Asn Asp Asp Gly Ser Arg Arg Ile Thr Ile Val Glu Asn Val Gly
 2270 2275 2280

Ser Val Glu Gly Leu Ala Tyr His Arg Gly Trp Asp Thr Leu Tyr
 2285 2290 2295

Trp Thr Ser Tyr Thr Thr Ser Thr Ile Thr Arg His Thr Val Asp
 2300 2305 2310

Gln Thr Arg Pro Gly Ala Phe Glu Arg Glu Thr Val Ile Thr Met
 2315 2320 2325

Ser Gly Asp Asp His Pro Arg Ala Phe Val Leu Asp Glu Cys Gln
 2330 2335 2340

Asn Leu Met Phe Trp Thr Asn Trp Asn Glu Gln His Pro Ser Ile
 2345 2350 2355

Met Arg Ala Ala Leu Ser Gly Ala Asn Val Leu Thr Leu Ile Glu
 2360 2365 2370

Lys Asp Ile Arg Thr Pro Asn Gly Leu Ala Ile Asp His Arg Ala
 2375 2380 2385

Glu Lys Leu Tyr Phe Ser Asp Ala Thr Leu Asp Lys Ile Glu Arg
 2390 2395 2400

Cys Glu Tyr Asp Gly Ser His Arg Tyr Val Ile Leu Lys Ser Glu
 2405 2410 2415

Pro Val His Pro Phe Gly Leu Ala Val Tyr Gly Glu His Ile Phe
 2420 2425 2430

Trp Thr Asp Trp Val Arg Arg Ala Val Gln Arg Ala Asn Lys His
 2435 2440 2445

Val Gly Ser Asn Met Lys Leu Leu Arg Val Asp Ile Pro Gln Gln
 2450 2455 2460

Pro Met Gly Ile Ile Ala Val Ala Asn Asp Thr Asn Ser Cys Glu
 2465 2470 2475

Leu Ser Pro Cys Arg Ile Asn Asn Gly Gly Cys Gln Asp Leu Cys
 2480 2485 2490

10

20

30

40

Leu Leu Thr His Gln Gly His Val Asn Cys Ser Cys Arg Gly Gly
2495 2500 2505

Arg Ile Leu Gln Asp Asp Leu Thr Cys Arg Ala Val
2510 2515 2520

<210> 8
<211> 4464
<212> PRT
<213> H. sapiens

<400> 8

Met Leu Thr Pro Pro Leu Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Ser Ala Leu
1 5 10 15

Val Ala Ala Ala Ile Asp Ala Pro Lys Thr Cys Ser Pro Lys Gln Phe
20 25 30

Ala Cys Arg Asp Gln Ile Thr Cys Ile Ser Lys Gly Trp Arg Cys Asp
35 40 45

Gly Glu Arg Asp Cys Pro Asp Gly Ser Asp Glu Ala Pro Glu Ile Cys
50 55 60

Pro Gln Ser Lys Ala Gln Arg Cys Gln Pro Asn Glu His Asn Cys Leu
65 70 75 80

Gly Thr Glu Leu Cys Val Pro Met Ser Arg Leu Cys Asn Gly Val Gln
85 90 95

Asp Cys Met Asp Gly Ser Asp Glu Gly Pro His Cys Arg Glu Leu Gln
100 105 110

Gly Asn Cys Ser Arg Leu Gly Cys Gln His His Cys Val Pro Thr Leu
115 120 125

Asp Gly Pro Thr Cys Tyr Cys Asn Ser Ser Phe Gln Leu Gln Ala Asp
130 135 140

Gly Lys Thr Cys Lys Asp Phe Asp Glu Cys Ser Val Tyr Gly Thr Cys
145 150 155 160

Ser Gln Leu Cys Thr Asn Thr Asp Gly Ser Phe Ile Cys Gly Cys Val
165 170 175

Glu Gly Tyr Leu Leu Gln Pro Asp Asn Arg Ser Cys Lys Ala Lys Asn
180 185 190

10

20

30

40

Glu Pro Val Asp Arg Pro Pro Val Leu Leu Ile Ala Asn Ser Gln Asn
195 200 205

Ile Leu Ala Thr Tyr Leu Ser Gly Ala Gln Val Ser Thr Ile Thr Pro
210 215 220

Thr Ser Thr Arg Gln Thr Thr Ala Met Asp Phe Ser Tyr Ala Asn Glu
225 230 235 240

Thr Val Cys Trp Val His Val Gly Asp Ser Ala Ala Gln Thr Gln Leu
245 250 255

10

Lys Cys Ala Arg Met Pro Gly Leu Lys Gly Phe Val Asp Glu His Thr
260 265 270

Ile Asn Ile Ser Leu Ser Leu His His Val Glu Gln Met Ala Ile Asp
275 280 285

Trp Leu Thr Gly Asn Phe Tyr Phe Val Asp Asp Ile Asp Asp Arg Ile
290 295 300

Phe Val Cys Asn Arg Asn Gly Asp Thr Cys Val Thr Leu Leu Asp Leu
305 310 315 320

20

Glu Leu Tyr Asn Pro Lys Gly Ile Ala Leu Asp Pro Ala Met Gly Lys
325 330 335

Val Phe Phe Thr Asp Tyr Gly Gln Ile Pro Lys Val Glu Arg Cys Asp
340 345 350

Met Asp Gly Gln Asn Arg Thr Lys Leu Val Asp Ser Lys Ile Val Phe
355 360 365

Pro His Gly Ile Thr Leu Asp Leu Val Ser Arg Leu Val Tyr Trp Ala
370 375 380

30

Asp Ala Tyr Leu Asp Tyr Ile Glu Val Val Asp Tyr Glu Gly Lys Gly
385 390 395 400

Arg Gln Thr Ile Ile Gln Gly Ile Leu Ile Glu His Leu Tyr Gly Leu
405 410 415

Thr Val Phe Glu Asn Tyr Leu Tyr Ala Thr Asn Ser Asp Asn Ala Asn
420 425 430

40

Ala Gln Gln Lys Thr Ser Val Ile Arg Val Asn Arg Phe Asn Ser Thr
435 440 445

Glu Tyr Gln Val Val Thr Arg Val Asp Lys Gly Gly Ala Leu His Ile
450 455 460

Tyr His Gln Arg Arg Gln Pro Arg Val Arg Ser His Ala Cys Glu Asn
465 470 475 480

Asp Gln Tyr Gly Lys Pro Gly Gly Cys Ser Asp Ile Cys Leu Leu Ala
485 490 495

10

Asn Ser His Lys Ala Arg Thr Cys Arg Cys Arg Ser Gly Phe Ser Leu
500 505 510

Gly Ser Asp Gly Lys Ser Cys Lys Lys Pro Glu His Glu Leu Phe Leu
515 520 525

Val Tyr Gly Lys Gly Arg Pro Gly Ile Ile Arg Gly Met Asp Met Gly
530 535 540

Ala Lys Val Pro Asp Glu His Met Ile Pro Ile Glu Asn Leu Met Asn
545 550 555 560

20

Pro Arg Ala Leu Asp Phe His Ala Glu Thr Gly Phe Ile Tyr Phe Ala
565 570 575

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

Arg Glu Thr Ile Leu Lys Asp Gly Ile His Asn Val Glu Gly Val Ala
595 600 605

Val Asp Trp Met Gly Asp Asn Leu Tyr Trp Thr Asp Asp Gly Pro Lys
610 615 620

30

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

Thr Leu Ile Glu Gly Lys Met Thr His Pro Arg Ala Ile Val Val Asp
645 650 655

Pro Leu Asn Gly Trp Met Tyr Trp Thr Asp Trp Glu Glu Asp Pro Lys
660 665 670

40

Asp Ser Arg Arg Gly Arg Leu Glu Arg Ala Trp Met Asp Gly Ser His
675 680 685

Arg Asp Ile Phe Val Thr Ser Lys Thr Val Leu Trp Pro Asn Gly Leu
690 695 700

Ser Leu Asp Ile Pro Ala Gly Arg Leu Tyr Trp Val Asp Ala Phe Tyr
705 710 715 720

Asp Arg Ile Glu Thr Ile Leu Leu Asn Gly Thr Asp Arg Lys Ile Val
725 730 735

Tyr Glu Gly Pro Glu Leu Asn His Ala Phe Gly Leu Cys His His Gly
740 745 750

Asn Tyr Leu Phe Trp Thr Glu Tyr Arg Ser Gly Ser Val Tyr Arg Leu
755 760 765

Glu Arg Gly Val Gly Gly Ala Pro Pro Thr Val Thr Leu Leu Arg Ser
770 775 780

Glu Arg Pro Pro Ile Phe Glu Ile Arg Met Tyr Asp Ala Gln Gln Gln
785 790 795 800

Gln Val Gly Thr Asn Lys Cys Arg Val Asn Asn Gly Gly Cys Ser Ser
805 810 815

Leu Cys Leu Ala Thr Pro Gly Ser Arg Gln Cys Ala Cys Ala Glu Asp
820 825 830

Gln Val Leu Asp Ala Asp Gly Val Thr Cys Leu Ala Asn Pro Ser Tyr
835 840 845

Val Pro Pro Pro Gln Cys Gln Pro Gly Glu Phe Ala Cys Ala Asn Ser
850 855 860

Arg Cys Ile Gln Glu Arg Trp Lys Cys Asp Gly Asp Asn Asp Cys Leu
865 870 875 880

Asp Asn Ser Asp Glu Ala Pro Ala Leu Cys His Gln His Thr Cys Pro
885 890 895

Ser Asp Arg Phe Lys Cys Glu Asn Asn Arg Cys Ile Pro Asn Arg Trp
900 905 910

10

20

30

40

Leu Cys Asp Gly Asp Asn Asp Cys Gly Asn Ser Glu Asp Glu Ser Asn
 915 920 925

Ala Thr Cys Ser Ala Arg Thr Cys Pro Pro Asn Gln Phe Ser Cys Ala
 930 935 940

Ser Gly Arg Cys Ile Pro Ile Ser Trp Thr Cys Asp Leu Asp Asp Asp
 945 950 955 960

Cys Gly Asp Arg Ser Asp Glu Ser Ala Ser Cys Ala Tyr Pro Thr Cys
 965 970 975

Phe Pro Leu Thr Gln Phe Thr Cys Asn Asn Gly Arg Cys Ile Asn Ile
 980 985 990

Asn Trp Arg Cys Asp Asn Asp Asn Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu
 995 1000 1005

Ala Gly Cys Ser His Ser Cys Ser Ser Thr Gln Phe Lys Cys Asn
 1010 1015 1020

Ser Gly Arg Cys Ile Pro Glu His Trp Thr Cys Asp Gly Asp Asn
 1025 1030 1035

Asp Cys Gly Asp Tyr Ser Asp Glu Thr His Ala Asn Cys Thr Asn
 1040 1045 1050

Gln Ala Thr Arg Pro Pro Gly Gly Cys His Thr Asp Glu Phe Gln
 1055 1060 1065

Cys Arg Leu Asp Gly Leu Cys Ile Pro Leu Arg Trp Arg Cys Asp
 1070 1075 1080

Gly Asp Thr Asp Cys Met Asp Ser Ser Asp Glu Lys Ser Cys Glu
 1085 1090 1095

Gly Val Thr His Val Cys Asp Pro Ser Val Lys Phe Gly Cys Lys
 1100 1105 1110

Asp Ser Ala Arg Cys Ile Ser Lys Ala Trp Val Cys Asp Gly Asp
 1115 1120 1125

Asn Asp Cys Glu Asp Asn Ser Asp Glu Glu Asn Cys Glu Ser Leu
 1130 1135 1140

10

20

30

40

Ala Cys Arg Pro Pro Ser His Pro Cys Ala Asn Asn Thr Ser Val
 1145 1150 1155

Cys Leu Pro Pro Asp Lys Leu Cys Asp Gly Asn Asp Asp Cys Gly
 1160 1165 1170

Asp Gly Ser Asp Glu Gly Glu Leu Cys Asp Gln Cys Ser Leu Asn
 1175 1180 1185

Asn Gly Gly Cys Ser His Asn Cys Ser Val Ala Pro Gly Glu Gly
 1190 1195 1200

Ile Val Cys Ser Cys Pro Leu Gly Met Glu Leu Gly Pro Asp Asn
 1205 1210 1215

His Thr Cys Gln Ile Gln Ser Tyr Cys Ala Lys His Leu Lys Cys
 1220 1225 1230

Ser Gln Lys Cys Asp Gln Asn Lys Phe Ser Val Lys Cys Ser Cys
 1235 1240 1245

Tyr Glu Gly Trp Val Leu Glu Pro Asp Gly Glu Ser Cys Arg Ser
 1250 1255 1260

Leu Asp Pro Phe Lys Pro Phe Ile Ile Phe Ser Asn Arg His Glu
 1265 1270 1275

Ile Arg Arg Ile Asp Leu His Lys Gly Asp Tyr Ser Val Leu Val
 1280 1285 1290

Pro Gly Leu Arg Asn Thr Ile Ala Leu Asp Phe His Leu Ser Gln
 1295 1300 1305

Ser Ala Leu Tyr Trp Thr Asp Val Val Glu Asp Lys Ile Tyr Arg
 1310 1315 1320

Gly Lys Leu Leu Asp Asn Gly Ala Leu Thr Ser Phe Glu Val Val
 1325 1330 1335

Ile Gln Tyr Gly Leu Ala Thr Pro Glu Gly Leu Ala Val Asp Trp
 1340 1345 1350

Ile Ala Gly Asn Ile Tyr Trp Val Glu Ser Asn Leu Asp Gln Ile
 1355 1360 1365

10

20

30

40

Glu Val Ala Lys Leu Asp Gly Thr Leu Arg Thr Thr Leu Leu Ala
 1370 1375 1380
 Gly Asp Ile Glu His Pro Arg Ala Ile Ala Leu Asp Pro Arg Asp
 1385 1390 1395
 Gly Ile Leu Phe Trp Thr Asp Trp Asp Ala Ser Leu Pro Arg Ile
 1400 1405 1410
 Glu Ala Ala Ser Met Ser Gly Ala Gly Arg Arg Thr Val His Arg
 1415 1420 1425
 Glu Thr Gly Ser Gly Gly Trp Pro Asn Gly Leu Thr Val Asp Tyr
 1430 1435 1440
 Leu Glu Lys Arg Ile Leu Trp Ile Asp Ala Arg Ser Asp Ala Ile
 1445 1450 1455
 Tyr Ser Ala Arg Tyr Asp Gly Ser Gly His Met Glu Val Leu Arg
 1460 1465 1470
 Gly His Glu Phe Leu Ser His Pro Phe Ala Val Thr Leu Tyr Gly
 1475 1480 1485
 Gly Glu Val Tyr Trp Thr Asp Trp Arg Thr Asn Thr Leu Ala Lys
 1490 1495 1500
 Ala Asn Lys Trp Thr Gly His Asn Val Thr Val Val Gln Arg Thr
 1505 1510 1515
 Asn Thr Gln Pro Phe Asp Leu Gln Val Tyr His Pro Ser Arg Gln
 1520 1525 1530
 Pro Met Ala Pro Asn Pro Cys Glu Ala Asn Gly Gly Gln Gly Pro
 1535 1540 1545
 Cys Ser His Leu Cys Leu Ile Asn Tyr Asn Arg Thr Val Ser Cys
 1550 1555 1560
 Ala Cys Pro His Leu Met Lys Leu His Lys Asp Asn Thr Thr Cys
 1565 1570 1575
 Tyr Glu Phe Lys Lys Phe Leu Leu Tyr Ala Arg Gln Met Glu Ile
 1580 1585 1590

10

20

30

40

Arg Gly Val Asp Leu Asp Ala Pro Tyr Tyr Asn Tyr Ile Ile Ser
 1595 1600 1605

Phe Thr Val Pro Asp Ile Asp Asn Val Thr Val Leu Asp Tyr Asp
 1610 1615 1620

Ala Arg Glu Gln Arg Val Tyr Trp Ser Asp Val Arg Thr Gln Ala
 1625 1630 1635

Ile Lys Arg Ala Phe Ile Asn Gly Thr Gly Val Glu Thr Val Val
 1640 1645 1650

Ser Ala Asp Leu Pro Asn Ala His Gly Leu Ala Val Asp Trp Val
 1655 1660 1665

Ser Arg Asn Leu Phe Trp Thr Ser Tyr Asp Thr Asn Lys Lys Gln
 1670 1675 1680

Ile Asn Val Ala Arg Leu Asp Gly Ser Phe Lys Asn Ala Val Val
 1685 1690 1695

Gln Gly Leu Glu Gln Pro His Gly Leu Val Val His Pro Leu Arg
 1700 1705 1710

Gly Lys Leu Tyr Trp Thr Asp Gly Asp Asn Ile Ser Met Ala Asn
 1715 1720 1725

Met Asp Gly Ser Asn Arg Thr Leu Leu Phe Ser Gly Gln Lys Gly
 1730 1735 1740

Pro Val Gly Leu Ala Ile Asp Phe Pro Glu Ser Lys Leu Tyr Trp
 1745 1750 1755

Ile Ser Ser Gly Asn His Thr Ile Asn Arg Cys Asn Leu Asp Gly
 1760 1765 1770

Ser Gly Leu Glu Val Ile Asp Ala Met Arg Ser Gln Leu Gly Lys
 1775 1780 1785

Ala Thr Ala Leu Ala Ile Met Gly Asp Lys Leu Trp Trp Ala Asp
 1790 1795 1800

Gln Val Ser Glu Lys Met Gly Thr Cys Ser Lys Ala Asp Gly Ser
 1805 1810 1815

10

20

30

40

Gly Ser Val Val Leu Arg Asn Ser Thr Thr Leu Val Met His Met
 1820 1825 1830

 Lys Val Tyr Asp Glu Ser Ile Gln Leu Asp His Lys Gly Thr Asn
 1835 1840 1845

 Pro Cys Ser Val Asn Asn Gly Asp Cys Ser Gln Leu Cys Leu Pro
 1850 1855 1860

 Thr Ser Glu Thr Thr Arg Ser Cys Met Cys Thr Ala Gly Tyr Ser
 1865 1870 1875

 Leu Arg Ser Gly Gln Gln Ala Cys Glu Gly Val Gly Ser Phe Leu
 1880 1885 1890

 Leu Tyr Ser Val His Glu Gly Ile Arg Gly Ile Pro Leu Asp Pro
 1895 1900 1905

 Asn Asp Lys Ser Asp Ala Leu Val Pro Val Ser Gly Thr Ser Leu
 1910 1915 1920

 Ala Val Gly Ile Asp Phe His Ala Glu Asn Asp Thr Ile Tyr Trp
 1925 1930 1935

 Val Asp Met Gly Leu Ser Thr Ile Ser Arg Ala Lys Arg Asp Gln
 1940 1945 1950

 Thr Trp Arg Glu Asp Val Val Thr Asn Gly Ile Gly Arg Val Glu
 1955 1960 1965

 Gly Ile Ala Val Asp Trp Ile Ala Gly Asn Ile Tyr Trp Thr Asp
 1970 1975 1980

 Gln Gly Phe Asp Val Ile Glu Val Ala Arg Leu Asn Gly Ser Phe
 1985 1990 1995

 Arg Tyr Val Val Ile Ser Gln Gly Leu Asp Lys Pro Arg Ala Ile
 2000 2005 2010

 Thr Val His Pro Glu Lys Gly Tyr Leu Phe Trp Thr Glu Trp Gly
 2015 2020 2025

 Gln Tyr Pro Arg Ile Glu Arg Ser Arg Leu Asp Gly Thr Glu Arg
 2030 2035 2040

10

20

30

40

Val Val Leu Val Asn Val Ser Ile Ser Trp Pro Asn Gly Ile Ser
 2045 2050 2055

 Val Asp Tyr Gln Asp Gly Lys Leu Tyr Trp Cys Asp Ala Arg Thr
 2060 2065 2070

 Asp Lys Ile Glu Arg Ile Asp Leu Glu Thr Gly Glu Asn Arg Glu
 2075 2080 2085

 Val Val Leu Ser Ser Asn Asn Met Asp Met Phe Ser Val Ser Val
 2090 2095 2100

 Phe Glu Asp Phe Ile Tyr Trp Ser Asp Arg Thr His Ala Asn Gly
 2105 2110 2115

 Ser Ile Lys Arg Gly Ser Lys Asp Asn Ala Thr Asp Ser Val Pro
 2120 2125 2130

 Leu Arg Thr Gly Ile Gly Val Gln Leu Lys Asp Ile Lys Val Phe
 2135 2140 2145

 Asn Arg Asp Arg Gln Lys Gly Thr Asn Val Cys Ala Val Ala Asn
 2150 2155 2160

 Gly Gly Cys Gln Gln Leu Cys Leu Tyr Arg Gly Arg Gly Gln Arg
 2165 2170 2175

 Ala Cys Ala Cys Ala His Gly Met Leu Ala Glu Asp Gly Ala Ser
 2180 2185 2190

 Cys Arg Glu Tyr Ala Gly Tyr Leu Leu Tyr Ser Glu Arg Thr Ile
 2195 2200 2205

 Leu Lys Ser Ile His Leu Ser Asp Glu Arg Asn Leu Asn Ala Pro
 2210 2215 2220

 Val Gln Pro Phe Glu Asp Pro Glu His Met Lys Asn Val Ile Ala
 2225 2230 2235

 Leu Ala Phe Asp Tyr Arg Ala Gly Thr Ser Pro Gly Thr Pro Asn
 2240 2245 2250

 Arg Ile Phe Phe Ser Asp Ile His Phe Gly Asn Ile Gln Gln Ile
 2255 2260 2265

10

20

30

40

Asn Asp Asp Gly Ser Arg Arg Ile Thr Ile Val Glu Asn Val Gly
2270 2275 2280

Ser Val Glu Gly Leu Ala Tyr His Arg Gly Trp Asp Thr Leu Tyr
2285 2290 2295

Trp Thr Ser Tyr Thr Thr Ser Thr Ile Thr Arg His Thr Val Asp
2300 2305 2310

Gln Thr Arg Pro Gly Ala Phe Glu Arg Glu Thr Val Ile Thr Met
2315 2320 2325

Ser Gly Asp Asp His Pro Arg Ala Phe Val Leu Asp Glu Cys Gln
2330 2335 2340

Asn Leu Met Phe Trp Thr Asn Trp Asn Glu Gln His Pro Ser Ile
2345 2350 2355

Met Arg Ala Ala Leu Ser Gly Ala Asn Val Leu Thr Leu Ile Glu
2360 2365 2370

Lys Asp Ile Arg Thr Pro Asn Gly Leu Ala Ile Asp His Arg Ala
2375 2380 2385

Glu Lys Leu Tyr Phe Ser Asp Ala Thr Leu Asp Lys Ile Glu Arg
2390 2395 2400

Cys Glu Tyr Asp Gly Ser His Arg Tyr Val Ile Leu Lys Ser Glu
2405 2410 2415

Pro Val His Pro Phe Gly Leu Ala Val Tyr Gly Glu His Ile Phe
2420 2425 2430

Trp Thr Asp Trp Val Arg Arg Ala Val Gln Arg Ala Asn Lys His
2435 2440 2445

Val Gly Ser Asn Met Lys Leu Leu Arg Val Asp Ile Pro Gln Gln
2450 2455 2460

Pro Met Gly Ile Ile Ala Val Ala Asn Asp Thr Asn Ser Cys Glu
2465 2470 2475

Leu Ser Pro Cys Arg Ile Asn Asn Gly Gly Cys Gln Asp Leu Cys
2480 2485 2490

10

20

30

40

Leu Leu Thr His Gln Gly His Val Asn Cys Ser Cys Arg Gly Gly
 2495 2500 2505
 Arg Ile Leu Gln Asp Asp Leu Thr Cys Arg Ala Val Asn Ser Ser
 2510 2515 2520
 Cys Arg Ala Gln Asp Glu Phe Glu Cys Ala Asn Gly Glu Cys Ile
 2525 2530 2535
 Asn Phe Ser Leu Thr Cys Asp Gly Val Pro His Cys Lys Asp Lys
 2540 2545 2550
 Ser Asp Glu Lys Pro Ser Tyr Cys Asn Ser Arg Arg Cys Lys Lys
 2555 2560 2565
 Thr Phe Arg Gln Cys Ser Asn Gly Arg Cys Val Ser Asn Met Leu
 2570 2575 2580
 Trp Cys Asn Gly Ala Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ile
 2585 2590 2595
 Pro Cys Asn Lys Thr Ala Cys Gly Val Gly Glu Phe Arg Cys Arg
 2600 2605 2610
 Asp Gly Thr Cys Ile Gly Asn Ser Ser Arg Cys Asn Gln Phe Val
 2615 2620 2625
 Asp Cys Glu Asp Ala Ser Asp Glu Met Asn Cys Ser Ala Thr Asp
 2630 2635 2640
 Cys Ser Ser Tyr Phe Arg Leu Gly Val Lys Gly Val Leu Phe Gln
 2645 2650 2655
 Pro Cys Glu Arg Thr Ser Leu Cys Tyr Ala Pro Ser Trp Val Cys
 2660 2665 2670
 Asp Gly Ala Asn Asp Cys Gly Asp Tyr Ser Asp Glu Arg Asp Cys
 2675 2680 2685
 Pro Gly Val Lys Arg Pro Arg Cys Pro Leu Asn Tyr Phe Ala Cys
 2690 2695 2700
 Pro Ser Gly Arg Cys Ile Pro Met Ser Trp Thr Cys Asp Lys Glu
 2705 2710 2715

10

20

30

40

Asp Asp Cys Glu His Gly Glu Asp Glu Thr His Cys Asn Lys Phe
2720 2725 2730

Cys Ser Glu Ala Gln Phe Glu Cys Gln Asn His Arg Cys Ile Ser
2735 2740 2745

Lys Gln Trp Leu Cys Asp Gly Ser Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser
2750 2755 2760

Asp Glu Ala Ala His Cys Glu Gly Lys Thr Cys Gly Pro Ser Ser
2765 2770 2775

Phe Ser Cys Pro Gly Thr His Val Cys Val Pro Glu Arg Trp Leu
2780 2785 2790

Cys Asp Gly Asp Lys Asp Cys Ala Asp Gly Ala Asp Glu Ser Ile
2795 2800 2805

Ala Ala Gly Cys Leu Tyr Asn Ser Thr Cys Asp Asp Arg Glu Phe
2810 2815 2820

Met Cys Gln Asn Arg Gln Cys Ile Pro Lys His Phe Val Cys Asp
2825 2830 2835

His Asp Arg Asp Cys Ala Asp Gly Ser Asp Glu Ser Pro Glu Cys
2840 2845 2850

Glu Tyr Pro Thr Cys Gly Pro Ser Glu Phe Arg Cys Ala Asn Gly
2855 2860 2865

Arg Cys Leu Ser Ser Arg Gln Trp Glu Cys Asp Gly Glu Asn Asp
2870 2875 2880

Cys His Asp Gln Ser Asp Glu Ala Pro Lys Asn Pro His Cys Thr
2885 2890 2895

Ser Pro Glu His Lys Cys Asn Ala Ser Ser Gln Phe Leu Cys Ser
2900 2905 2910

Ser Gly Arg Cys Val Ala Glu Ala Leu Leu Cys Asn Gly Gln Asp
2915 2920 2925

Asp Cys Gly Asp Ser Ser Asp Glu Arg Gly Cys His Ile Asn Glu
2930 2935 2940

10

20

30

40

Cys Leu Ser Arg Lys Leu Ser Gly Cys Ser Gln Asp Cys Glu Asp
2945 2950 2955

Leu Lys Ile Gly Phe Lys Cys Arg Cys Arg Pro Gly Phe Arg Leu
2960 2965 2970

Lys Asp Asp Gly Arg Thr Cys Ala Asp Val Asp Glu Cys Ser Thr
2975 2980 2985

Thr Phe Pro Cys Ser Gln Arg Cys Ile Asn Thr His Gly Ser Tyr
2990 2995 3000

Lys Cys Leu Cys Val Glu Gly Tyr Ala Pro Arg Gly Gly Asp Pro
3005 3010 3015

His Ser Cys Lys Ala Val Thr Asp Glu Glu Pro Phe Leu Ile Phe
3020 3025 3030

Ala Asn Arg Tyr Tyr Leu Arg Lys Leu Asn Leu Asp Gly Ser Asn
3035 3040 3045

Tyr Thr Leu Leu Lys Gln Gly Leu Asn Asn Ala Val Ala Leu Asp
3050 3055 3060

Phe Asp Tyr Arg Glu Gln Met Ile Tyr Trp Thr Asp Val Thr Thr
3065 3070 3075

Gln Gly Ser Met Ile Arg Arg Met His Leu Asn Gly Ser Asn Val
3080 3085 3090

Gln Val Leu His Arg Thr Gly Leu Ser Asn Pro Asp Gly Leu Ala
3095 3100 3105

Val Asp Trp Val Gly Gly Asn Leu Tyr Trp Cys Asp Lys Gly Arg
3110 3115 3120

Asp Thr Ile Glu Val Ser Lys Leu Asn Gly Ala Tyr Arg Thr Val
3125 3130 3135

Leu Val Ser Ser Gly Leu Arg Glu Pro Arg Ala Leu Val Val Asp
3140 3145 3150

Val Gln Asn Gly Tyr Leu Tyr Trp Thr Asp Trp Gly Asp His Ser
3155 3160 3165

10

20

30

40

Leu Ile Gly Arg Ile Gly Met Asp Gly Ser Ser Arg Ser Val Ile
3170 3175 3180

Val Asp Thr Lys Ile Thr Trp Pro Asn Gly Leu Thr Leu Asp Tyr
3185 3190 3195

Val Thr Glu Arg Ile Tyr Trp Ala Asp Ala Arg Glu Asp Tyr Ile
3200 3205 3210

Glu Phe Ala Ser Leu Asp Gly Ser Asn Arg His Val Val Leu Ser
3215 3220 3225

Gln Asp Ile Pro His Ile Phe Ala Leu Thr Leu Phe Glu Asp Tyr
3230 3235 3240

Val Tyr Trp Thr Asp Trp Glu Thr Lys Ser Ile Asn Arg Ala His
3245 3250 3255

Lys Thr Thr Gly Thr Asn Lys Thr Leu Leu Ile Ser Thr Leu His
3260 3265 3270

Arg Pro Met Asp Leu His Val Phe His Ala Leu Arg Gln Pro Asp
3275 3280 3285

Val Pro Asn His Pro Cys Lys Val Asn Asn Gly Gly Cys Ser Asn
3290 3295 3300

Leu Cys Leu Leu Ser Pro Gly Gly Gly His Lys Cys Ala Cys Pro
3305 3310 3315

Thr Asn Phe Tyr Leu Gly Ser Asp Gly Arg Thr Cys Val Ser Asn
3320 3325 3330

Cys Thr Ala Ser Gln Phe Val Cys Lys Asn Asp Lys Cys Ile Pro
3335 3340 3345

Phe Trp Trp Lys Cys Asp Thr Glu Asp Asp Cys Gly Asp His Ser
3350 3355 3360

Asp Glu Pro Pro Asp Cys Pro Glu Phe Lys Cys Arg Pro Gly Gln
3365 3370 3375

Phe Gln Cys Ser Thr Gly Ile Cys Thr Asn Pro Ala Phe Ile Cys
3380 3385 3390

10

20

30

40

Asp Gly Asp Asn Asp Cys Gln Asp Asn Ser Asp Glu Ala Asn Cys
 3395 3400 3405
 Asp Ile His Val Cys Leu Pro Ser Gln Phe Lys Cys Thr Asn Thr
 3410 3415 3420
 Asn Arg Cys Ile Pro Gly Ile Phe Arg Cys Asn Gly Gln Asp Asn
 3425 3430 3435
 Cys Gly Asp Gly Glu Asp Glu Arg Asp Cys Pro Glu Val Thr Cys
 3440 3445 3450
 Ala Pro Asn Gln Phe Gln Cys Ser Ile Thr Lys Arg Cys Ile Pro
 3455 3460 3465
 Arg Val Trp Val Cys Asp Arg Asp Asn Asp Cys Val Asp Gly Ser
 3470 3475 3480
 Asp Glu Pro Ala Asn Cys Thr Gln Met Thr Cys Gly Val Asp Glu
 3485 3490 3495
 Phe Arg Cys Lys Asp Ser Gly Arg Cys Ile Pro Ala Arg Trp Lys
 3500 3505 3510
 Cys Asp Gly Glu Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Pro Lys
 3515 3520 3525
 Glu Glu Cys Asp Glu Arg Thr Cys Glu Pro Tyr Gln Phe Arg Cys
 3530 3535 3540
 Lys Asn Asn Arg Cys Val Pro Gly Arg Trp Gln Cys Asp Tyr Asp
 3545 3550 3555
 Asn Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Glu Ser Cys Thr Pro Arg
 3560 3565 3570
 Pro Cys Ser Glu Ser Glu Phe Ser Cys Ala Asn Gly Arg Cys Ile
 3575 3580 3585
 Ala Gly Arg Trp Lys Cys Asp Gly Asp His Asp Cys Ala Asp Gly
 3590 3595 3600
 Ser Asp Glu Lys Asp Cys Thr Pro Arg Cys Asp Met Asp Gln Phe
 3605 3610 3615

10

20

30

40

Gln Cys Lys Ser Gly His Cys Ile Pro Leu Arg Trp Arg Cys Asp
3620 3625 3630

Ala Asp Ala Asp Cys Met Asp Gly Ser Asp Glu Glu Ala Cys Gly
3635 3640 3645

Thr Gly Val Arg Thr Cys Pro Leu Asp Glu Phe Gln Cys Asn Asn
3650 3655 3660

Thr Leu Cys Lys Pro Leu Ala Trp Lys Cys Asp Gly Glu Asp Asp
3665 3670 3675

Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Asn Pro Glu Glu Cys Ala Arg Phe
3680 3685 3690

Val Cys Pro Pro Asn Arg Pro Phe Arg Cys Lys Asn Asp Arg Val
3695 3700 3705

Cys Leu Trp Ile Gly Arg Gln Cys Asp Gly Thr Asp Asn Cys Gly
3710 3715 3720

Asp Gly Thr Asp Glu Glu Asp Cys Glu Pro Pro Thr Ala His Thr
3725 3730 3735

Thr His Cys Lys Asp Lys Lys Glu Phe Leu Cys Arg Asn Gln Arg
3740 3745 3750

Cys Leu Ser Ser Ser Leu Arg Cys Asn Met Phe Asp Asp Cys Gly
3755 3760 3765

Asp Gly Ser Asp Glu Glu Asp Cys Ser Ile Asp Pro Lys Leu Thr
3770 3775 3780

Ser Cys Ala Thr Asn Ala Ser Ile Cys Gly Asp Glu Ala Arg Cys
3785 3790 3795

Val Arg Thr Glu Lys Ala Ala Tyr Cys Ala Cys Arg Ser Gly Phe
3800 3805 3810

His Thr Val Pro Gly Gln Pro Gly Cys Gln Asp Ile Asn Glu Cys
3815 3820 3825

Leu Arg Phe Gly Thr Cys Ser Gln Leu Cys Asn Asn Thr Lys Gly
3830 3835 3840

10

20

30

40

Gly His Leu Cys Ser Cys Ala Arg Asn Phe Met Lys Thr His Asn
 3845 3850 3855
 Thr Cys Lys Ala Glu Gly Ser Glu Tyr Gln Val Leu Tyr Ile Ala
 3860 3865 3870
 Asp Asp Asn Glu Ile Arg Ser Leu Phe Pro Gly His Pro His Ser
 3875 3880 3885
 Ala Tyr Glu Gln Ala Phe Gln Gly Asp Glu Ser Val Arg Ile Asp
 3890 3895 3900
 Ala Met Asp Val His Val Lys Ala Gly Arg Val Tyr Trp Thr Asn
 3905 3910 3915
 Trp His Thr Gly Thr Ile Ser Tyr Arg Ser Leu Pro Pro Ala Ala
 3920 3925 3930
 Pro Pro Thr Thr Ser Asn Arg His Arg Arg Gln Ile Asp Arg Gly
 3935 3940 3945
 Val Thr His Leu Asn Ile Ser Gly Leu Lys Met Pro Arg Gly Ile
 3950 3955 3960
 Ala Ile Asp Trp Val Ala Gly Asn Val Tyr Trp Thr Asp Ser Gly
 3965 3970 3975
 Arg Asp Val Ile Glu Val Ala Gln Met Lys Gly Glu Asn Arg Lys
 3980 3985 3990
 Thr Leu Ile Ser Gly Met Ile Asp Glu Pro His Ala Ile Val Val
 3995 4000 4005
 Asp Pro Leu Arg Gly Thr Met Tyr Trp Ser Asp Trp Gly Asn His
 4010 4015 4020
 Pro Lys Ile Glu Thr Ala Ala Met Asp Gly Thr Leu Arg Glu Thr
 4025 4030 4035
 Leu Val Gln Asp Asn Ile Gln Trp Pro Thr Gly Leu Ala Val Asp
 4040 4045 4050
 Tyr His Asn Glu Arg Leu Tyr Trp Ala Asp Ala Lys Leu Ser Val
 4055 4060 4065

10

20

30

40

Ile Gly Ser Ile Arg Leu Asn Gly Thr Asp Pro Ile Val Ala Ala
4070 4075 4080

Asp Ser Lys Arg Gly Leu Ser His Pro Phe Ser Ile Asp Val Phe
4085 4090 4095

Glu Asp Tyr Ile Tyr Gly Val Thr Tyr Ile Asn Asn Arg Val Phe
4100 4105 4110

Lys Ile His Lys Phe Gly His Ser Pro Leu Val Asn Leu Thr Gly
4115 4120 4125

Gly Leu Ser His Ala Ser Asp Val Val Leu Tyr His Gln His Lys
4130 4135 4140

Gln Pro Glu Val Thr Asn Pro Cys Asp Arg Lys Lys Cys Glu Trp
4145 4150 4155

Leu Cys Leu Leu Ser Pro Ser Gly Pro Val Cys Thr Cys Pro Asn
4160 4165 4170

Gly Lys Arg Leu Asp Asn Gly Thr Cys Val Pro Val Pro Ser Pro
4175 4180 4185

Thr Pro Pro Pro Asp Ala Pro Arg Pro Gly Thr Cys Asn Leu Gln
4190 4195 4200

Cys Phe Asn Gly Gly Ser Cys Phe Leu Asn Ala Arg Arg Gln Pro
4205 4210 4215

Lys Cys Arg Cys Gln Pro Arg Tyr Thr Gly Asp Lys Cys Glu Leu
4220 4225 4230

Asp Gln Cys Trp Glu His Cys Arg Asn Gly Gly Thr Cys Ala Ala
4235 4240 4245

Ser Pro Ser Gly Met Pro Thr Cys Arg Cys Pro Thr Gly Phe Thr
4250 4255 4260

Gly Pro Lys Cys Thr Gln Gln Val Cys Ala Gly Tyr Cys Ala Asn
4265 4270 4275

Asn Ser Thr Cys Thr Val Asn Gln Gly Asn Gln Pro Gln Cys Arg
4280 4285 4290

10

20

30

40

Cys Leu Pro Gly Phe Leu Gly Asp Arg Cys Gln Tyr Arg Gln Cys
4295 4300 4305

Ser Gly Tyr Cys Glu Asn Phe Gly Thr Cys Gln Met Ala Ala Asp
4310 4315 4320

Gly Ser Arg Gln Cys Arg Cys Thr Ala Tyr Phe Glu Gly Ser Arg
4325 4330 4335

Cys Glu Val Asn Lys Cys Ser Arg Cys Leu Glu Gly Ala Cys Val
4340 4345 4350

Val Asn Lys Gln Ser Gly Asp Val Thr Cys Asn Cys Thr Asp Gly
4355 4360 4365

Arg Val Ala Pro Ser Cys Leu Thr Cys Val Gly His Cys Ser Asn
4370 4375 4380

Gly Gly Ser Cys Thr Met Asn Ser Lys Met Met Pro Glu Cys Gln
4385 4390 4395

Cys Pro Pro His Met Thr Gly Pro Arg Cys Glu Glu His Val Phe
4400 4405 4410

Ser Gln Gln Gln Pro Gly Gly Gly Arg Leu Val Pro Arg Gly Ser
4415 4420 4425

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ile Glu Gly His Val Gly
4430 4435 4440

Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Gly
4445 4450 4455

His His His His His His
4460

<210> 9
<211> 4419
<212> PRT
<213> H. sapiens

<400> 9

Met Leu Thr Pro Pro Leu Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Ser Ala Leu
1 5 10 15

Val Ala Ala Ala Ile Asp Ala Pro Lys Thr Cys Ser Pro Lys Gln Phe
20 25 30

10

20

30

40

Ala Cys Arg Asp Gln Ile Thr Cys Ile Ser Lys Gly Trp Arg Cys Asp
35 40 45

Gly Glu Arg Asp Cys Pro Asp Gly Ser Asp Glu Ala Pro Glu Ile Cys
50 55 60

Pro Gln Ser Lys Ala Gln Arg Cys Gln Pro Asn Glu His Asn Cys Leu
65 70 75 80

Gly Thr Glu Leu Cys Val Pro Met Ser Arg Leu Cys Asn Gly Val Gln
85 90 95

Asp Cys Met Asp Gly Ser Asp Glu Gly Pro His Cys Arg Glu Leu Gln
100 105 110

Gly Asn Cys Ser Arg Leu Gly Cys Gln His His Cys Val Pro Thr Leu
115 120 125

Asp Gly Pro Thr Cys Tyr Cys Asn Ser Ser Phe Gln Leu Gln Ala Asp
130 135 140

Gly Lys Thr Cys Lys Asp Phe Asp Glu Cys Ser Val Tyr Gly Thr Cys
145 150 155 160

Ser Gln Leu Cys Thr Asn Thr Asp Gly Ser Phe Ile Cys Gly Cys Val
165 170 175

Glu Gly Tyr Leu Leu Gln Pro Asp Asn Arg Ser Cys Lys Ala Lys Asn
180 185 190

Glu Pro Val Asp Arg Pro Pro Val Leu Leu Ile Ala Asn Ser Gln Asn
195 200 205

Ile Leu Ala Thr Tyr Leu Ser Gly Ala Gln Val Ser Thr Ile Thr Pro
210 215 220

Thr Ser Thr Arg Gln Thr Thr Ala Met Asp Phe Ser Tyr Ala Asn Glu
225 230 235 240

Thr Val Cys Trp Val His Val Gly Asp Ser Ala Ala Gln Thr Gln Leu
245 250 255

Lys Cys Ala Arg Met Pro Gly Leu Lys Gly Phe Val Asp Glu His Thr
260 265 270

10

20

30

40

Ile Asn Ile Ser Leu Ser Leu His His Val Glu Gln Met Ala Ile Asp
 275 280 285

Trp Leu Thr Gly Asn Phe Tyr Phe Val Asp Asp Ile Asp Asp Arg Ile
 290 295 300

Phe Val Cys Asn Arg Asn Gly Asp Thr Cys Val Thr Leu Leu Asp Leu
 305 310 315 320

Glu Leu Tyr Asn Pro Lys Gly Ile Ala Leu Asp Pro Ala Met Gly Lys
 325 330 335

10

Val Phe Phe Thr Asp Tyr Gly Gln Ile Pro Lys Val Glu Arg Cys Asp
 340 345 350

Met Asp Gly Gln Asn Arg Thr Lys Leu Val Asp Ser Lys Ile Val Phe
 355 360 365

Pro His Gly Ile Thr Leu Asp Leu Val Ser Arg Leu Val Tyr Trp Ala
 370 375 380

Asp Ala Tyr Leu Asp Tyr Ile Glu Val Val Asp Tyr Glu Gly Lys Gly
 385 390 395 400

20

Arg Gln Thr Ile Ile Gln Gly Ile Leu Ile Glu His Leu Tyr Gly Leu
 405 410 415

Thr Val Phe Glu Asn Tyr Leu Tyr Ala Thr Asn Ser Asp Asn Ala Asn
 420 425 430

Ala Gln Gln Lys Thr Ser Val Ile Arg Val Asn Arg Phe Asn Ser Thr
 435 440 445

Glu Tyr Gln Val Val Thr Arg Val Asp Lys Gly Gly Ala Leu His Ile
 450 455 460

30

Tyr His Gln Arg Arg Gln Pro Arg Val Arg Ser His Ala Cys Glu Asn
 465 470 475 480

Asp Gln Tyr Gly Lys Pro Gly Gly Cys Ser Asp Ile Cys Leu Leu Ala
 485 490 495

Asn Ser His Lys Ala Arg Thr Cys Arg Cys Arg Ser Gly Phe Ser Leu
 500 505 510

40

Gly Ser Asp Gly Lys Ser Cys Lys Lys Pro Glu His Glu Leu Phe Leu
 515 520 525

Val Tyr Gly Lys Gly Arg Pro Gly Ile Ile Arg Gly Met Asp Met Gly
 530 535 540

Ala Lys Val Pro Asp Glu His Met Ile Pro Ile Glu Asn Leu Met Asn
 545 550 555 560

Pro Arg Ala Leu Asp Phe His Ala Glu Thr Gly Phe Ile Tyr Phe Ala
 565 570 575

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

Arg Glu Thr Ile Leu Lys Asp Gly Ile His Asn Val Glu Gly Val Ala
 595 600 605

Val Asp Trp Met Gly Asp Asn Leu Tyr Trp Thr Asp Asp Gly Pro Lys
 610 615 620

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

Thr Leu Ile Glu Gly Lys Met Thr His Pro Arg Ala Ile Val Val Asp
 645 650 655

Pro Leu Asn Gly Trp Met Tyr Trp Thr Asp Trp Glu Glu Asp Pro Lys
 660 665 670

Asp Ser Arg Arg Gly Arg Leu Glu Arg Ala Trp Met Asp Gly Ser His
 675 680 685

Arg Asp Ile Phe Val Thr Ser Lys Thr Val Leu Trp Pro Asn Gly Leu
 690 695 700

Ser Leu Asp Ile Pro Ala Gly Arg Leu Tyr Trp Val Asp Ala Phe Tyr
 705 710 715 720

Asp Arg Ile Glu Thr Ile Leu Leu Asn Gly Thr Asp Arg Lys Ile Val
 725 730 735

Tyr Glu Gly Pro Glu Leu Asn His Ala Phe Gly Leu Cys His His Gly
 740 745 750

10

20

30

40

Asn Tyr Leu Phe Trp Thr Glu Tyr Arg Ser Gly Ser Val Tyr Arg Leu
 755 760 765

Glu Arg Gly Val Gly Gly Ala Pro Pro Thr Val Thr Leu Leu Arg Ser
 770 775 780

Glu Arg Pro Pro Ile Phe Glu Ile Arg Met Tyr Asp Ala Gln Gln Gln
 785 790 795 800

Gln Val Gly Thr Asn Lys Cys Arg Val Asn Asn Gly Gly Cys Ser Ser
 805 810 815

Leu Cys Leu Ala Thr Pro Gly Ser Arg Gln Cys Ala Cys Ala Glu Asp
 820 825 830

Gln Val Leu Asp Ala Asp Gly Val Thr Cys Leu Ala Asn Pro Ser Tyr
 835 840 845

Val Pro Pro Pro Gln Cys Gln Pro Gly Glu Phe Ala Cys Ala Asn Ser
 850 855 860

Arg Cys Ile Gln Glu Arg Trp Lys Cys Asp Gly Asp Asn Asp Cys Leu
 865 870 875 880

Asp Asn Ser Asp Glu Ala Pro Ala Leu Cys His Gln His Thr Cys Pro
 885 890 895

Ser Asp Arg Phe Lys Cys Glu Asn Asn Arg Cys Ile Pro Asn Arg Trp
 900 905 910

Leu Cys Asp Gly Asp Asn Asp Cys Gly Asn Ser Glu Asp Glu Ser Asn
 915 920 925

Ala Thr Cys Ser Ala Arg Thr Cys Pro Pro Asn Gln Phe Ser Cys Ala
 930 935 940

Ser Gly Arg Cys Ile Pro Ile Ser Trp Thr Cys Asp Leu Asp Asp Asp
 945 950 955 960

Cys Gly Asp Arg Ser Asp Glu Ser Ala Ser Cys Ala Tyr Pro Thr Cys
 965 970 975

Phe Pro Leu Thr Gln Phe Thr Cys Asn Asn Gly Arg Cys Ile Asn Ile
 980 985 990

10

20

30

40

Asn Trp Arg Cys Asp Asn Asp Asn Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu
995 1000 1005

Ala Gly Cys Ser His Ser Cys Ser Ser Thr Gln Phe Lys Cys Asn
1010 1015 1020

Ser Gly Arg Cys Ile Pro Glu His Trp Thr Cys Asp Gly Asp Asn
1025 1030 1035

Asp Cys Gly Asp Tyr Ser Asp Glu Thr His Ala Asn Cys Thr Asn
1040 1045 1050

Gln Ala Thr Arg Pro Pro Gly Gly Cys His Thr Asp Glu Phe Gln
1055 1060 1065

Cys Arg Leu Asp Gly Leu Cys Ile Pro Leu Arg Trp Arg Cys Asp
1070 1075 1080

Gly Asp Thr Asp Cys Met Asp Ser Ser Asp Glu Lys Ser Cys Glu
1085 1090 1095

Gly Val Thr His Val Cys Asp Pro Ser Val Lys Phe Gly Cys Lys
1100 1105 1110

Asp Ser Ala Arg Cys Ile Ser Lys Ala Trp Val Cys Asp Gly Asp
1115 1120 1125

Asn Asp Cys Glu Asp Asn Ser Asp Glu Glu Asn Cys Glu Ser Leu
1130 1135 1140

Ala Cys Arg Pro Pro Ser His Pro Cys Ala Asn Asn Thr Ser Val
1145 1150 1155

Cys Leu Pro Pro Asp Lys Leu Cys Asp Gly Asn Asp Asp Cys Gly
1160 1165 1170

Asp Gly Ser Asp Glu Gly Glu Leu Cys Asp Gln Cys Ser Leu Asn
1175 1180 1185

Asn Gly Gly Cys Ser His Asn Cys Ser Val Ala Pro Gly Glu Gly
1190 1195 1200

Ile Val Cys Ser Cys Pro Leu Gly Met Glu Leu Gly Pro Asp Asn
1205 1210 1215

10

20

30

40

His Thr Cys Gln Ile Gln Ser Tyr Cys Ala Lys His Leu Lys Cys
 1220 1225 1230

 Ser Gln Lys Cys Asp Gln Asn Lys Phe Ser Val Lys Cys Ser Cys
 1235 1240 1245

 Tyr Glu Gly Trp Val Leu Glu Pro Asp Gly Glu Ser Cys Arg Ser
 1250 1255 1260

 Leu Asp Pro Phe Lys Pro Phe Ile Ile Phe Ser Asn Arg His Glu
 1265 1270 1275

 Ile Arg Arg Ile Asp Leu His Lys Gly Asp Tyr Ser Val Leu Val
 1280 1285 1290

 Pro Gly Leu Arg Asn Thr Ile Ala Leu Asp Phe His Leu Ser Gln
 1295 1300 1305

 Ser Ala Leu Tyr Trp Thr Asp Val Val Glu Asp Lys Ile Tyr Arg
 1310 1315 1320

 Gly Lys Leu Leu Asp Asn Gly Ala Leu Thr Ser Phe Glu Val Val
 1325 1330 1335

 Ile Gln Tyr Gly Leu Ala Thr Pro Glu Gly Leu Ala Val Asp Trp
 1340 1345 1350

 Ile Ala Gly Asn Ile Tyr Trp Val Glu Ser Asn Leu Asp Gln Ile
 1355 1360 1365

 Glu Val Ala Lys Leu Asp Gly Thr Leu Arg Thr Thr Leu Leu Ala
 1370 1375 1380

 Gly Asp Ile Glu His Pro Arg Ala Ile Ala Leu Asp Pro Arg Asp
 1385 1390 1395

 Gly Ile Leu Phe Trp Thr Asp Trp Asp Ala Ser Leu Pro Arg Ile
 1400 1405 1410

 Glu Ala Ala Ser Met Ser Gly Ala Gly Arg Arg Thr Val His Arg
 1415 1420 1425

 Glu Thr Gly Ser Gly Gly Trp Pro Asn Gly Leu Thr Val Asp Tyr
 1430 1435 1440

10

20

30

40

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

10

20

30

40

Ser Arg Asn Leu Phe Trp Thr Ser Tyr Asp Thr Asn Lys Lys Gln
1670 1675 1680

Ile Asn Val Ala Arg Leu Asp Gly Ser Phe Lys Asn Ala Val Val
1685 1690 1695

Gln Gly Leu Glu Gln Pro His Gly Leu Val Val His Pro Leu Arg
1700 1705 1710

Gly Lys Leu Tyr Trp Thr Asp Gly Asp Asn Ile Ser Met Ala Asn
1715 1720 1725

Met Asp Gly Ser Asn Arg Thr Leu Leu Phe Ser Gly Gln Lys Gly
1730 1735 1740

Pro Val Gly Leu Ala Ile Asp Phe Pro Glu Ser Lys Leu Tyr Trp
1745 1750 1755

Ile Ser Ser Gly Asn His Thr Ile Asn Arg Cys Asn Leu Asp Gly
1760 1765 1770

Ser Gly Leu Glu Val Ile Asp Ala Met Arg Ser Gln Leu Gly Lys
1775 1780 1785

Ala Thr Ala Leu Ala Ile Met Gly Asp Lys Leu Trp Trp Ala Asp
1790 1795 1800

Gln Val Ser Glu Lys Met Gly Thr Cys Ser Lys Ala Asp Gly Ser
1805 1810 1815

Gly Ser Val Val Leu Arg Asn Ser Thr Thr Leu Val Met His Met
1820 1825 1830

Lys Val Tyr Asp Glu Ser Ile Gln Leu Asp His Lys Gly Thr Asn
1835 1840 1845

Pro Cys Ser Val Asn Asn Gly Asp Cys Ser Gln Leu Cys Leu Pro
1850 1855 1860

Thr Ser Glu Thr Thr Arg Ser Cys Met Cys Thr Ala Gly Tyr Ser
1865 1870 1875

Leu Arg Ser Gly Gln Gln Ala Cys Glu Gly Val Gly Ser Phe Leu
1880 1885 1890

10

20

30

40

Leu Tyr Ser Val His Glu Gly Ile Arg Gly Ile Pro Leu Asp Pro
 1895 1900 1905

Asn Asp Lys Ser Asp Ala Leu Val Pro Val Ser Gly Thr Ser Leu
 1910 1915 1920

Ala Val Gly Ile Asp Phe His Ala Glu Asn Asp Thr Ile Tyr Trp
 1925 1930 1935

Val Asp Met Gly Leu Ser Thr Ile Ser Arg Ala Lys Arg Asp Gln
 1940 1945 1950

Thr Trp Arg Glu Asp Val Val Thr Asn Gly Ile Gly Arg Val Glu
 1955 1960 1965

Gly Ile Ala Val Asp Trp Ile Ala Gly Asn Ile Tyr Trp Thr Asp
 1970 1975 1980

Gln Gly Phe Asp Val Ile Glu Val Ala Arg Leu Asn Gly Ser Phe
 1985 1990 1995

Arg Tyr Val Val Ile Ser Gln Gly Leu Asp Lys Pro Arg Ala Ile
 2000 2005 2010

Thr Val His Pro Glu Lys Gly Tyr Leu Phe Trp Thr Glu Trp Gly
 2015 2020 2025

Gln Tyr Pro Arg Ile Glu Arg Ser Arg Leu Asp Gly Thr Glu Arg
 2030 2035 2040

Val Val Leu Val Asn Val Ser Ile Ser Trp Pro Asn Gly Ile Ser
 2045 2050 2055

Val Asp Tyr Gln Asp Gly Lys Leu Tyr Trp Cys Asp Ala Arg Thr
 2060 2065 2070

Asp Lys Ile Glu Arg Ile Asp Leu Glu Thr Gly Glu Asn Arg Glu
 2075 2080 2085

Val Val Leu Ser Ser Asn Asn Met Asp Met Phe Ser Val Ser Val
 2090 2095 2100

Phe Glu Asp Phe Ile Tyr Trp Ser Asp Arg Thr His Ala Asn Gly
 2105 2110 2115

10

20

30

40

Ser Ile Lys Arg Gly Ser Lys Asp Asn Ala Thr Asp Ser Val Pro
 2120 2125 2130

 Leu Arg Thr Gly Ile Gly Val Gln Leu Lys Asp Ile Lys Val Phe
 2135 2140 2145

 Asn Arg Asp Arg Gln Lys Gly Thr Asn Val Cys Ala Val Ala Asn
 2150 2155 2160

 Gly Gly Cys Gln Gln Leu Cys Leu Tyr Arg Gly Arg Gly Gln Arg
 2165 2170 2175

 Ala Cys Ala Cys Ala His Gly Met Leu Ala Glu Asp Gly Ala Ser
 2180 2185 2190

 Cys Arg Glu Tyr Ala Gly Tyr Leu Leu Tyr Ser Glu Arg Thr Ile
 2195 2200 2205

 Leu Lys Ser Ile His Leu Ser Asp Glu Arg Asn Leu Asn Ala Pro
 2210 2215 2220

 Val Gln Pro Phe Glu Asp Pro Glu His Met Lys Asn Val Ile Ala
 2225 2230 2235

 Leu Ala Phe Asp Tyr Arg Ala Gly Thr Ser Pro Gly Thr Pro Asn
 2240 2245 2250

 Arg Ile Phe Phe Ser Asp Ile His Phe Gly Asn Ile Gln Gln Ile
 2255 2260 2265

 Asn Asp Asp Gly Ser Arg Arg Ile Thr Ile Val Glu Asn Val Gly
 2270 2275 2280

 Ser Val Glu Gly Leu Ala Tyr His Arg Gly Trp Asp Thr Leu Tyr
 2285 2290 2295

 Trp Thr Ser Tyr Thr Thr Ser Thr Ile Thr Arg His Thr Val Asp
 2300 2305 2310

 Gln Thr Arg Pro Gly Ala Phe Glu Arg Glu Thr Val Ile Thr Met
 2315 2320 2325

 Ser Gly Asp Asp His Pro Arg Ala Phe Val Leu Asp Glu Cys Gln
 2330 2335 2340

10

20

30

40

Asn Leu Met Phe Trp Thr Asn Trp Asn Glu Gln His Pro Ser Ile
 2345 2350 2355

Met Arg Ala Ala Leu Ser Gly Ala Asn Val Leu Thr Leu Ile Glu
 2360 2365 2370

Lys Asp Ile Arg Thr Pro Asn Gly Leu Ala Ile Asp His Arg Ala
 2375 2380 2385

Glu Lys Leu Tyr Phe Ser Asp Ala Thr Leu Asp Lys Ile Glu Arg
 2390 2395 2400

Cys Glu Tyr Asp Gly Ser His Arg Tyr Val Ile Leu Lys Ser Glu
 2405 2410 2415

Pro Val His Pro Phe Gly Leu Ala Val Tyr Gly Glu His Ile Phe
 2420 2425 2430

Trp Thr Asp Trp Val Arg Arg Ala Val Gln Arg Ala Asn Lys His
 2435 2440 2445

Val Gly Ser Asn Met Lys Leu Leu Arg Val Asp Ile Pro Gln Gln
 2450 2455 2460

Pro Met Gly Ile Ile Ala Val Ala Asn Asp Thr Asn Ser Cys Glu
 2465 2470 2475

Leu Ser Pro Cys Arg Ile Asn Asn Gly Gly Cys Gln Asp Leu Cys
 2480 2485 2490

Leu Leu Thr His Gln Gly His Val Asn Cys Ser Cys Arg Gly Gly
 2495 2500 2505

Arg Ile Leu Gln Asp Asp Leu Thr Cys Arg Ala Val Asn Ser Ser
 2510 2515 2520

Cys Arg Ala Gln Asp Glu Phe Glu Cys Ala Asn Gly Glu Cys Ile
 2525 2530 2535

Asn Phe Ser Leu Thr Cys Asp Gly Val Pro His Cys Lys Asp Lys
 2540 2545 2550

Ser Asp Glu Lys Pro Ser Tyr Cys Asn Ser Arg Arg Cys Lys Lys
 2555 2560 2565

10

20

30

40

Thr Phe Arg Gln Cys Ser Asn Gly Arg Cys Val Ser Asn Met Leu
2570 2575 2580

Trp Cys Asn Gly Ala Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ile
2585 2590 2595

Pro Cys Asn Lys Thr Ala Cys Gly Val Gly Glu Phe Arg Cys Arg
2600 2605 2610

Asp Gly Thr Cys Ile Gly Asn Ser Ser Arg Cys Asn Gln Phe Val
2615 2620 2625

Asp Cys Glu Asp Ala Ser Asp Glu Met Asn Cys Ser Ala Thr Asp
2630 2635 2640

Cys Ser Ser Tyr Phe Arg Leu Gly Val Lys Gly Val Leu Phe Gln
2645 2650 2655

Pro Cys Glu Arg Thr Ser Leu Cys Tyr Ala Pro Ser Trp Val Cys
2660 2665 2670

Asp Gly Ala Asn Asp Cys Gly Asp Tyr Ser Asp Glu Arg Asp Cys
2675 2680 2685

Pro Gly Val Lys Arg Pro Arg Cys Pro Leu Asn Tyr Phe Ala Cys
2690 2695 2700

Pro Ser Gly Arg Cys Ile Pro Met Ser Trp Thr Cys Asp Lys Glu
2705 2710 2715

Asp Asp Cys Glu His Gly Glu Asp Glu Thr His Cys Asn Lys Phe
2720 2725 2730

Cys Ser Glu Ala Gln Phe Glu Cys Gln Asn His Arg Cys Ile Ser
2735 2740 2745

Lys Gln Trp Leu Cys Asp Gly Ser Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser
2750 2755 2760

Asp Glu Ala Ala His Cys Glu Gly Lys Thr Cys Gly Pro Ser Ser
2765 2770 2775

Phe Ser Cys Pro Gly Thr His Val Cys Val Pro Glu Arg Trp Leu
2780 2785 2790

10

20

30

40

Cys Asp Gly Asp Lys Asp Cys Ala Asp Gly Ala Asp Glu Ser Ile
 2795 2800 2805

Ala Ala Gly Cys Leu Tyr Asn Ser Thr Cys Asp Asp Arg Glu Phe
 2810 2815 2820

Met Cys Gln Asn Arg Gln Cys Ile Pro Lys His Phe Val Cys Asp
 2825 2830 2835

His Asp Arg Asp Cys Ala Asp Gly Ser Asp Glu Ser Pro Glu Cys
 2840 2845 2850

Glu Tyr Pro Thr Cys Gly Pro Ser Glu Phe Arg Cys Ala Asn Gly
 2855 2860 2865

Arg Cys Leu Ser Ser Arg Gln Trp Glu Cys Asp Gly Glu Asn Asp
 2870 2875 2880

Cys His Asp Gln Ser Asp Glu Ala Pro Lys Asn Pro His Cys Thr
 2885 2890 2895

Ser Pro Glu His Lys Cys Asn Ala Ser Ser Gln Phe Leu Cys Ser
 2900 2905 2910

Ser Gly Arg Cys Val Ala Glu Ala Leu Leu Cys Asn Gly Gln Asp
 2915 2920 2925

Asp Cys Gly Asp Ser Ser Asp Glu Arg Gly Cys His Ile Asn Glu
 2930 2935 2940

Cys Leu Ser Arg Lys Leu Ser Gly Cys Ser Gln Asp Cys Glu Asp
 2945 2950 2955

Leu Lys Ile Gly Phe Lys Cys Arg Cys Arg Pro Gly Phe Arg Leu
 2960 2965 2970

Lys Asp Asp Gly Arg Thr Cys Ala Asp Val Asp Glu Cys Ser Thr
 2975 2980 2985

Thr phe Pro Cys Ser Gln Arg Cys Ile Asn Thr His Gly Ser Tyr
 2990 2995 3000

Lys Cys Leu Cys Val Glu Gly Tyr Ala Pro Arg Gly Gly Asp Pro
 3005 3010 3015

10

20

30

40

His Ser Cys Lys Ala Val Thr Asp Glu Glu Pro Phe Leu Ile Phe
 3020 3025 3030
 Ala Asn Arg Tyr Tyr Leu Arg Lys Leu Asn Leu Asp Gly Ser Asn
 3035 3040 3045
 Tyr Thr Leu Leu Lys Gln Gly Leu Asn Asn Ala Val Ala Leu Asp
 3050 3055 3060
 Phe Asp Tyr Arg Glu Gln Met Ile Tyr Trp Thr Asp Val Thr Thr
 3065 3070 3075
 Gln Gly Ser Met Ile Arg Arg Met His Leu Asn Gly Ser Asn Val
 3080 3085 3090
 Gln Val Leu His Arg Thr Gly Leu Ser Asn Pro Asp Gly Leu Ala
 3095 3100 3105
 Val Asp Trp Val Gly Gly Asn Leu Tyr Trp Cys Asp Lys Gly Arg
 3110 3115 3120
 Asp Thr Ile Glu Val Ser Lys Leu Asn Gly Ala Tyr Arg Thr Val
 3125 3130 3135
 Leu Val Ser Ser Gly Leu Arg Glu Pro Arg Ala Leu Val Val Asp
 3140 3145 3150
 Val Gln Asn Gly Tyr Leu Tyr Trp Thr Asp Trp Gly Asp His Ser
 3155 3160 3165
 Leu Ile Gly Arg Ile Gly Met Asp Gly Ser Ser Arg Ser Val Ile
 3170 3175 3180
 Val Asp Thr Lys Ile Thr Trp Pro Asn Gly Leu Thr Leu Asp Tyr
 3185 3190 3195
 Val Thr Glu Arg Ile Tyr Trp Ala Asp Ala Arg Glu Asp Tyr Ile
 3200 3205 3210
 Glu Phe Ala Ser Leu Asp Gly Ser Asn Arg His Val Val Leu Ser
 3215 3220 3225
 Gln Asp Ile Pro His Ile Phe Ala Leu Thr Leu Phe Glu Asp Tyr
 3230 3235 3240

10

20

30

40

Val Tyr Trp Thr Asp Trp Glu Thr Lys Ser Ile Asn Arg Ala His
 3245 3250 3255

 Lys Thr Thr Gly Thr Asn Lys Thr Leu Leu Ile Ser Thr Leu His
 3260 3265 3270

 Arg Pro Met Asp Leu His Val Phe His Ala Leu Arg Gln Pro Asp
 3275 3280 3285

 Val Pro Asn His Pro Cys Lys Val Asn Asn Gly Gly Cys Ser Asn
 3290 3295 3300

 Leu Cys Leu Leu Ser Pro Gly Gly Gly His Lys Cys Ala Cys Pro
 3305 3310 3315

 Thr Asn Phe Tyr Leu Gly Ser Asp Gly Arg Thr Cys Val Ser Asn
 3320 3325 3330

 Cys Thr Ala Ser Gln Phe Val Cys Lys Asn Asp Lys Cys Ile Pro
 3335 3340 3345

 Phe Trp Trp Lys Cys Asp Thr Glu Asp Asp Cys Gly Asp His Ser
 3350 3355 3360

 Asp Glu Pro Pro Asp Cys Pro Glu Phe Lys Cys Arg Pro Gly Gln
 3365 3370 3375

 Phe Gln Cys Ser Thr Gly Ile Cys Thr Asn Pro Ala Phe Ile Cys
 3380 3385 3390

 Asp Gly Asp Asn Asp Cys Gln Asp Asn Ser Asp Glu Ala Asn Cys
 3395 3400 3405

 Asp Ile His Val Cys Leu Pro Ser Gln Phe Lys Cys Thr Asn Thr
 3410 3415 3420

 Asn Arg Cys Ile Pro Gly Ile Phe Arg Cys Asn Gly Gln Asp Asn
 3425 3430 3435

 Cys Gly Asp Gly Gln Asp Glu Arg Asp Cys Pro Glu Val Thr Cys
 3440 3445 3450

 Ala Pro Asn Gln Phe Gln Cys Ser Ile Thr Lys Arg Cys Ile Pro
 3455 3460 3465

10

20

30

40

Arg Val Trp Val Cys Asp Arg Asp Asn Asp Cys Val Asp Gly Ser
 3470 3475 3480

Asp Glu Pro Ala Asn Cys Thr Gln Met Thr Cys Gly Val Asp Glu
 3485 3490 3495

Phe Arg Cys Lys Asp Ser Gly Arg Cys Ile Pro Ala Arg Trp Lys
 3500 3505 3510

Cys Asp Gly Glu Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Pro Lys
 3515 3520 3525

Glu Glu Cys Asp Glu Arg Thr Cys Glu Pro Tyr Gln Phe Arg Cys
 3530 3535 3540

Lys Asn Asn Arg Cys Val Pro Gly Arg Trp Gln Cys Asp Tyr Asp
 3545 3550 3555

Asn Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Glu Ser Cys Thr Pro Arg
 3560 3565 3570

Pro Cys Ser Glu Ser Glu Phe Ser Cys Ala Asn Gly Arg Cys Ile
 3575 3580 3585

Ala Gly Arg Trp Lys Cys Asp Gly Asp His Asp Cys Ala Asp Gly
 3590 3595 3600

Ser Asp Glu Lys Asp Cys Thr Pro Arg Cys Asp Met Asp Gln Phe
 3605 3610 3615

Gln Cys Lys Ser Gly His Cys Ile Pro Leu Arg Trp Arg Cys Asp
 3620 3625 3630

Ala Asp Ala Asp Cys Met Asp Gly Ser Asp Glu Glu Ala Cys Gly
 3635 3640 3645

Thr Gly Val Arg Thr Cys Pro Leu Asp Glu Phe Gln Cys Asn Asn
 3650 3655 3660

Thr Leu Cys Lys Pro Leu Ala Trp Lys Cys Asp Gly Glu Asp Asp
 3665 3670 3675

Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Asn Pro Glu Glu Cys Ala Arg Phe
 3680 3685 3690

10

20

30

40

Val Cys Pro Pro Asn Arg Pro Phe Arg Cys Lys Asn Asp Arg Val
 3695 3700 3705

Cys Leu Trp Ile Gly Arg Gln Cys Asp Gly Thr Asp Asn Cys Gly
 3710 3715 3720

Asp Gly Thr Asp Glu Glu Asp Cys Glu Pro Pro Thr Ala His Thr
 3725 3730 3735

Thr His Cys Lys Asp Lys Lys Glu Phe Leu Cys Arg Asn Gln Arg
 3740 3745 3750

Cys Leu Ser Ser Ser Leu Arg Cys Asn Met Phe Asp Asp Cys Gly
 3755 3760 3765

Asp Gly Ser Asp Glu Glu Asp Cys Ser Ile Asp Pro Lys Leu Thr
 3770 3775 3780

Ser Cys Ala Thr Asn Ala Ser Ile Cys Gly Asp Glu Ala Arg Cys
 3785 3790 3795

Val Arg Thr Glu Lys Ala Ala Tyr Cys Ala Cys Arg Ser Gly Phe
 3800 3805 3810

His Thr Val Pro Gly Gln Pro Gly Cys Gln Asp Ile Asn Glu Cys
 3815 3820 3825

Leu Arg Phe Gly Thr Cys Ser Gln Leu Cys Asn Asn Thr Lys Gly
 3830 3835 3840

Gly His Leu Cys Ser Cys Ala Arg Asn Phe Met Lys Thr His Asn
 3845 3850 3855

Thr Cys Lys Ala Glu Gly Ser Glu Tyr Gln Val Leu Tyr Ile Ala
 3860 3865 3870

Asp Asp Asn Glu Ile Arg Ser Leu Phe Pro Gly His Pro His Ser
 3875 3880 3885

Ala Tyr Glu Gln Ala Phe Gln Gly Asp Glu Ser Val Arg Ile Asp
 3890 3895 3900

Ala Met Asp Val His Val Lys Ala Gly Arg Val Tyr Trp Thr Asn
 3905 3910 3915

10

20

30

40

Trp His Thr Gly Thr Ile Ser Tyr Arg Ser Leu Pro Pro Ala Ala
 3920 3925 3930

Pro Pro Thr Thr Ser Asn Arg His Arg Arg Gln Ile Asp Arg Gly
 3935 3940 3945

Val Thr His Leu Asn Ile Ser Gly Leu Lys Met Pro Arg Gly Ile
 3950 3955 3960

Ala Ile Asp Trp Val Ala Gly Asn Val Tyr Trp Thr Asp Ser Gly
 3965 3970 3975

Arg Asp Val Ile Glu Val Ala Gln Met Lys Gly Glu Asn Arg Lys
 3980 3985 3990

Thr Leu Ile Ser Gly Met Ile Asp Glu Pro His Ala Ile Val Val
 3995 4000 4005

Asp Pro Leu Arg Gly Thr Met Tyr Trp Ser Asp Trp Gly Asn His
 4010 4015 4020

Pro Lys Ile Glu Thr Ala Ala Met Asp Gly Thr Leu Arg Glu Thr
 4025 4030 4035

Leu Val Gln Asp Asn Ile Gln Trp Pro Thr Gly Leu Ala Val Asp
 4040 4045 4050

Tyr His Asn Glu Arg Leu Tyr Trp Ala Asp Ala Lys Leu Ser Val
 4055 4060 4065

Ile Gly Ser Ile Arg Leu Asn Gly Thr Asp Pro Ile Val Ala Ala
 4070 4075 4080

Asp Ser Lys Arg Gly Leu Ser His Pro Phe Ser Ile Asp Val Phe
 4085 4090 4095

Glu Asp Tyr Ile Tyr Gly Val Thr Tyr Ile Asn Asn Arg Val Phe
 4100 4105 4110

Lys Ile His Lys Phe Gly His Ser Pro Leu Val Asn Leu Thr Gly
 4115 4120 4125

Gly Leu Ser His Ala Ser Asp Val Val Leu Tyr His Gln His Lys
 4130 4135 4140

10

20

30

40

Gln Pro Glu Val Thr Asn Pro Cys Asp Arg Lys Lys Cys Glu Trp
4145 4150 4155

Leu Cys Leu Leu Ser Pro Ser Gly Pro Val Cys Thr Cys Pro Asn
4160 4165 4170

Gly Lys Arg Leu Asp Asn Gly Thr Cys Val Pro Val Pro Ser Pro
4175 4180 4185

Thr Pro Pro Pro Asp Ala Pro Arg Pro Gly Thr Cys Asn Leu Gln
4190 4195 4200

Cys Phe Asn Gly Gly Ser Cys Phe Leu Asn Ala Arg Arg Gln Pro
4205 4210 4215

Lys Cys Arg Cys Gln Pro Arg Tyr Thr Gly Asp Lys Cys Glu Leu
4220 4225 4230

Asp Gln Cys Trp Glu His Cys Arg Asn Gly Gly Thr Cys Ala Ala
4235 4240 4245

Ser Pro Ser Gly Met Pro Thr Cys Arg Cys Pro Thr Gly Phe Thr
4250 4255 4260

Gly Pro Lys Cys Thr Gln Gln Val Cys Ala Gly Tyr Cys Ala Asn
4265 4270 4275

Asn Ser Thr Cys Thr Val Asn Gln Gly Asn Gln Pro Gln Cys Arg
4280 4285 4290

Cys Leu Pro Gly Phe Leu Gly Asp Arg Cys Gln Tyr Arg Gln Cys
4295 4300 4305

Ser Gly Tyr Cys Glu Asn Phe Gly Thr Cys Gln Met Ala Ala Asp
4310 4315 4320

Gly Ser Arg Gln Cys Arg Cys Thr Ala Tyr Phe Glu Gly Ser Arg
4325 4330 4335

Cys Glu Val Asn Lys Cys Ser Arg Cys Leu Glu Gly Ala Cys Val
4340 4345 4350

Val Asn Lys Gln Ser Gly Asp Val Thr Cys Asn Cys Thr Asp Gly
4355 4360 4365

10

20

30

40

Arg Val Ala Pro Ser Cys Leu Thr Cys Val Gly His Cys Ser Asn
4370 4375 4380

Gly Gly Ser Cys Thr Met Asn Ser Lys Met Met Pro Glu Cys Gln
4385 4390 4395

Cys Pro Pro His Met Thr Gly Pro Arg Cys Glu Glu His Val Phe
4400 4405 4410

Ser Gln Gln Gln Pro Gly
4415

10

<210> 10
<211> 4464
<212> PRT
<213> H. sapiens

<400> 10

Met Leu Thr Pro Pro Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Ser Ala Leu
1 5 10 15

Val Ala Ala Ala Ile Asp Ala Pro Lys Thr Cys Ser Pro Lys Gln Phe
20 25 30

20

Ala Cys Arg Asp Gln Ile Thr Cys Ile Ser Lys Gly Trp Arg Cys Asp
35 40 45

Gly Glu Arg Asp Cys Pro Asp Gly Ser Asp Glu Ala Pro Glu Ile Cys
50 55 60

Pro Gln Ser Lys Ala Gln Arg Cys Gln Pro Asn Glu His Asn Cys Leu
65 70 75 80

Gly Thr Glu Leu Cys Val Pro Met Ser Arg Leu Cys Asn Gly Val Gln
85 90 95

30

Asp Cys Met Asp Gly Ser Asp Glu Gly Pro His Cys Arg Glu Leu Gln
100 105 110

Gly Asn Cys Ser Arg Leu Gly Cys Gln His His Cys Val Pro Thr Leu
115 120 125

Asp Gly Pro Thr Cys Tyr Cys Asn Ser Ser Phe Gln Leu Gln Ala Asp
130 135 140

Gly Lys Thr Cys Lys Asp Phe Asp Glu Cys Ser Val Tyr Gly Thr Cys
145 150 155 160

40

Ser Gln Leu Cys Thr Asn Thr Asp Gly Ser Phe Ile Cys Gly Cys Val
 165 170 175

Glu Gly Tyr Leu Leu Gln Pro Asp Asn Arg Ser Cys Lys Ala Lys Asn
 180 185 190

Glu Pro Val Asp Arg Pro Pro Val Leu Leu Ile Ala Asn Ser Gln Asn
 195 200 205

Ile Leu Ala Thr Tyr Leu Ser Gly Ala Gln Val Ser Thr Ile Thr Pro
 210 215 220

Thr Ser Thr Arg Gln Thr Thr Ala Met Asp Phe Ser Tyr Ala Asn Glu
 225 230 235 240

Thr Val Cys Trp Val His Val Gly Asp Ser Ala Ala Gln Thr Gln Leu
 245 250 255

Lys Cys Ala Arg Met Pro Gly Leu Lys Gly Phe Val Asp Glu His Thr
 260 265 270

Ile Asn Ile Ser Leu Ser Leu His His Val Glu Gln Met Ala Ile Asp
 275 280 285

Trp Leu Thr Gly Asn Phe Tyr Phe Val Asp Asp Ile Asp Asp Arg Ile
 290 295 300

Phe Val Cys Asn Arg Asn Gly Asp Thr Cys Val Thr Leu Leu Asp Leu
 305 310 315 320

Glu Leu Tyr Asn Pro Lys Gly Ile Ala Leu Asp Pro Ala Met Gly Lys
 325 330 335

Val Phe Phe Thr Asp Tyr Gly Gln Ile Pro Lys Val Glu Arg Cys Asp
 340 345 350

Met Asp Gly Gln Asn Arg Thr Lys Leu Val Asp Ser Lys Ile Val Phe
 355 360 365

Pro His Gly Ile Thr Leu Asp Leu Val Ser Arg Leu Val Tyr Trp Ala
 370 375 380

Asp Ala Tyr Leu Asp Tyr Ile Glu Val Val Asp Tyr Glu Gly Lys Gly
 385 390 395 400

10

20

30

40

Arg Gln Thr Ile Ile Gln Gly Ile Leu Ile Glu His Leu Tyr Gly Leu
 405 410 415

Thr Val Phe Glu Asn Tyr Leu Tyr Ala Thr Asn Ser Asp Asn Ala Asn
 420 425 430

Ala Gln Gln Lys Thr Ser Val Ile Arg Val Asn Arg Phe Asn Ser Thr
 435 440 445

Glu Tyr Gln Val Val Thr Arg Val Asp Lys Gly Gly Ala Leu His Ile
 450 455 460

Tyr His Gln Arg Arg Gln Pro Arg Val Arg Ser His Ala Cys Glu Asn
 465 470 475 480

Asp Gln Tyr Gly Lys Pro Gly Gly Cys Ser Asp Ile Cys Leu Leu Ala
 485 490 495

Asn Ser His Lys Ala Arg Thr Cys Arg Cys Arg Ser Gly Phe Ser Leu
 500 505 510

Gly Ser Asp Gly Lys Ser Cys Lys Lys Pro Glu His Glu Leu Phe Leu
 515 520 525

Val Tyr Gly Lys Gly Arg Pro Gly Ile Ile Arg Gly Met Asp Met Gly
 530 535 540

Ala Lys Val Pro Asp Glu His Met Ile Pro Ile Glu Asn Leu Met Asn
 545 550 555 560

Pro Arg Ala Leu Asp Phe His Ala Glu Thr Gly Phe Ile Tyr Phe Ala
 565 570 575

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

Arg Glu Thr Ile Leu Lys Asp Gly Ile His Asn Val Glu Gly Val Ala
 595 600 605

Val Asp Trp Met Gly Asp Asn Leu Tyr Trp Thr Asp Asp Gly Pro Lys
 610 615 620

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

10

20

30

40

Thr Leu Ile Glu Gly Lys Met Thr His Pro Arg Ala Ile Val Val Asp
 645 650 655

Pro Leu Asn Gly Trp Met Tyr Trp Thr Asp Trp Glu Glu Asp Pro Lys
 660 665 670

Asp Ser Arg Arg Gly Arg Leu Glu Arg Ala Trp Met Asp Gly Ser His
 675 680 685

Arg Asp Ile Phe Val Thr Ser Lys Thr Val Leu Trp Pro Asn Gly Leu
 690 695 700

Ser Leu Asp Ile Pro Ala Gly Arg Leu Tyr Trp Val Asp Ala Phe Tyr
 705 710 715 720

Asp Arg Ile Glu Thr Ile Leu Leu Asn Gly Thr Asp Arg Lys Ile Val
 725 730 735

Tyr Glu Gly Pro Glu Leu Asn His Ala Phe Gly Leu Cys His His Gly
 740 745 750

Asn Tyr Leu Phe Trp Thr Glu Tyr Arg Ser Gly Ser Val Tyr Arg Leu
 755 760 765

Glu Arg Gly Val Gly Gly Ala Pro Pro Thr Val Thr Leu Leu Arg Ser
 770 775 780

Glu Arg Pro Pro Ile Phe Glu Ile Arg Met Tyr Asp Ala Gln Gln Gln
 785 790 795 800

Gln Val Gly Thr Asn Lys Cys Arg Val Asn Asn Gly Gly Cys Ser Ser
 805 810 815

Leu Cys Leu Ala Thr Pro Gly Ser Arg Gln Cys Ala Cys Ala Glu Asp
 820 825 830

Gln Val Leu Asp Ala Asp Gly Val Thr Cys Leu Ala Asn Pro Ser Tyr
 835 840 845

Val Pro Pro Pro Gln Cys Gln Pro Gly Glu Phe Ala Cys Ala Asn Ser
 850 855 860

Arg Cys Ile Gln Glu Arg Trp Lys Cys Asp Gly Asp Asn Asp Cys Leu
 865 870 875 880

10

20

30

40

Asp Asn Ser Asp Glu Ala Pro Ala Leu Cys His Gln His Thr Cys Pro
 885 890 895

Ser Asp Arg Phe Lys Cys Glu Asn Asn Arg Cys Ile Pro Asn Arg Trp
 900 905 910

Leu Cys Asp Gly Asp Asn Asp Cys Gly Asn Ser Glu Asp Glu Ser Asn
 915 920 925

Ala Thr Cys Ser Ala Arg Thr Cys Pro Pro Asn Gln Phe Ser Cys Ala
 930 935 940

Ser Gly Arg Cys Ile Pro Ile Ser Trp Thr Cys Asp Leu Asp Asp Asp
 945 950 955 960

Cys Gly Asp Arg Ser Asp Glu Ser Ala Ser Cys Ala Tyr Pro Thr Cys
 965 970 975

Phe Pro Leu Thr Gln Phe Thr Cys Asn Asn Gly Arg Cys Ile Asn Ile
 980 985 990

Asn Trp Arg Cys Asp Asn Asp Asn Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu
 995 1000 1005

Ala Gly Cys Ser His Ser Cys Ser Ser Thr Gln Phe Lys Cys Asn
 1010 1015 1020

Ser Gly Arg Cys Ile Pro Glu His Trp Thr Cys Asp Gly Asp Asn
 1025 1030 1035

Asp Cys Gly Asp Tyr Ser Asp Glu Thr His Ala Asn Cys Thr Asn
 1040 1045 1050

Gln Ala Thr Arg Pro Pro Gly Gly Cys His Thr Asp Glu Phe Gln
 1055 1060 1065

Cys Arg Leu Asp Gly Leu Cys Ile Pro Leu Arg Trp Arg Cys Asp
 1070 1075 1080

Gly Asp Thr Asp Cys Met Asp Ser Ser Asp Glu Lys Ser Cys Glu
 1085 1090 1095

Gly Val Thr His Val Cys Asp Pro Ser Val Lys Phe Gly Cys Lys
 1100 1105 1110

10

20

30

40

Asp Ser Ala Arg Cys Ile Ser Lys Ala Trp Val Cys Asp Gly Asp
 1115 1120 1125
 Asn Asp Cys Glu Asp Asn Ser Asp Glu Glu Asn Cys Glu Ser Leu
 1130 1135 1140
 Ala Cys Arg Pro Pro Ser His Pro Cys Ala Asn Asn Thr Ser Val
 1145 1150 1155
 Cys Leu Pro Pro Asp Lys Leu Cys Asp Gly Asn Asp Asp Cys Gly
 1160 1165 1170
 Asp Gly Ser Asp Glu Gly Glu Leu Cys Asp Gln Cys Ser Leu Asn
 1175 1180 1185
 Asn Gly Gly Cys Ser His Asn Cys Ser Val Ala Pro Gly Glu Gly
 1190 1195 1200
 Ile Val Cys Ser Cys Pro Leu Gly Met Glu Leu Gly Pro Asp Asn
 1205 1210 1215
 His Thr Cys Gln Ile Gln Ser Tyr Cys Ala Lys His Leu Lys Cys
 1220 1225 1230
 Ser Gln Lys Cys Asp Gln Asn Lys Phe Ser Val Lys Cys Ser Cys
 1235 1240 1245
 Tyr Glu Gly Trp Val Leu Glu Pro Asp Gly Glu Ser Cys Arg Ser
 1250 1255 1260
 Leu Asp Pro Phe Lys Pro Phe Ile Ile Phe Ser Asn Arg His Glu
 1265 1270 1275
 Ile Arg Arg Ile Asp Leu His Lys Gly Asp Tyr Ser Val Leu Val
 1280 1285 1290
 Pro Gly Leu Arg Asn Thr Ile Ala Leu Asp Phe His Leu Ser Gln
 1295 1300 1305
 Ser Ala Leu Tyr Trp Thr Asp Val Val Glu Asp Lys Ile Tyr Arg
 1310 1315 1320
 Gly Lys Leu Leu Asp Asn Gly Ala Leu Thr Ser Phe Glu Val Val
 1325 1330 1335

10

20

30

40

Ile Gln Tyr Gly Leu Ala Thr Pro Glu Gly Leu Ala Val Asp Trp
 1340 1345 1350

Ile Ala Gly Asn Ile Tyr Trp Val Glu Ser Asn Leu Asp Gln Ile
 1355 1360 1365

Glu Val Ala Lys Leu Asp Gly Thr Leu Arg Thr Thr Leu Leu Ala
 1370 1375 1380

Gly Asp Ile Glu His Pro Arg Ala Ile Ala Leu Asp Pro Arg Asp
 1385 1390 1395

Gly Ile Leu Phe Trp Thr Asp Trp Asp Ala Ser Leu Pro Arg Ile
 1400 1405 1410

Glu Ala Ala Ser Met Ser Gly Ala Gly Arg Arg Thr Val His Arg
 1415 1420 1425

Glu Thr Gly Ser Gly Gly Trp Pro Asn Gly Leu Thr Val Asp Tyr
 1430 1435 1440

Leu Glu Lys Arg Ile Leu Trp Ile Asp Ala Arg Ser Asp Ala Ile
 1445 1450 1455

Tyr Ser Ala Arg Tyr Asp Gly Ser Gly His Met Glu Val Leu Arg
 1460 1465 1470

Gly His Glu Phe Leu Ser His Pro Phe Ala Val Thr Leu Tyr Gly
 1475 1480 1485

Gly Glu Val Tyr Trp Thr Asp Trp Arg Thr Asn Thr Leu Ala Lys
 1490 1495 1500

Ala Asn Lys Trp Thr Gly His Asn Val Thr Val Val Gln Arg Thr
 1505 1510 1515

Asn Thr Gln Pro Phe Asp Leu Gln Val Tyr His Pro Ser Arg Gln
 1520 1525 1530

Pro Met Ala Pro Asn Pro Cys Glu Ala Asn Gly Gly Gln Gly Pro
 1535 1540 1545

Cys Ser His Leu Cys Leu Ile Asn Tyr Asn Arg Thr Val Ser Cys
 1550 1555 1560

10

20

30

40

Ala Cys Pro His Leu Met Lys Leu His Lys Asp Asn Thr Thr Cys
 1565 1570 1575

Tyr Glu Phe Lys Lys Phe Leu Leu Tyr Ala Arg Gln Met Glu Ile
 1580 1585 1590

Arg Gly Val Asp Leu Asp Ala Pro Tyr Tyr Asn Tyr Ile Ile Ser
 1595 1600 1605

Phe Thr Val Pro Asp Ile Asp Asn Val Thr Val Leu Asp Tyr Asp
 1610 1615 1620

Ala Arg Glu Gln Arg Val Tyr Trp Ser Asp Val Arg Thr Gln Ala
 1625 1630 1635

Ile Lys Arg Ala Phe Ile Asn Gly Thr Gly Val Glu Thr Val Val
 1640 1645 1650

Ser Ala Asp Leu Pro Asn Ala His Gly Leu Ala Val Asp Trp Val
 1655 1660 1665

Ser Arg Asn Leu Phe Trp Thr Ser Tyr Asp Thr Asn Lys Lys Gln
 1670 1675 1680

Ile Asn Val Ala Arg Leu Asp Gly Ser Phe Lys Asn Ala Val Val
 1685 1690 1695

Gln Gly Leu Glu Gln Pro His Gly Leu Val Val His Pro Leu Arg
 1700 1705 1710

Gly Lys Leu Tyr Trp Thr Asp Gly Asp Asn Ile Ser Met Ala Asn
 1715 1720 1725

Met Asp Gly Ser Asn Arg Thr Leu Leu Phe Ser Gly Gln Lys Gly
 1730 1735 1740

Pro Val Gly Leu Ala Ile Asp Phe Pro Glu Ser Lys Leu Tyr Trp
 1745 1750 1755

Ile Ser Ser Gly Asn His Thr Ile Asn Arg Cys Asn Leu Asp Gly
 1760 1765 1770

Ser Gly Leu Glu Val Ile Asp Ala Met Arg Ser Gln Leu Gly Lys
 1775 1780 1785

10

20

30

40

Ala Thr Ala Leu Ala Ile Met Gly Asp Lys Leu Trp Trp Ala Asp
1790 1795 1800

Gln Val Ser Glu Lys Met Gly Thr Cys Ser Lys Ala Asp Gly Ser
1805 1810 1815

Gly Ser Val Val Leu Arg Asn Ser Thr Thr Leu Val Met His Met
1820 1825 1830

Lys Val Tyr Asp Glu Ser Ile Gln Leu Asp His Lys Gly Thr Asn
1835 1840 1845

Pro Cys Ser Val Asn Asn Gly Asp Cys Ser Gln Leu Cys Leu Pro
1850 1855 1860

Thr Ser Glu Thr Thr Arg Ser Cys Met Cys Thr Ala Gly Tyr Ser
1865 1870 1875

Leu Arg Ser Gly Gln Gln Ala Cys Glu Gly Val Gly Ser Phe Leu
1880 1885 1890

Leu Tyr Ser Val His Glu Gly Ile Arg Gly Ile Pro Leu Asp Pro
1895 1900 1905

Asn Asp Lys Ser Asp Ala Leu Val Pro Val Ser Gly Thr Ser Leu
1910 1915 1920

Ala Val Gly Ile Asp Phe His Ala Glu Asn Asp Thr Ile Tyr Trp
1925 1930 1935

Val Asp Met Gly Leu Ser Thr Ile Ser Arg Ala Lys Arg Asp Gln
1940 1945 1950

Thr Trp Arg Glu Asp Val Val Thr Asn Gly Ile Gly Arg Val Glu
1955 1960 1965

Gly Ile Ala Val Asp Trp Ile Ala Gly Asn Ile Tyr Trp Thr Asp
1970 1975 1980

Gln Gly Phe Asp Val Ile Glu Val Ala Arg Leu Asn Gly Ser Phe
1985 1990 1995

Arg Tyr Val Val Ile Ser Gln Gly Leu Asp Lys Pro Arg Ala Ile
2000 2005 2010

10

20

30

40

Thr Val His Pro Glu Lys Gly Tyr Leu Phe Trp Thr Glu Trp Gly
2015 2020 2025

Gln Tyr Pro Arg Ile Glu Arg Ser Arg Leu Asp Gly Thr Glu Arg
2030 2035 2040

Val Val Leu Val Asn Val Ser Ile Ser Trp Pro Asn Gly Ile Ser
2045 2050 2055

Val Asp Tyr Gln Asp Gly Lys Leu Tyr Trp Cys Asp Ala Arg Thr
2060 2065 2070

Asp Lys Ile Glu Arg Ile Asp Leu Glu Thr Gly Glu Asn Arg Glu
2075 2080 2085

Val Val Leu Ser Ser Asn Asn Met Asp Met Phe Ser Val Ser Val
2090 2095 2100

Phe Glu Asp Phe Ile Tyr Trp Ser Asp Arg Thr His Ala Asn Gly
2105 2110 2115

Ser Ile Lys Arg Gly Ser Lys Asp Asn Ala Thr Asp Ser Val Pro
2120 2125 2130

Leu Arg Thr Gly Ile Gly Val Gln Leu Lys Asp Ile Lys Val Phe
2135 2140 2145

Asn Arg Asp Arg Gln Lys Gly Thr Asn Val Cys Ala Val Ala Asn
2150 2155 2160

Gly Gly Cys Gln Gln Leu Cys Leu Tyr Arg Gly Arg Gly Gln Arg
2165 2170 2175

Ala Cys Ala Cys Ala His Gly Met Leu Ala Glu Asp Gly Ala Ser
2180 2185 2190

Cys Arg Glu Tyr Ala Gly Tyr Leu Leu Tyr Ser Glu Arg Thr Ile
2195 2200 2205

Leu Lys Ser Ile His Leu Ser Asp Glu Arg Asn Leu Asn Ala Pro
2210 2215 2220

Val Gln Pro Phe Glu Asp Pro Glu His Met Lys Asn Val Ile Ala
2225 2230 2235

10

20

30

40

Leu Ala Phe Asp Tyr Arg Ala Gly Thr Ser Pro Gly Thr Pro Asn
 2240 2245 2250
 Arg Ile Phe Phe Ser Asp Ile His Phe Gly Asn Ile Gln Gln Ile
 2255 2260 2265
 Asn Asp Asp Gly Ser Arg Arg Ile Thr Ile Val Glu Asn Val Gly
 2270 2275 2280
 Ser Val Glu Gly Leu Ala Tyr His Arg Gly Trp Asp Thr Leu Tyr
 2285 2290 2295
 Trp Thr Ser Tyr Thr Thr Ser Thr Ile Thr Arg His Thr Val Asp
 2300 2305 2310
 Gln Thr Arg Pro Gly Ala Phe Glu Arg Glu Thr Val Ile Thr Met
 2315 2320 2325
 Ser Gly Asp Asp His Pro Arg Ala Phe Val Leu Asp Glu Cys Gln
 2330 2335 2340
 Asn Leu Met Phe Trp Thr Asn Trp Asn Glu Gln His Pro Ser Ile
 2345 2350 2355
 Met Arg Ala Ala Leu Ser Gly Ala Asn Val Leu Thr Leu Ile Glu
 2360 2365 2370
 Lys Asp Ile Arg Thr Pro Asn Gly Leu Ala Ile Asp His Arg Ala
 2375 2380 2385
 Glu Lys Leu Tyr Phe Ser Asp Ala Thr Leu Asp Lys Ile Glu Arg
 2390 2395 2400
 Cys Glu Tyr Asp Gly Ser His Arg Tyr Val Ile Leu Lys Ser Glu
 2405 2410 2415
 Pro Val His Pro Phe Gly Leu Ala Val Tyr Gly Glu His Ile Phe
 2420 2425 2430
 Trp Thr Asp Trp Val Arg Arg Ala Val Gln Arg Ala Asn Lys His
 2435 2440 2445
 Val Gly Ser Asn Met Lys Leu Leu Arg Val Asp Ile Pro Gln Gln
 2450 2455 2460

10

20

30

40

Pro Met Gly Ile Ile Ala Val Ala Asn Asp Thr Asn Ser Cys Glu
 2465 2470 2475

Leu Ser Pro Cys Arg Ile Asn Asn Gly Gly Cys Gln Asp Leu Cys
 2480 2485 2490

Leu Leu Thr His Gln Gly His Val Asn Cys Ser Cys Arg Gly Gly
 2495 2500 2505

Arg Ile Leu Gln Asp Asp Leu Thr Cys Arg Ala Val Asn Ser Ser
 2510 2515 2520

Cys Arg Ala Gln Asp Glu Phe Glu Cys Ala Asn Gly Glu Cys Ile
 2525 2530 2535

Asn Phe Ser Leu Thr Cys Asp Gly Val Pro His Cys Lys Asp Lys
 2540 2545 2550

Ser Asp Glu Lys Pro Ser Tyr Cys Asn Ser Arg Arg Cys Lys Lys
 2555 2560 2565

Thr Phe Arg Gln Cys Ser Asn Gly Arg Cys Val Ser Asn Met Leu
 2570 2575 2580

Trp Cys Asn Gly Ala Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ile
 2585 2590 2595

Pro Cys Asn Lys Thr Ala Cys Gly Val Gly Glu Phe Arg Cys Arg
 2600 2605 2610

Asp Gly Thr Cys Ile Gly Asn Ser Ser Arg Cys Asn Gln Phe Val
 2615 2620 2625

Asp Cys Glu Asp Ala Ser Asp Glu Met Asn Cys Ser Ala Thr Asp
 2630 2635 2640

Cys Ser Ser Tyr Phe Arg Leu Gly Val Lys Gly Val Leu Phe Gln
 2645 2650 2655

Pro Cys Glu Arg Thr Ser Leu Cys Tyr Ala Pro Ser Trp Val Cys
 2660 2665 2670

Asp Gly Ala Asn Asp Cys Gly Asp Tyr Ser Asp Glu Arg Asp Cys
 2675 2680 2685

10

20

30

40

Pro Gly Val Lys Arg Pro Arg Cys Pro Leu Asn Tyr Phe Ala Cys
 2690 2695 2700
 Pro Ser Gly Arg Cys Ile Pro Met Ser Trp Thr Cys Asp Lys Glu
 2705 2710 2715
 Asp Asp Cys Glu His Gly Glu Asp Glu Thr His Cys Asn Lys Phe
 2720 2725 2730
 Cys Ser Glu Ala Gln Phe Glu Cys Gln Asn His Arg Cys Ile Ser
 2735 2740 2745
 Lys Gln Trp Leu Cys Asp Gly Ser Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser
 2750 2755 2760
 Asp Glu Ala Ala His Cys Glu Gly Lys Thr Cys Gly Pro Ser Ser
 2765 2770 2775
 Phe Ser Cys Pro Gly Thr His Val Cys Val Pro Glu Arg Trp Leu
 2780 2785 2790
 Cys Asp Gly Asp Lys Asp Cys Ala Asp Gly Ala Asp Glu Ser Ile
 2795 2800 2805
 Ala Ala Gly Cys Leu Tyr Asn Ser Thr Cys Asp Asp Arg Glu Phe
 2810 2815 2820
 Met Cys Gln Asn Arg Gln Cys Ile Pro Lys His Phe Val Cys Asp
 2825 2830 2835
 His Asp Arg Asp Cys Ala Asp Gly Ser Asp Glu Ser Pro Glu Cys
 2840 2845 2850
 Glu Tyr Pro Thr Cys Gly Pro Ser Glu Phe Arg Cys Ala Asn Gly
 2855 2860 2865
 Arg Cys Leu Ser Ser Arg Gln Trp Glu Cys Asp Gly Glu Asn Asp
 2870 2875 2880
 Cys His Asp Gln Ser Asp Glu Ala Pro Lys Asn Pro His Cys Thr
 2885 2890 2895
 Ser Pro Glu His Lys Cys Asn Ala Ser Ser Gln Phe Leu Cys Ser
 2900 2905 2910

10

20

30

40

Ser Gly Arg Cys Val Ala Glu Ala Leu Leu Cys Asn Gly Gln Asp
 2915 2920 2925
 Asp Cys Gly Asp Ser Ser Asp Glu Arg Gly Cys His Ile Asn Glu
 2930 2935 2940
 Cys Leu Ser Arg Lys Leu Ser Gly Cys Ser Gln Asp Cys Glu Asp
 2945 2950 2955
 Leu Lys Ile Gly Phe Lys Cys Arg Cys Arg Pro Gly Phe Arg Leu
 2960 2965 2970
 Lys Asp Asp Gly Arg Thr Cys Ala Asp Val Asp Glu Cys Ser Thr
 2975 2980 2985
 Thr Phe Pro Cys Ser Gln Arg Cys Ile Asn Thr His Gly Ser Tyr
 2990 2995 3000
 Lys Cys Leu Cys Val Glu Gly Tyr Ala Pro Arg Gly Gly Asp Pro
 3005 3010 3015
 His Ser Cys Lys Ala Val Thr Asp Glu Glu Pro Phe Leu Ile Phe
 3020 3025 3030
 Ala Asn Arg Tyr Tyr Leu Arg Lys Leu Asn Leu Asp Gly Ser Asn
 3035 3040 3045
 Tyr Thr Leu Leu Lys Gln Gly Leu Asn Asn Ala Val Ala Leu Asp
 3050 3055 3060
 Phe Asp Tyr Arg Glu Gln Met Ile Tyr Trp Thr Asp Val Thr Thr
 3065 3070 3075
 Gln Gly Ser Met Ile Arg Arg Met His Leu Asn Gly Ser Asn Val
 3080 3085 3090
 Gln Val Leu His Arg Thr Gly Leu Ser Asn Pro Asp Gly Leu Ala
 3095 3100 3105
 Val Asp Trp Val Gly Gly Asn Leu Tyr Trp Cys Asp Lys Gly Arg
 3110 3115 3120
 Asp Thr Ile Glu Val Ser Lys Leu Asn Gly Ala Tyr Arg Thr Val
 3125 3130 3135

10

20

30

40

Leu Val Ser Ser Gly Leu Arg Glu Pro Arg Ala Leu Val Val Asp
 3140 3145 3150

Val Gln Asn Gly Tyr Leu Tyr Trp Thr Asp Trp Gly Asp His Ser
 3155 3160 3165

Leu Ile Gly Arg Ile Gly Met Asp Gly Ser Ser Arg Ser Val Ile
 3170 3175 3180

Val Asp Thr Lys Ile Thr Trp Pro Asn Gly Leu Thr Leu Asp Tyr
 3185 3190 3195

Val Thr Glu Arg Ile Tyr Trp Ala Asp Ala Arg Glu Asp Tyr Ile
 3200 3205 3210

Glu Phe Ala Ser Leu Asp Gly Ser Asn Arg His Val Val Leu Ser
 3215 3220 3225

Gln Asp Ile Pro His Ile Phe Ala Leu Thr Leu Phe Glu Asp Tyr
 3230 3235 3240

Val Tyr Trp Thr Asp Trp Glu Thr Lys Ser Ile Asn Arg Ala His
 3245 3250 3255

Lys Thr Thr Gly Thr Asn Lys Thr Leu Leu Ile Ser Thr Leu His
 3260 3265 3270

Arg Pro Met Asp Leu His Val Phe His Ala Leu Arg Gln Pro Asp
 3275 3280 3285

Val Pro Asn His Pro Cys Lys Val Asn Asn Gly Gly Cys Ser Asn
 3290 3295 3300

Leu Cys Leu Leu Ser Pro Gly Gly Gly His Lys Cys Ala Cys Pro
 3305 3310 3315

Thr Asn Phe Tyr Leu Gly Ser Asp Gly Arg Thr Cys Val Ser Asn
 3320 3325 3330

Cys Thr Ala Ser Gln Phe Val Cys Lys Asn Asp Lys Cys Ile Pro
 3335 3340 3345

Phe Trp Trp Lys Cys Asp Thr Glu Asp Asp Cys Gly Asp His Ser
 3350 3355 3360

10

20

30

40

Asp Glu Pro Pro Asp Cys Pro Glu Phe Lys Cys Arg Pro Gly Gln
 3365 3370 3375

 Phe Gln Cys Ser Thr Gly Ile Cys Thr Asn Pro Ala Phe Ile Cys
 3380 3385 3390

 Asp Gly Asp Asn Asp Cys Gln Asp Asn Ser Asp Glu Ala Asn Cys
 3395 3400 3405

 Asp Ile His Val Cys Leu Pro Ser Gln Phe Lys Cys Thr Asn Thr
 3410 3415 3420

 Asn Arg Cys Ile Pro Gly Ile Phe Arg Cys Asn Gly Gln Asp Asn
 3425 3430 3435

 Cys Gly Asp Gly Glu Asp Glu Arg Asp Cys Pro Glu Val Thr Cys
 3440 3445 3450

 Ala Pro Asn Gln Phe Gln Cys Ser Ile Thr Lys Arg Cys Ile Pro
 3455 3460 3465

 Arg Val Trp Val Cys Asp Arg Asp Asn Asp Cys Val Asp Gly Ser
 3470 3475 3480

 Asp Glu Pro Ala Asn Cys Thr Gln Met Thr Cys Gly Val Asp Glu
 3485 3490 3495

 Phe Arg Cys Lys Asp Ser Gly Arg Cys Ile Pro Ala Arg Trp Lys
 3500 3505 3510

 Cys Asp Gly Glu Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Pro Lys
 3515 3520 3525

 Glu Glu Cys Asp Glu Arg Thr Cys Glu Pro Tyr Gln Phe Arg Cys
 3530 3535 3540

 Lys Asn Asn Arg Cys Val Pro Gly Arg Trp Gln Cys Asp Tyr Asp
 3545 3550 3555

 Asn Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Glu Ser Cys Thr Pro Arg
 3560 3565 3570

 Pro Cys Ser Glu Ser Glu Phe Ser Cys Ala Asn Gly Arg Cys Ile
 3575 3580 3585

10

20

30

40

Ala Gly Arg Trp Lys Cys Asp Gly Asp His Asp Cys Ala Asp Gly
 3590 3595 3600

Ser Asp Glu Lys Asp Cys Thr Pro Arg Cys Asp Met Asp Gln Phe
 3605 3610 3615

Gln Cys Lys Ser Gly His Cys Ile Pro Leu Arg Trp Arg Cys Asp
 3620 3625 3630

Ala Asp Ala Asp Cys Met Asp Gly Ser Asp Glu Glu Ala Cys Gly
 3635 3640 3645

Thr Gly Val Arg Thr Cys Pro Leu Asp Glu Phe Gln Cys Asn Asn
 3650 3655 3660

Thr Leu Cys Lys Pro Leu Ala Trp Lys Cys Asp Gly Glu Asp Asp
 3665 3670 3675

Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Asn Pro Glu Glu Cys Ala Arg Phe
 3680 3685 3690

Val Cys Pro Pro Asn Arg Pro Phe Arg Cys Lys Asn Asp Arg Val
 3695 3700 3705

Cys Leu Trp Ile Gly Arg Gln Cys Asp Gly Thr Asp Asn Cys Gly
 3710 3715 3720

Asp Gly Thr Asp Glu Glu Asp Cys Glu Pro Pro Thr Ala His Thr
 3725 3730 3735

Thr His Cys Lys Asp Lys Lys Glu Phe Leu Cys Arg Asn Gln Arg
 3740 3745 3750

Cys Leu Ser Ser Ser Leu Arg Cys Asn Met Phe Asp Asp Cys Gly
 3755 3760 3765

Asp Gly Ser Asp Glu Glu Asp Cys Ser Ile Asp Pro Lys Leu Thr
 3770 3775 3780

Ser Cys Ala Thr Asn Ala Ser Ile Cys Gly Asp Glu Ala Arg Cys
 3785 3790 3795

Val Arg Thr Glu Lys Ala Ala Tyr Cys Ala Cys Arg Ser Gly Phe
 3800 3805 3810

10

20

30

40

His Thr Val Pro Gly Gln Pro Gly Cys Gln Asp Ile Asn Glu Cys
 3815 3820 3825

Leu Arg Phe Gly Thr Cys Ser Gln Leu Cys Asn Asn Thr Lys Gly
 3830 3835 3840

Gly His Leu Cys Ser Cys Ala Arg Asn Phe Met Lys Thr His Asn
 3845 3850 3855

Thr Cys Lys Ala Glu Gly Ser Glu Tyr Gln Val Leu Tyr Ile Ala
 3860 3865 3870

Asp Asp Asn Glu Ile Arg Ser Leu Phe Pro Gly His Pro His Ser
 3875 3880 3885

Ala Tyr Glu Gln Ala Phe Gln Gly Asp Glu Ser Val Arg Ile Asp
 3890 3895 3900

Ala Met Asp Val His Val Lys Ala Gly Arg Val Tyr Trp Thr Asn
 3905 3910 3915

Trp His Thr Gly Thr Ile Ser Tyr Arg Ser Leu Pro Pro Ala Ala
 3920 3925 3930

Pro Pro Thr Thr Ser Asn Arg His Arg Arg Gln Ile Asp Arg Gly
 3935 3940 3945

Val Thr His Leu Asn Ile Ser Gly Leu Lys Met Pro Arg Gly Ile
 3950 3955 3960

Ala Ile Asp Trp Val Ala Gly Asn Val Tyr Trp Thr Asp Ser Gly
 3965 3970 3975

Arg Asp Val Ile Glu Val Ala Gln Met Lys Gly Glu Asn Arg Lys
 3980 3985 3990

Thr Leu Ile Ser Gly Met Ile Asp Glu Pro His Ala Ile Val Val
 3995 4000 4005

Asp Pro Leu Arg Gly Thr Met Tyr Trp Ser Asp Trp Gly Asn His
 4010 4015 4020

Pro Lys Ile Glu Thr Ala Ala Met Asp Gly Thr Leu Arg Glu Thr
 4025 4030 4035

10

20

30

40

Leu Val Gln Asp Asn Ile Gln Trp Pro Thr Gly Leu Ala Val Asp
 4040 4045 4050

Tyr His Asn Glu Arg Leu Tyr Trp Ala Asp Ala Lys Leu Ser Val
 4055 4060 4065

Ile Gly Ser Ile Arg Leu Asn Gly Thr Asp Pro Ile Val Ala Ala
 4070 4075 4080

Asp Ser Lys Arg Gly Leu Ser His Pro Phe Ser Ile Asp Val Phe
 4085 4090 4095

Glu Asp Tyr Ile Tyr Gly Val Thr Tyr Ile Asn Asn Arg Val Phe
 4100 4105 4110

Lys Ile His Lys Phe Gly His Ser Pro Leu Val Asn Leu Thr Gly
 4115 4120 4125

Gly Leu Ser His Ala Ser Asp Val Val Leu Tyr His Gln His Lys
 4130 4135 4140

Gln Pro Glu Val Thr Asn Pro Cys Asp Arg Lys Lys Cys Glu Trp
 4145 4150 4155

Leu Cys Leu Leu Ser Pro Ser Gly Pro Val Cys Thr Cys Pro Asn
 4160 4165 4170

Gly Lys Arg Leu Asp Asn Gly Thr Cys Val Pro Val Pro Ser Pro
 4175 4180 4185

Thr Pro Pro Pro Asp Ala Pro Arg Pro Gly Thr Cys Asn Leu Gln
 4190 4195 4200

Cys Phe Asn Gly Gly Ser Cys Phe Leu Asn Ala Arg Arg Gln Pro
 4205 4210 4215

Lys Cys Arg Cys Gln Pro Arg Tyr Thr Gly Asp Lys Cys Glu Leu
 4220 4225 4230

Asp Gln Cys Trp Glu His Cys Arg Asn Gly Gly Thr Cys Ala Ala
 4235 4240 4245

Ser Pro Ser Gly Met Pro Thr Cys Arg Cys Pro Thr Gly Phe Thr
 4250 4255 4260

10

20

30

40

Gly Pro Lys Cys Thr Gln Gln Val Cys Ala Gly Tyr Cys Ala Asn
4265 4270 4275

Asn Ser Thr Cys Thr Val Asn Gln Gly Asn Gln Pro Gln Cys Arg
4280 4285 4290

Cys Leu Pro Gly Phe Leu Gly Asp Arg Cys Gln Tyr Arg Gln Cys
4295 4300 4305

Ser Gly Tyr Cys Glu Asn Phe Gly Thr Cys Gln Met Ala Ala Asp
4310 4315 4320

Gly Ser Arg Gln Cys Arg Cys Thr Ala Tyr Phe Glu Gly Ser Arg
4325 4330 4335

Cys Glu Val Asn Lys Cys Ser Arg Cys Leu Glu Gly Ala Cys Val
4340 4345 4350

Val Asn Lys Gln Ser Gly Asp Val Thr Cys Asn Cys Thr Asp Gly
4355 4360 4365

Arg Val Ala Pro Ser Cys Leu Thr Cys Val Gly His Cys Ser Asn
4370 4375 4380

Gly Gly Ser Cys Thr Met Asn Ser Lys Met Met Pro Glu Cys Gln
4385 4390 4395

Cys Pro Pro His Met Thr Gly Pro Arg Cys Glu Glu His Val Phe
4400 4405 4410

Ser Gln Gln Gln Pro Gly Gly Gly Arg Leu Val Pro Arg Gly Ser
4415 4420 4425

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ile Glu Gly His Val Gly
4430 4435 4440

Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Gly
4445 4450 4455

His His His His His His
4460

<210> 11
<211> 4419
<212> PRT
<213> H. sapiens

10

20

30

40

<400> 11

Met Leu Thr Pro Pro Leu Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Ser Ala Leu
 1 5 10 15

Val Ala Ala Ala Ile Asp Ala Pro Lys Thr Cys Ser Pro Lys Gln Phe
 20 25 30

Ala Cys Arg Asp Gln Ile Thr Cys Ile Ser Lys Gly Trp Arg Cys Asp
 35 40 45

Gly Glu Arg Asp Cys Pro Asp Gly Ser Asp Glu Ala Pro Glu Ile Cys
 50 55 60

10

Pro Gln Ser Lys Ala Gln Arg Cys Gln Pro Asn Glu His Asn Cys Leu
 65 70 75 80

Gly Thr Glu Leu Cys Val Pro Met Ser Arg Leu Cys Asn Gly Val Gln
 85 90 95

Asp Cys Met Asp Gly Ser Asp Glu Gly Pro His Cys Arg Glu Leu Gln
 100 105 110

Gly Asn Cys Ser Arg Leu Gly Cys Gln His His Cys Val Pro Thr Leu
 115 120 125

20

Asp Gly Pro Thr Cys Tyr Cys Asn Ser Ser Phe Gln Leu Gln Ala Asp
 130 135 140

Gly Lys Thr Cys Lys Asp Phe Asp Glu Cys Ser Val Tyr Gly Thr Cys
 145 150 155 160

Ser Gln Leu Cys Thr Asn Thr Asp Gly Ser Phe Ile Cys Gly Cys Val
 165 170 175

Glu Gly Tyr Leu Leu Gln Pro Asp Asn Arg Ser Cys Lys Ala Lys Asn
 180 185 190

30

Glu Pro Val Asp Arg Pro Pro Val Leu Leu Ile Ala Asn Ser Gln Asn
 195 200 205

Ile Leu Ala Thr Tyr Leu Ser Gly Ala Gln Val Ser Thr Ile Thr Pro
 210 215 220

Thr Ser Thr Arg Gln Thr Thr Ala Met Asp Phe Ser Tyr Ala Asn Glu
 225 230 235 240

40

Thr Val Cys Trp Val His Val Gly Asp Ser Ala Ala Gln Thr Gln Leu
245 250 255

Lys Cys Ala Arg Met Pro Gly Leu Lys Gly Phe Val Asp Glu His Thr
260 265 270

Ile Asn Ile Ser Leu Ser Leu His His Val Glu Gln Met Ala Ile Asp
275 280 285

Trp Leu Thr Gly Asn Phe Tyr Phe Val Asp Asp Ile Asp Asp Arg Ile
290 295 300

Phe Val Cys Asn Arg Asn Gly Asp Thr Cys Val Thr Leu Leu Asp Leu
305 310 315 320

Glu Leu Tyr Asn Pro Lys Gly Ile Ala Leu Asp Pro Ala Met Gly Lys
325 330 335

Val Phe Phe Thr Asp Tyr Gly Gln Ile Pro Lys Val Glu Arg Cys Asp
340 345 350

Met Asp Gly Gln Asn Arg Thr Lys Leu Val Asp Ser Lys Ile Val Phe
355 360 365

Pro His Gly Ile Thr Leu Asp Leu Val Ser Arg Leu Val Tyr Trp Ala
370 375 380

Asp Ala Tyr Leu Asp Tyr Ile Glu Val Val Asp Tyr Glu Gly Lys Gly
385 390 395 400

Arg Gln Thr Ile Ile Gln Gly Ile Leu Ile Glu His Leu Tyr Gly Leu
405 410 415

Thr Val Phe Glu Asn Tyr Leu Tyr Ala Thr Asn Ser Asp Asn Ala Asn
420 425 430

Ala Gln Gln Lys Thr Ser Val Ile Arg Val Asn Arg Phe Asn Ser Thr
435 440 445

Glu Tyr Gln Val Val Thr Arg Val Asp Lys Gly Gly Ala Leu His Ile
450 455 460

Tyr His Gln Arg Arg Gln Pro Arg Val Arg Ser His Ala Cys Glu Asn
465 470 475 480

10

20

30

40

Asp Gln Tyr Gly Lys Pro Gly Gly Cys Ser Asp Ile Cys Leu Leu Ala
485 490 495

Asn Ser His Lys Ala Arg Thr Cys Arg Cys Arg Ser Gly Phe Ser Leu
500 505 510

Gly Ser Asp Gly Lys Ser Cys Lys Lys Pro Glu His Glu Leu Phe Leu
515 520 525

Val Tyr Gly Lys Gly Arg Pro Gly Ile Ile Arg Gly Met Asp Met Gly
530 535 540

Ala Lys Val Pro Asp Glu His Met Ile Pro Ile Glu Asn Leu Met Asn
545 550 555 560

Pro Arg Ala Leu Asp Phe His Ala Glu Thr Gly Phe Ile Tyr Phe Ala
565 570 575

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

Arg Glu Thr Ile Leu Lys Asp Gly Ile His Asn Val Glu Gly Val Ala
595 600 605

Val Asp Trp Met Gly Asp Asn Leu Tyr Trp Thr Asp Asp Gly Pro Lys
610 615 620

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

Thr Leu Ile Glu Gly Lys Met Thr His Pro Arg Ala Ile Val Val Asp
645 650 655

Pro Leu Asn Gly Trp Met Tyr Trp Thr Asp Trp Glu Glu Asp Pro Lys
660 665 670

Asp Ser Arg Arg Gly Arg Leu Glu Arg Ala Trp Met Asp Gly Ser His
675 680 685

Arg Asp Ile Phe Val Thr Ser Lys Thr Val Leu Trp Pro Asn Gly Leu
690 695 700

Ser Leu Asp Ile Pro Ala Gly Arg Leu Tyr Trp Val Asp Ala Phe Tyr
705 710 715 720

10

20

30

40

Asp Arg Ile Glu Thr Ile Leu Leu Asn Gly Thr Asp Arg Lys Ile Val
725 730 735

Tyr Glu Gly Pro Glu Leu Asn His Ala Phe Gly Leu Cys His His Gly
740 745 750

Asn Tyr Leu Phe Trp Thr Glu Tyr Arg Ser Gly Ser Val Tyr Arg Leu
755 760 765

Glu Arg Gly Val Gly Gly Ala Pro Pro Thr Val Thr Leu Leu Arg Ser
770 775 780

Glu Arg Pro Pro Ile Phe Glu Ile Arg Met Tyr Asp Ala Gln Gln Gln
785 790 795 800

Gln Val Gly Thr Asn Lys Cys Arg Val Asn Asn Gly Gly Cys Ser Ser
805 810 815

Leu Cys Leu Ala Thr Pro Gly Ser Arg Gln Cys Ala Cys Ala Glu Asp
820 825 830

Gln Val Leu Asp Ala Asp Gly Val Thr Cys Leu Ala Asn Pro Ser Tyr
835 840 845

Val Pro Pro Pro Gln Cys Gln Pro Gly Glu Phe Ala Cys Ala Asn Ser
850 855 860

Arg Cys Ile Gln Glu Arg Trp Lys Cys Asp Gly Asp Asn Asp Cys Leu
865 870 875 880

Asp Asn Ser Asp Glu Ala Pro Ala Leu Cys His Gln His Thr Cys Pro
885 890 895

Ser Asp Arg Phe Lys Cys Glu Asn Asn Arg Cys Ile Pro Asn Arg Trp
900 905 910

Leu Cys Asp Gly Asp Asn Asp Cys Gly Asn Ser Glu Asp Glu Ser Asn
915 920 925

Ala Thr Cys Ser Ala Arg Thr Cys Pro Pro Asn Gln Phe Ser Cys Ala
930 935 940

Ser Gly Arg Cys Ile Pro Ile Ser Trp Thr Cys Asp Leu Asp Asp Asp
945 950 955 960

10

20

30

40

Asn Gly Gly Cys Ser His Asn Cys Ser Val Ala Pro Gly Glu Gly
 1190 1195 1200

 Ile Val Cys Ser Cys Pro Leu Gly Met Glu Leu Gly Pro Asp Asn
 1205 1210 1215

 His Thr Cys Gln Ile Gln Ser Tyr Cys Ala Lys His Leu Lys Cys
 1220 1225 1230

 Ser Gln Lys Cys Asp Gln Asn Lys Phe Ser Val Lys Cys Ser Cys
 1235 1240 1245

 Tyr Glu Gly Trp Val Leu Glu Pro Asp Gly Glu Ser Cys Arg Ser
 1250 1255 1260

 Leu Asp Pro Phe Lys Pro Phe Ile Ile Phe Ser Asn Arg His Glu
 1265 1270 1275

 Ile Arg Arg Ile Asp Leu His Lys Gly Asp Tyr Ser Val Leu Val
 1280 1285 1290

 Pro Gly Leu Arg Asn Thr Ile Ala Leu Asp Phe His Leu Ser Gln
 1295 1300 1305

 Ser Ala Leu Tyr Trp Thr Asp Val Val Glu Asp Lys Ile Tyr Arg
 1310 1315 1320

 Gly Lys Leu Leu Asp Asn Gly Ala Leu Thr Ser Phe Glu Val Val
 1325 1330 1335

 Ile Gln Tyr Gly Leu Ala Thr Pro Glu Gly Leu Ala Val Asp Trp
 1340 1345 1350

 Ile Ala Gly Asn Ile Tyr Trp Val Glu Ser Asn Leu Asp Gln Ile
 1355 1360 1365

 Glu Val Ala Lys Leu Asp Gly Thr Leu Arg Thr Thr Leu Leu Ala
 1370 1375 1380

 Gly Asp Ile Glu His Pro Arg Ala Ile Ala Leu Asp Pro Arg Asp
 1385 1390 1395

 Gly Ile Leu Phe Trp Thr Asp Trp Asp Ala Ser Leu Pro Arg Ile
 1400 1405 1410

10

20

30

40

Glu Ala Ala Ser Met Ser Gly Ala Gly Arg Arg Thr Val His Arg
 1415 1420 1425
 Glu Thr Gly Ser Gly Gly Trp Pro Asn Gly Leu Thr Val Asp Tyr
 1430 1435 1440
 Leu Glu Lys Arg Ile Leu Trp Ile Asp Ala Arg Ser Asp Ala Ile
 1445 1450 1455
 Tyr Ser Ala Arg Tyr Asp Gly Ser Gly His Met Glu Val Leu Arg
 1460 1465 1470
 Gly His Glu Phe Leu Ser His Pro Phe Ala Val Thr Leu Tyr Gly
 1475 1480 1485
 Gly Glu Val Tyr Trp Thr Asp Trp Arg Thr Asn Thr Leu Ala Lys
 1490 1495 1500
 Ala Asn Lys Trp Thr Gly His Asn Val Thr Val Val Gln Arg Thr
 1505 1510 1515
 Asn Thr Gln Pro Phe Asp Leu Gln Val Tyr His Pro Ser Arg Gln
 1520 1525 1530
 Pro Met Ala Pro Asn Pro Cys Glu Ala Asn Gly Gly Gln Gly Pro
 1535 1540 1545
 Cys Ser His Leu Cys Leu Ile Asn Tyr Asn Arg Thr Val Ser Cys
 1550 1555 1560
 Ala Cys Pro His Leu Met Lys Leu His Lys Asp Asn Thr Thr Cys
 1565 1570 1575
 Tyr Glu Phe Lys Lys Phe Leu Leu Tyr Ala Arg Gln Met Glu Ile
 1580 1585 1590
 Arg Gly Val Asp Leu Asp Ala Pro Tyr Tyr Asn Tyr Ile Ile Ser
 1595 1600 1605
 Phe Thr Val Pro Asp Ile Asp Asn Val Thr Val Leu Asp Tyr Asp
 1610 1615 1620
 Ala Arg Glu Gln Arg Val Tyr Trp Ser Asp Val Arg Thr Gln Ala
 1625 1630 1635

10

20

30

40

Ile Lys Arg Ala Phe Ile Asn Gly Thr Gly Val Glu Thr Val Val
 1640 1645 1650

Ser Ala Asp Leu Pro Asn Ala His Gly Leu Ala Val Asp Trp Val
 1655 1660 1665

Ser Arg Asn Leu Phe Trp Thr Ser Tyr Asp Thr Asn Lys Lys Gln
 1670 1675 1680

Ile Asn Val Ala Arg Leu Asp Gly Ser Phe Lys Asn Ala Val Val
 1685 1690 1695

Gln Gly Leu Glu Gln Pro His Gly Leu Val Val His Pro Leu Arg
 1700 1705 1710

Gly Lys Leu Tyr Trp Thr Asp Gly Asp Asn Ile Ser Met Ala Asn
 1715 1720 1725

Met Asp Gly Ser Asn Arg Thr Leu Leu Phe Ser Gly Gln Lys Gly
 1730 1735 1740

Pro Val Gly Leu Ala Ile Asp Phe Pro Glu Ser Lys Leu Tyr Trp
 1745 1750 1755

Ile Ser Ser Gly Asn His Thr Ile Asn Arg Cys Asn Leu Asp Gly
 1760 1765 1770

Ser Gly Leu Glu Val Ile Asp Ala Met Arg Ser Gln Leu Gly Lys
 1775 1780 1785

Ala Thr Ala Leu Ala Ile Met Gly Asp Lys Leu Trp Trp Ala Asp
 1790 1795 1800

Gln Val Ser Glu Lys Met Gly Thr Cys Ser Lys Ala Asp Gly Ser
 1805 1810 1815

Gly Ser Val Val Leu Arg Asn Ser Thr Thr Leu Val Met His Met
 1820 1825 1830

Lys Val Tyr Asp Glu Ser Ile Gln Leu Asp His Lys Gly Thr Asn
 1835 1840 1845

Pro Cys Ser Val Asn Asn Gly Asp Cys Ser Gln Leu Cys Leu Pro
 1850 1855 1860

10

20

30

40

Thr Ser Glu Thr Thr Arg Ser Cys Met Cys Thr Ala Gly Tyr Ser
 1865 1870 1875
 Leu Arg Ser Gly Gln Gln Ala Cys Glu Gly Val Gly Ser Phe Leu
 1880 1885 1890
 Leu Tyr Ser Val His Glu Gly Ile Arg Gly Ile Pro Leu Asp Pro
 1895 1900 1905
 Asn Asp Lys Ser Asp Ala Leu Val Pro Val Ser Gly Thr Ser Leu
 1910 1915 1920
 Ala Val Gly Ile Asp Phe His Ala Glu Asn Asp Thr Ile Tyr Trp
 1925 1930 1935
 Val Asp Met Gly Leu Ser Thr Ile Ser Arg Ala Lys Arg Asp Gln
 1940 1945 1950
 Thr Trp Arg Glu Asp Val Val Thr Asn Gly Ile Gly Arg Val Glu
 1955 1960 1965
 Gly Ile Ala Val Asp Trp Ile Ala Gly Asn Ile Tyr Trp Thr Asp
 1970 1975 1980
 Gln Gly Phe Asp Val Ile Glu Val Ala Arg Leu Asn Gly Ser Phe
 1985 1990 1995
 Arg Tyr Val Val Ile Ser Gln Gly Leu Asp Lys Pro Arg Ala Ile
 2000 2005 2010
 Thr Val His Pro Glu Lys Gly Tyr Leu Phe Trp Thr Glu Trp Gly
 2015 2020 2025
 Gln Tyr Pro Arg Ile Glu Arg Ser Arg Leu Asp Gly Thr Glu Arg
 2030 2035 2040
 Val Val Leu Val Asn Val Ser Ile Ser Trp Pro Asn Gly Ile Ser
 2045 2050 2055
 Val Asp Tyr Gln Asp Gly Lys Leu Tyr Trp Cys Asp Ala Arg Thr
 2060 2065 2070
 Asp Lys Ile Glu Arg Ile Asp Leu Glu Thr Gly Glu Asn Arg Glu
 2075 2080 2085

10

20

30

40

Val Val Leu Ser Ser Asn Asn Met Asp Met Phe Ser Val Ser Val
 2090 2095 2100

 Phe Glu Asp Phe Ile Tyr Trp Ser Asp Arg Thr His Ala Asn Gly
 2105 2110 2115

 Ser Ile Lys Arg Gly Ser Lys Asp Asn Ala Thr Asp Ser Val Pro
 2120 2125 2130

 Leu Arg Thr Gly Ile Gly Val Gln Leu Lys Asp Ile Lys Val Phe
 2135 2140 2145

 Asn Arg Asp Arg Gln Lys Gly Thr Asn Val Cys Ala Val Ala Asn
 2150 2155 2160

 Gly Gly Cys Gln Gln Leu Cys Leu Tyr Arg Gly Arg Gly Gln Arg
 2165 2170 2175

 Ala Cys Ala Cys Ala His Gly Met Leu Ala Glu Asp Gly Ala Ser
 2180 2185 2190

 Cys Arg Glu Tyr Ala Gly Tyr Leu Leu Tyr Ser Glu Arg Thr Ile
 2195 2200 2205

 Leu Lys Ser Ile His Leu Ser Asp Glu Arg Asn Leu Asn Ala Pro
 2210 2215 2220

 Val Gln Pro Phe Glu Asp Pro Glu His Met Lys Asn Val Ile Ala
 2225 2230 2235

 Leu Ala Phe Asp Tyr Arg Ala Gly Thr Ser Pro Gly Thr Pro Asn
 2240 2245 2250

 Arg Ile Phe Phe Ser Asp Ile His Phe Gly Asn Ile Gln Gln Ile
 2255 2260 2265

 Asn Asp Asp Gly Ser Arg Arg Ile Thr Ile Val Glu Asn Val Gly
 2270 2275 2280

 Ser Val Glu Gly Leu Ala Tyr His Arg Gly Trp Asp Thr Leu Tyr
 2285 2290 2295

 Trp Thr Ser Tyr Thr Thr Ser Thr Ile Thr Arg His Thr Val Asp
 2300 2305 2310

10

20

30

40

Gln Thr Arg Pro Gly Ala Phe Glu Arg Glu Thr Val Ile Thr Met
 2315 2320 2325

Ser Gly Asp Asp His Pro Arg Ala Phe Val Leu Asp Glu Cys Gln
 2330 2335 2340

Asn Leu Met Phe Trp Thr Asn Trp Asn Glu Gln His Pro Ser Ile
 2345 2350 2355

Met Arg Ala Ala Leu Ser Gly Ala Asn Val Leu Thr Leu Ile Glu
 2360 2365 2370

Lys Asp Ile Arg Thr Pro Asn Gly Leu Ala Ile Asp His Arg Ala
 2375 2380 2385

Glu Lys Leu Tyr Phe Ser Asp Ala Thr Leu Asp Lys Ile Glu Arg
 2390 2395 2400

Cys Glu Tyr Asp Gly Ser His Arg Tyr Val Ile Leu Lys Ser Glu
 2405 2410 2415

Pro Val His Pro Phe Gly Leu Ala Val Tyr Gly Glu His Ile Phe
 2420 2425 2430

Trp Thr Asp Trp Val Arg Arg Ala Val Gln Arg Ala Asn Lys His
 2435 2440 2445

Val Gly Ser Asn Met Lys Leu Leu Arg Val Asp Ile Pro Gln Gln
 2450 2455 2460

Pro Met Gly Ile Ile Ala Val Ala Asn Asp Thr Asn Ser Cys Glu
 2465 2470 2475

Leu Ser Pro Cys Arg Ile Asn Asn Gly Gly Cys Gln Asp Leu Cys
 2480 2485 2490

Leu Leu Thr His Gln Gly His Val Asn Cys Ser Cys Arg Gly Gly
 2495 2500 2505

Arg Ile Leu Gln Asp Asp Leu Thr Cys Arg Ala Val Asn Ser Ser
 2510 2515 2520

Cys Arg Ala Gln Asp Glu Phe Glu Cys Ala Asn Gly Glu Cys Ile
 2525 2530 2535

10

20

30

40

Asn Phe Ser Leu Thr Cys Asp Gly Val Pro His Cys Lys Asp Lys
 2540 2545 2550

Ser Asp Glu Lys Pro Ser Tyr Cys Asn Ser Arg Arg Cys Lys Lys
 2555 2560 2565

Thr Phe Arg Gln Cys Ser Asn Gly Arg Cys Val Ser Asn Met Leu
 2570 2575 2580

Trp Cys Asn Gly Ala Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ile
 2585 2590 2595

Pro Cys Asn Lys Thr Ala Cys Gly Val Gly Glu Phe Arg Cys Arg
 2600 2605 2610

Asp Gly Thr Cys Ile Gly Asn Ser Ser Arg Cys Asn Gln Phe Val
 2615 2620 2625

Asp Cys Glu Asp Ala Ser Asp Glu Met Asn Cys Ser Ala Thr Asp
 2630 2635 2640

Cys Ser Ser Tyr Phe Arg Leu Gly Val Lys Gly Val Leu Phe Gln
 2645 2650 2655

Pro Cys Glu Arg Thr Ser Leu Cys Tyr Ala Pro Ser Trp Val Cys
 2660 2665 2670

Asp Gly Ala Asn Asp Cys Gly Asp Tyr Ser Asp Glu Arg Asp Cys
 2675 2680 2685

Pro Gly Val Lys Arg Pro Arg Cys Pro Leu Asn Tyr Phe Ala Cys
 2690 2695 2700

Pro Ser Gly Arg Cys Ile Pro Met Ser Trp Thr Cys Asp Lys Glu
 2705 2710 2715

Asp Asp Cys Glu His Gly Glu Asp Glu Thr His Cys Asn Lys Phe
 2720 2725 2730

Cys Ser Glu Ala Gln Phe Glu Cys Gln Asn His Arg Cys Ile Ser
 2735 2740 2745

Lys Gln Trp Leu Cys Asp Gly Ser Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser
 2750 2755 2760

10

20

30

40

Asp Glu Ala Ala His Cys Glu Gly Lys Thr Cys Gly Pro Ser Ser
 2765 2770 2775
 Phe Ser Cys Pro Gly Thr His Val Cys Val Pro Glu Arg Trp Leu
 2780 2785 2790
 Cys Asp Gly Asp Lys Asp Cys Ala Asp Gly Ala Asp Glu Ser Ile
 2795 2800 2805
 Ala Ala Gly Cys Leu Tyr Asn Ser Thr Cys Asp Asp Arg Glu Phe
 2810 2815 2820
 Met Cys Gln Asn Arg Gln Cys Ile Pro Lys His Phe Val Cys Asp
 2825 2830 2835
 His Asp Arg Asp Cys Ala Asp Gly Ser Asp Glu Ser Pro Glu Cys
 2840 2845 2850
 Glu Tyr Pro Thr Cys Gly Pro Ser Glu Phe Arg Cys Ala Asn Gly
 2855 2860 2865
 Arg Cys Leu Ser Ser Arg Gln Trp Glu Cys Asp Gly Glu Asn Asp
 2870 2875 2880
 Cys His Asp Gln Ser Asp Glu Ala Pro Lys Asn Pro His Cys Thr
 2885 2890 2895
 Ser Pro Glu His Lys Cys Asn Ala Ser Ser Gln Phe Leu Cys Ser
 2900 2905 2910
 Ser Gly Arg Cys Val Ala Glu Ala Leu Leu Cys Asn Gly Gln Asp
 2915 2920 2925
 Asp Cys Gly Asp Ser Ser Asp Glu Arg Gly Cys His Ile Asn Glu
 2930 2935 2940
 Cys Leu Ser Arg Lys Leu Ser Gly Cys Ser Gln Asp Cys Glu Asp
 2945 2950 2955
 Leu Lys Ile Gly Phe Lys Cys Arg Cys Arg Pro Gly Phe Arg Leu
 2960 2965 2970
 Lys Asp Asp Gly Arg Thr Cys Ala Asp Val Asp Glu Cys Ser Thr
 2975 2980 2985

10

20

30

40

Thr Phe Pro Cys Ser Gln Arg Cys Ile Asn Thr His Gly Ser Tyr
 2990 2995 3000

Lys Cys Leu Cys Val Glu Gly Tyr Ala Pro Arg Gly Gly Asp Pro
 3005 3010 3015

His Ser Cys Lys Ala Val Thr Asp Glu Glu Pro Phe Leu Ile Phe
 3020 3025 3030

Ala Asn Arg Tyr Tyr Leu Arg Lys Leu Asn Leu Asp Gly Ser Asn
 3035 3040 3045

Tyr Thr Leu Leu Lys Gln Gly Leu Asn Asn Ala Val Ala Leu Asp
 3050 3055 3060

Phe Asp Tyr Arg Glu Gln Met Ile Tyr Trp Thr Asp Val Thr Thr
 3065 3070 3075

Gln Gly Ser Met Ile Arg Arg Met His Leu Asn Gly Ser Asn Val
 3080 3085 3090

Gln Val Leu His Arg Thr Gly Leu Ser Asn Pro Asp Gly Leu Ala
 3095 3100 3105

Val Asp Trp Val Gly Gly Asn Leu Tyr Trp Cys Asp Lys Gly Arg
 3110 3115 3120

Asp Thr Ile Glu Val Ser Lys Leu Asn Gly Ala Tyr Arg Thr Val
 3125 3130 3135

Leu Val Ser Ser Gly Leu Arg Glu Pro Arg Ala Leu Val Val Asp
 3140 3145 3150

Val Gln Asn Gly Tyr Leu Tyr Trp Thr Asp Trp Gly Asp His Ser
 3155 3160 3165

Leu Ile Gly Arg Ile Gly Met Asp Gly Ser Ser Arg Ser Val Ile
 3170 3175 3180

Val Asp Thr Lys Ile Thr Trp Pro Asn Gly Leu Thr Leu Asp Tyr
 3185 3190 3195

Val Thr Glu Arg Ile Tyr Trp Ala Asp Ala Arg Glu Asp Tyr Ile
 3200 3205 3210

10

20

30

40

Glu Phe Ala Ser Leu Asp Gly Ser Asn Arg His Val Val Leu Ser
 3215 3220 3225
 Gln Asp Ile Pro His Ile Phe Ala Leu Thr Leu Phe Glu Asp Tyr
 3230 3235 3240
 Val Tyr Trp Thr Asp Trp Glu Thr Lys Ser Ile Asn Arg Ala His
 3245 3250 3255
 Lys Thr Thr Gly Thr Asn Lys Thr Leu Leu Ile Ser Thr Leu His
 3260 3265 3270
 Arg Pro Met Asp Leu His Val Phe His Ala Leu Arg Gln Pro Asp
 3275 3280 3285
 Val Pro Asn His Pro Cys Lys Val Asn Asn Gly Gly Cys Ser Asn
 3290 3295 3300
 Leu Cys Leu Leu Ser Pro Gly Gly Gly His Lys Cys Ala Cys Pro
 3305 3310 3315
 Thr Asn Phe Tyr Leu Gly Ser Asp Gly Arg Thr Cys Val Ser Asn
 3320 3325 3330
 Cys Thr Ala Ser Gln Phe Val Cys Lys Asn Asp Lys Cys Ile Pro
 3335 3340 3345
 Phe Trp Trp Lys Cys Asp Thr Glu Asp Asp Cys Gly Asp His Ser
 3350 3355 3360
 Asp Glu Pro Pro Asp Cys Pro Glu Phe Lys Cys Arg Pro Gly Gln
 3365 3370 3375
 Phe Gln Cys Ser Thr Gly Ile Cys Thr Asn Pro Ala Phe Ile Cys
 3380 3385 3390
 Asp Gly Asp Asn Asp Cys Gln Asp Asn Ser Asp Glu Ala Asn Cys
 3395 3400 3405
 Asp Ile His Val Cys Leu Pro Ser Gln Phe Lys Cys Thr Asn Thr
 3410 3415 3420
 Asn Arg Cys Ile Pro Gly Ile Phe Arg Cys Asn Gly Gln Asp Asn
 3425 3430 3435

10

20

30

40

Cys Gly Asp Gly Glu Asp Glu Arg Asp Cys Pro Glu Val Thr Cys
 3440 3445 3450

 Ala Pro Asn Gln Phe Gln Cys Ser Ile Thr Lys Arg Cys Ile Pro
 3455 3460 3465

 Arg Val Trp Val Cys Asp Arg Asp Asn Asp Cys Val Asp Gly Ser
 3470 3475 3480

 Asp Glu Pro Ala Asn Cys Thr Gln Met Thr Cys Gly Val Asp Glu
 3485 3490 3495

 Phe Arg Cys Lys Asp Ser Gly Arg Cys Ile Pro Ala Arg Trp Lys
 3500 3505 3510

 Cys Asp Gly Glu Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Pro Lys
 3515 3520 3525

 Glu Glu Cys Asp Glu Arg Thr Cys Glu Pro Tyr Gln Phe Arg Cys
 3530 3535 3540

 Lys Asn Asn Arg Cys Val Pro Gly Arg Trp Gln Cys Asp Tyr Asp
 3545 3550 3555

 Asn Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Glu Ser Cys Thr Pro Arg
 3560 3565 3570

 Pro Cys Ser Glu Ser Glu Phe Ser Cys Ala Asn Gly Arg Cys Ile
 3575 3580 3585

 Ala Gly Arg Trp Lys Cys Asp Gly Asp His Asp Cys Ala Asp Gly
 3590 3595 3600

 Ser Asp Glu Lys Asp Cys Thr Pro Arg Cys Asp Met Asp Gln Phe
 3605 3610 3615

 Gln Cys Lys Ser Gly His Cys Ile Pro Leu Arg Trp Arg Cys Asp
 3620 3625 3630

 Ala Asp Ala Asp Cys Met Asp Gly Ser Asp Glu Glu Ala Cys Gly
 3635 3640 3645

 Thr Gly Val Arg Thr Cys Pro Leu Asp Glu Phe Gln Cys Asn Asn
 3650 3655 3660

10

20

30

40

Thr Leu Cys Lys Pro Leu Ala Trp Lys Cys Asp Gly Glu Asp Asp
 3665 3670 3675

 Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Asn Pro Glu Glu Cys Ala Arg Phe
 3680 3685 3690

 Val Cys Pro Pro Asn Arg Pro Phe Arg Cys Lys Asn Asp Arg Val
 3695 3700 3705

 Cys Leu Trp Ile Gly Arg Gln Cys Asp Gly Thr Asp Asn Cys Gly
 3710 3715 3720

 Asp Gly Thr Asp Glu Glu Asp Cys Glu Pro Pro Thr Ala His Thr
 3725 3730 3735

 Thr His Cys Lys Asp Lys Lys Glu Phe Leu Cys Arg Asn Gln Arg
 3740 3745 3750

 Cys Leu Ser Ser Ser Leu Arg Cys Asn Met Phe Asp Asp Cys Gly
 3755 3760 3765

 Asp Gly Ser Asp Glu Glu Asp Cys Ser Ile Asp Pro Lys Leu Thr
 3770 3775 3780

 Ser Cys Ala Thr Asn Ala Ser Ile Cys Gly Asp Glu Ala Arg Cys
 3785 3790 3795

 Val Arg Thr Glu Lys Ala Ala Tyr Cys Ala Cys Arg Ser Gly Phe
 3800 3805 3810

 His Thr Val Pro Gly Gln Pro Gly Cys Gln Asp Ile Asn Glu Cys
 3815 3820 3825

 Leu Arg Phe Gly Thr Cys Ser Gln Leu Cys Asn Asn Thr Lys Gly
 3830 3835 3840

 Gly His Leu Cys Ser Cys Ala Arg Asn Phe Met Lys Thr His Asn
 3845 3850 3855

 Thr Cys Lys Ala Glu Gly Ser Glu Tyr Gln Val Leu Tyr Ile Ala
 3860 3865 3870

 Asp Asp Asn Glu Ile Arg Ser Leu Phe Pro Gly His Pro His Ser
 3875 3880 3885

10

20

30

40

Ala Tyr Glu Gln Ala Phe Gln Gly Asp Glu Ser Val Arg Ile Asp
3890 3895 3900

Ala Met Asp Val His Val Lys Ala Gly Arg Val Tyr Trp Thr Asn
3905 3910 3915

Trp His Thr Gly Thr Ile Ser Tyr Arg Ser Leu Pro Pro Ala Ala
3920 3925 3930

Pro Pro Thr Thr Ser Asn Arg His Arg Arg Gln Ile Asp Arg Gly
3935 3940 3945

Val Thr His Leu Asn Ile Ser Gly Leu Lys Met Pro Arg Gly Ile
3950 3955 3960

Ala Ile Asp Trp Val Ala Gly Asn Val Tyr Trp Thr Asp Ser Gly
3965 3970 3975

Arg Asp Val Ile Glu Val Ala Gln Met Lys Gly Glu Asn Arg Lys
3980 3985 3990

Thr Leu Ile Ser Gly Met Ile Asp Glu Pro His Ala Ile Val Val
3995 4000 4005

Asp Pro Leu Arg Gly Thr Met Tyr Trp Ser Asp Trp Gly Asn His
4010 4015 4020

Pro Lys Ile Glu Thr Ala Ala Met Asp Gly Thr Leu Arg Glu Thr
4025 4030 4035

Leu Val Gln Asp Asn Ile Gln Trp Pro Thr Gly Leu Ala Val Asp
4040 4045 4050

Tyr His Asn Glu Arg Leu Tyr Trp Ala Asp Ala Lys Leu Ser Val
4055 4060 4065

Ile Gly Ser Ile Arg Leu Asn Gly Thr Asp Pro Ile Val Ala Ala
4070 4075 4080

Asp Ser Lys Arg Gly Leu Ser His Pro Phe Ser Ile Asp Val Phe
4085 4090 4095

Glu Asp Tyr Ile Tyr Gly Val Thr Tyr Ile Asn Asn Arg Val Phe
4100 4105 4110

10

20

30

40

Lys Ile His Lys Phe Gly His Ser Pro Leu Val Asn Leu Thr Gly
 4115 4120 4125
 Gly Leu Ser His Ala Ser Asp Val Val Leu Tyr His Gln His Lys
 4130 4135 4140
 Gln Pro Glu Val Thr Asn Pro Cys Asp Arg Lys Lys Cys Glu Trp
 4145 4150 4155
 Leu Cys Leu Leu Ser Pro Ser Gly Pro Val Cys Thr Cys Pro Asn
 4160 4165 4170
 Gly Lys Arg Leu Asp Asn Gly Thr Cys Val Pro Val Pro Ser Pro
 4175 4180 4185
 Thr Pro Pro Pro Asp Ala Pro Arg Pro Gly Thr Cys Asn Leu Gln
 4190 4195 4200
 Cys Phe Asn Gly Gly Ser Cys Phe Leu Asn Ala Arg Arg Gln Pro
 4205 4210 4215
 Lys Cys Arg Cys Gln Pro Arg Tyr Thr Gly Asp Lys Cys Glu Leu
 4220 4225 4230
 Asp Gln Cys Trp Glu His Cys Arg Asn Gly Gly Thr Cys Ala Ala
 4235 4240 4245
 Ser Pro Ser Gly Met Pro Thr Cys Arg Cys Pro Thr Gly Phe Thr
 4250 4255 4260
 Gly Pro Lys Cys Thr Gln Gln Val Cys Ala Gly Tyr Cys Ala Asn
 4265 4270 4275
 Asn Ser Thr Cys Thr Val Asn Gln Gly Asn Gln Pro Gln Cys Arg
 4280 4285 4290
 Cys Leu Pro Gly Phe Leu Gly Asp Arg Cys Gln Tyr Arg Gln Cys
 4295 4300 4305
 Ser Gly Tyr Cys Glu Asn Phe Gly Thr Cys Gln Met Ala Ala Asp
 4310 4315 4320
 Gly Ser Arg Gln Cys Arg Cys Thr Ala Tyr Phe Glu Gly Ser Arg
 4325 4330 4335

10

20

30

40

Cys Glu Val Asn Lys Cys Ser Arg Cys Leu Glu Gly Ala Cys Val
4340 4345 4350

Val Asn Lys Gln Ser Gly Asp Val Thr Cys Asn Cys Thr Asp Gly
4355 4360 4365

Arg Val Ala Pro Ser Cys Leu Thr Cys Val Gly His Cys Ser Asn
4370 4375 4380

Gly Gly Ser Cys Thr Met Asn Ser Lys Met Met Pro Glu Cys Gln
4385 4390 4395

Cys Pro Pro His Met Thr Gly Pro Arg Cys Glu Glu His Val Phe
4400 4405 4410

Ser Gln Gln Gln Pro Gly
4415

<210> 12
<211> 986
<212> PRT
<213> H. sapiens

<400> 12

Met Leu Thr Pro Pro Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Ser Ala Leu
1 5 10 15

Val Ala Ala Ala Ile Asp Ala Pro Lys Thr Cys Ser Pro Lys Gln Phe
20 25 30

Ala Cys Arg Asp Gln Ile Thr Cys Ile Ser Lys Gly Trp Arg Cys Asp
35 40 45

Gly Glu Arg Asp Cys Pro Asp Gly Ser Asp Glu Ala Pro Glu Ile Cys
50 55 60

Pro Gln Ser Lys Ala Gln Arg Cys Gln Pro Asn Glu His Asn Cys Leu
65 70 75 80

Gly Thr Glu Leu Cys Val Pro Met Ser Arg Leu Cys Asn Gly Val Gln
85 90 95

Asp Cys Met Asp Gly Ser Asp Glu Gly Pro His Cys Arg Glu Leu Gln
100 105 110

10

20

30

40

Gly Asn Cys Ser Arg Leu Gly Cys Gln His His Cys Val Pro Thr Leu
115 120 125

Asp Gly Pro Thr Cys Tyr Cys Asn Ser Ser Phe Gln Leu Gln Ala Asp
130 135 140

Gly Lys Thr Cys Lys Asp Phe Asp Glu Cys Ser Val Tyr Gly Thr Cys
145 150 155 160

Ser Gln Leu Cys Thr Asn Thr Asp Gly Ser Phe Ile Cys Gly Cys Val
165 170 175

Glu Gly Tyr Leu Leu Gln Pro Asp Asn Arg Ser Cys Lys Ala Lys Asn
180 185 190

Glu Pro Val Asp Arg Pro Pro Val Leu Leu Ile Ala Asn Ser Gln Asn
195 200 205

Ile Leu Ala Thr Tyr Leu Ser Gly Ala Gln Val Ser Thr Ile Thr Pro
210 215 220

Thr Ser Thr Arg Gln Thr Thr Ala Met Asp Phe Ser Tyr Ala Asn Glu
225 230 235 240

Thr Val Cys Trp Val His Val Gly Asp Ser Ala Ala Gln Thr Gln Leu
245 250 255

Lys Cys Ala Arg Met Pro Gly Leu Lys Gly Phe Val Asp Glu His Thr
260 265 270

Ile Asn Ile Ser Leu Ser Leu His His Val Glu Gln Met Ala Ile Asp
275 280 285

Trp Leu Thr Gly Asn Phe Tyr Phe Val Asp Asp Ile Asp Asp Arg Ile
290 295 300

Phe Val Cys Asn Arg Asn Gly Asp Thr Cys Val Thr Leu Leu Asp Leu
305 310 315 320

Glu Leu Tyr Asn Pro Lys Gly Ile Ala Leu Asp Pro Ala Met Gly Lys
325 330 335

Val Phe Phe Thr Asp Tyr Gly Gln Ile Pro Lys Val Glu Arg Cys Asp
340 345 350

10

20

30

40

Met Asp Gly Gln Asn Arg Thr Lys Leu Val Asp Ser Lys Ile Val Phe
355 360 365

Pro His Gly Ile Thr Leu Asp Leu Val Ser Arg Leu Val Tyr Trp Ala
370 375 380

Asp Ala Tyr Leu Asp Tyr Ile Glu Val Val Asp Tyr Glu Gly Lys Gly
385 390 395 400

Arg Gln Thr Ile Ile Gln Gly Ile Leu Ile Glu His Leu Tyr Gly Leu
405 410 415

Thr Val Phe Glu Asn Tyr Leu Tyr Ala Thr Asn Ser Asp Asn Ala Asn
420 425 430

Ala Gln Gln Lys Thr Ser Val Ile Arg Val Asn Arg Phe Asn Ser Thr
435 440 445

Glu Tyr Gln Val Val Thr Arg Val Asp Lys Gly Gly Ala Leu His Ile
450 455 460

Tyr His Gln Arg Arg Gln Pro Arg Val Arg Ser His Ala Cys Glu Asn
465 470 475 480

Asp Gln Tyr Gly Lys Pro Gly Gly Cys Ser Asp Ile Cys Leu Leu Ala
485 490 495

Asn Ser His Lys Ala Arg Thr Cys Arg Cys Arg Ser Gly Phe Ser Leu
500 505 510

Gly Ser Asp Gly Lys Ser Cys Lys Lys Pro Glu His Glu Leu Phe Leu
515 520 525

Val Tyr Gly Lys Gly Arg Pro Gly Ile Ile Arg Gly Met Asp Met Gly
530 535 540

Ala Lys Val Pro Asp Glu His Met Ile Pro Ile Glu Asn Leu Met Asn
545 550 555 560

Pro Arg Ala Leu Asp Phe His Ala Glu Thr Gly Phe Ile Tyr Phe Ala
565 570 575

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

10

20

30

40

Arg Glu Thr Ile Leu Lys Asp Gly Ile His Asn Val Glu Gly Val Ala
595 600 605

Val Asp Trp Met Gly Asp Asn Leu Tyr Trp Thr Asp Asp Gly Pro Lys
610 615 620

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

Thr Leu Ile Glu Gly Lys Met Thr His Pro Arg Ala Ile Val Val Asp
645 650 655

Pro Leu Asn Gly Trp Met Tyr Trp Thr Asp Trp Glu Glu Asp Pro Lys
660 665 670

Asp Ser Arg Arg Gly Arg Leu Glu Arg Ala Trp Met Asp Gly Ser His
675 680 685

Arg Asp Ile Phe Val Thr Ser Lys Thr Val Leu Trp Pro Asn Gly Leu
690 695 700

Ser Leu Asp Ile Pro Ala Gly Arg Leu Tyr Trp Val Asp Ala Phe Tyr
705 710 715 720

Asp Arg Ile Glu Thr Ile Leu Leu Asn Gly Thr Asp Arg Lys Ile Val
725 730 735

Tyr Glu Gly Pro Glu Leu Asn His Ala Phe Gly Leu Cys His His Gly
740 745 750

Asn Tyr Leu Phe Trp Thr Glu Tyr Arg Ser Gly Ser Val Tyr Arg Leu
755 760 765

Glu Arg Gly Val Gly Gly Ala Pro Pro Thr Val Thr Leu Leu Arg Ser
770 775 780

Glu Arg Pro Pro Ile Phe Glu Ile Arg Met Tyr Asp Ala Gln Gln Gln
785 790 795 800

Gln Val Gly Thr Asn Lys Cys Arg Val Asn Asn Gly Gly Cys Ser Ser
805 810 815

Leu Cys Leu Ala Thr Pro Gly Ser Arg Gln Cys Ala Cys Ala Glu Asp
820 825 830

10

20

30

40

Gln Val Leu Asp Ala Asp Gly Val Thr Cys Leu Ala Asn Pro Ser Tyr
835 840 845

Val Pro Pro Pro Gln Cys Gln Pro Gly Glu Phe Ala Cys Ala Asn Ser
850 855 860

Arg Cys Ile Gln Glu Arg Trp Lys Cys Asp Gly Asp Asn Asp Cys Leu
865 870 875 880

Asp Asn Ser Asp Glu Ala Pro Ala Leu Cys His Gln His Thr Cys Pro
885 890 895

Ser Asp Arg Phe Lys Cys Glu Asn Asn Arg Cys Ile Pro Asn Arg Trp
900 905 910

Leu Cys Asp Gly Asp Asn Asp Cys Gly Asn Ser Glu Asp Glu Ser Asn
915 920 925

Ala Thr Cys Ser Ala Arg Thr Cys Pro Pro Asn Gln Phe Ser Cys Ala
930 935 940

Ser Gly Arg Cys Ile Pro Ile Ser Trp Thr Cys Asp Leu Asp Asp Asp
945 950 955 960

Cys Gly Asp Arg Ser Asp Glu Ser Ala Ser Cys Ala Tyr Pro Thr Cys
965 970 975

Phe Pro Leu Thr Gln Phe Thr Cys Asn Asn
980 985

<210> 13
<211> 896
<212> PRT
<213> H. sapiens

<400> 13

Met Leu Thr Pro Pro Leu Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Ser Ala Leu
1 5 10 15

Ala Ala Ala Ala Ile Asp Ala Pro Lys Thr Cys Ser Pro Lys Gln Phe
20 25 30

Ala Cys Arg Asp Gln Ile Thr Cys Ile Ser Lys Gly Trp Arg Cys Asp
35 40 45

Gly Glu Arg Asp Cys Pro Asp Gly Ser Asp Glu Ala Pro Glu Ile Cys
50 55 60

10

20

30

40

Pro Gln Ser Lys Ala Gln Arg Cys Gln Pro Asn Glu His Asn Cys Leu
65 70 75 80

Gly Thr Glu Leu Cys Val Pro Met Ser Arg Leu Cys Asn Gly Val Gln
85 90 95

Asp Cys Met Asp Gly Ser Asp Glu Gly Pro His Cys Arg Glu Leu Gln
100 105 110

Gly Asn Cys Ser Arg Leu Gly Cys Gln His His Cys Val Pro Thr Leu
115 120 125

10

Asp Gly Pro Thr Cys Tyr Cys Asn Ser Ser Phe Gln Leu Gln Ala Asp
130 135 140

Gly Lys Thr Cys Lys Asp Phe Asp Glu Cys Ser Val Tyr Gly Thr Cys
145 150 155 160

Ser Gln Leu Cys Thr Asn Thr Asp Gly Ser Phe Ile Cys Gly Cys Val
165 170 175

Glu Gly Tyr Leu Leu Gln Pro Asp Asn Arg Ser Cys Lys Ala Lys Asn
180 185 190

20

Glu Pro Val Asp Arg Pro Pro Val Leu Leu Ile Ala Asn Ser Gln Asn
195 200 205

Ile Leu Ala Thr Tyr Leu Ser Gly Ala Gln Val Ser Thr Ile Thr Pro
210 215 220

Thr Ser Thr Arg Gln Thr Thr Ala Met Asp Phe Ser Tyr Ala Asn Glu
225 230 235 240

Thr Val Cys Trp Val His Val Gly Asp Ser Ala Ala Gln Thr Gln Leu
245 250 255

30

Lys Cys Ala Arg Met Pro Gly Leu Lys Gly Phe Val Asp Glu His Thr
260 265 270

Ile Asn Ile Ser Leu Ser Leu His His Val Glu Gln Met Ala Ile Asp
275 280 285

Trp Leu Thr Gly Asn Phe Tyr Phe Val Asp Asp Ile Asp Asp Arg Ile
290 295 300

40

Phe Val Cys Asn Arg Asn Gly Asp Thr Cys Val Thr Leu Leu Asp Leu
305 310 315 320

Glu Leu Tyr Asn Pro Lys Gly Ile Ala Leu Asp Pro Ala Met Gly Lys
325 330 335

Val Phe Phe Thr Asp Tyr Gly Gln Ile Pro Lys Val Glu Arg Cys Asp
340 345 350

Met Asp Gly Gln Asn Arg Thr Lys Leu Val Asp Ser Lys Ile Val Phe
355 360 365

Pro His Gly Ile Thr Leu Asp Leu Val Ser Arg Leu Val Tyr Trp Ala
370 375 380

Asp Ala Tyr Leu Asp Tyr Ile Glu Val Val Asp Tyr Glu Gly Lys Gly
385 390 395 400

Arg Gln Thr Ile Ile Gln Gly Ile Leu Ile Glu His Leu Tyr Gly Leu
405 410 415

Thr Val Phe Glu Asn Tyr Leu Tyr Ala Thr Asn Ser Asp Asn Ala Asn
420 425 430

Ala Gln Gln Lys Thr Ser Val Ile Arg Val Asn Arg Phe Asn Ser Thr
435 440 445

Glu Tyr Gln Val Val Thr Arg Val Asp Lys Gly Gly Ala Leu His Ile
450 455 460

Tyr His Gln Arg Arg Gln Pro Arg Val Arg Ser His Ala Cys Glu Asn
465 470 475 480

Asp Gln Tyr Gly Lys Pro Gly Gly Cys Ser Asp Ile Cys Leu Leu Ala
485 490 495

Asn Ser His Lys Ala Arg Thr Cys Arg Cys Arg Ser Gly Phe Ser Leu
500 505 510

Gly Ser Asp Gly Lys Ser Cys Lys Lys Pro Glu His Glu Leu Phe Leu
515 520 525

Val Tyr Gly Lys Gly Arg Pro Gly Ile Ile Arg Gly Met Asp Met Gly
530 535 540

10

20

30

40

Ala Lys Val Pro Asp Glu His Met Ile Pro Ile Glu Asn Leu Met Asn
545 550 555 560

Pro Arg Ala Leu Asp Phe His Ala Glu Thr Gly Phe Ile Tyr Phe Ala
565 570 575

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

Arg Glu Thr Ile Leu Lys Asp Gly Ile His Asn Val Glu Gly Val Ala
595 600 605

Val Asp Trp Met Gly Asp Asn Leu Tyr Trp Thr Asp Asp Gly Pro Lys
610 615 620

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

Thr Leu Ile Glu Gly Lys Met Thr His Pro Arg Ala Ile Met Val Asp
645 650 655

Pro Leu Asn Gly Trp Met Tyr Trp Thr Asp Trp Glu Glu Asp Pro Lys
660 665 670

Asp Ser Arg Arg Gly Arg Leu Glu Arg Ala Trp Met Asp Gly Ser His
675 680 685

Arg Asp Ile Phe Val Thr Ser Lys Thr Val Leu Trp Pro Asn Gly Leu
690 695 700

Ser Leu Asp Ile Pro Ala Gly Arg Leu Tyr Trp Val Asp Ala Phe Tyr
705 710 715 720

Asp Arg Ile Glu Thr Ile Leu Leu Asn Gly Thr Asp Arg Lys Ile Val
725 730 735

Tyr Glu Gly Pro Glu Leu Asn His Ala Phe Gly Leu Cys His His Gly
740 745 750

Asn Tyr Leu Phe Trp Thr Glu Tyr Arg Ser Gly Ser Val Tyr Arg Leu
755 760 765

Glu Arg Gly Val Gly Gly Ala Pro Pro Thr Val Thr Leu Leu Arg Ser
770 775 780

10

20

30

40

Glu Arg Pro Pro Ile Phe Glu Ile Arg Met Tyr Asp Ala Gln Gln Gln
785 790 795 800

Gln Val Gly Thr Asn Lys Cys Arg Val Asn Asn Gly Gly Cys Ser Ser
805 810 815

Leu Cys Leu Ala Thr Pro Gly Ser Arg Gln Cys Ala Cys Ala Glu Asp
820 825 830

Gln Val Leu Asp Ala Asp Gly Val Thr Cys Leu Ala Asn Pro Ser Tyr
835 840 845

Val Pro Pro Gly Gly Arg Leu Val Pro Arg Gly Ser Tyr Pro Tyr Asp
850 855 860

Val Pro Asp Tyr Ala Ile Glu Gly His Val Gly Leu Asn Asp Ile Phe
865 870 875 880

Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Gly His His His His His His
885 890 895

<210> 14
<211> 2688
<212> PRT
<213> H. sapiens

<400> 14

Ala Thr Gly Cys Thr Gly Ala Cys Cys Cys Cys Gly Cys Cys Gly Thr
1 5 10 15

Thr Gly Cys Thr Cys Cys Thr Gly Cys Thr Gly Cys Thr Gly Cys Cys
20 25 30

Cys Cys Thr Gly Cys Thr Cys Thr Cys Ala Gly Cys Thr Cys Thr Gly
35 40 45

Gly Thr Cys Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Cys Thr Ala Thr Cys Gly
50 55 60

Ala Cys Gly Cys Cys Cys Cys Thr Ala Ala Gly Ala Cys Thr Thr Gly
65 70 75 80

Cys Ala Gly Cys Cys Cys Cys Ala Ala Gly Cys Ala Gly Thr Thr Thr
85 90 95

Gly Cys Cys Thr Gly Cys Ala Gly Ala Gly Ala Thr Cys Ala Ala Ala
100 105 110

10

20

30

40

Thr Ala Ala Cys Cys Thr Gly Thr Ala Thr Cys Thr Cys Ala Ala Ala
115 120 125

Gly Gly Gly Cys Thr Gly Gly Cys Gly Gly Thr Gly Cys Gly Ala Cys
130 135 140

Gly Gly Thr Gly Ala Gly Ala Gly Gly Gly Ala Cys Thr Gly Cys Cys
145 150 155 160

Cys Ala Gly Ala Cys Gly Gly Ala Thr Cys Thr Gly Ala Cys Gly Ala
165 170 175

10

Gly Gly Cys Cys Cys Cys Thr Gly Ala Gly Ala Thr Thr Thr Gly Thr
180 185 190

Cys Cys Ala Cys Ala Gly Ala Gly Thr Ala Ala Gly Gly Cys Cys Cys
195 200 205

Ala Gly Cys Gly Ala Thr Gly Cys Cys Ala Gly Cys Cys Ala Ala Ala
210 215 220

Cys Gly Ala Gly Cys Ala Thr Ala Ala Cys Thr Gly Cys Cys Thr Gly
225 230 235 240

20

Gly Gly Thr Ala Cys Thr Gly Ala Gly Cys Thr Gly Thr Gly Thr Gly
245 250 255

Thr Thr Cys Cys Cys Ala Thr Gly Thr Cys Cys Cys Gly Cys Cys Thr
260 265 270

Cys Thr Gly Cys Ala Ala Thr Gly Gly Gly Gly Thr Cys Cys Ala Gly
275 280 285

Gly Ala Cys Thr Gly Cys Ala Thr Gly Gly Ala Cys Gly Gly Cys Thr
290 295 300

30

Cys Ala Gly Ala Thr Gly Ala Gly Gly Gly Gly Cys Cys Cys Cys Ala
305 310 315 320

Cys Thr Gly Cys Cys Gly Ala Gly Ala Gly Cys Thr Cys Cys Ala Ala
325 330 335

Gly Gly Cys Ala Ala Cys Thr Gly Cys Thr Cys Thr Cys Gly Cys Cys
340 345 350

40

Thr Gly Gly Gly Cys Thr Gly Cys Cys Ala Gly Cys Ala Cys Cys Ala
355 360 365

Thr Thr Gly Thr Gly Thr Cys Cys Cys Cys Ala Cys Ala Cys Thr Cys
370 375 380

Gly Ala Thr Gly Gly Gly Cys Cys Cys Ala Cys Cys Thr Gly Cys Thr
385 390 395 400

Ala Cys Thr Gly Cys Ala Ala Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Thr Thr
405 410 415

10

Thr Cys Ala Gly Cys Thr Thr Cys Ala Gly Gly Cys Ala Gly Ala Thr
420 425 430

Gly Gly Cys Ala Ala Gly Ala Cys Cys Thr Gly Cys Ala Ala Ala Gly
435 440 445

Ala Thr Thr Thr Thr Gly Ala Thr Gly Ala Gly Thr Gly Cys Thr Cys
450 455 460

Ala Gly Thr Gly Thr Ala Cys Gly Gly Cys Ala Cys Cys Thr Gly Cys
465 470 475 480

20

Ala Gly Cys Cys Ala Gly Cys Thr Ala Thr Gly Cys Ala Cys Cys Ala
485 490 495

Ala Cys Ala Cys Ala Gly Ala Cys Gly Gly Cys Thr Cys Cys Thr Thr
500 505 510

Cys Ala Thr Ala Thr Gly Thr Gly Gly Cys Thr Gly Thr Gly Thr Thr
515 520 525

Gly Ala Ala Gly Gly Ala Thr Ala Cys Cys Thr Cys Cys Thr Gly Cys
530 535 540

30

Ala Gly Cys Cys Gly Gly Ala Thr Ala Ala Cys Cys Gly Cys Thr Cys
545 550 555 560

Cys Thr Gly Cys Ala Ala Gly Gly Cys Cys Ala Ala Gly Ala Ala Cys
565 570 575

Gly Ala Gly Cys Cys Ala Gly Thr Ala Gly Ala Cys Cys Gly Gly Cys
580 585 590

40

Cys Cys Cys Cys Thr Gly Thr Gly Cys Thr Gly Thr Thr Gly Ala Thr
595 600 605

Ala Gly Cys Cys Ala Ala Cys Thr Cys Cys Cys Ala Gly Ala Ala Cys
610 615 620

Ala Thr Cys Thr Thr Gly Gly Cys Cys Ala Cys Gly Thr Ala Cys Cys
625 630 635 640

Thr Gly Ala Gly Thr Gly Gly Gly Gly Cys Cys Cys Ala Gly Gly Thr
645 650 655

Gly Thr Cys Thr Ala Cys Cys Ala Thr Cys Ala Cys Ala Cys Cys Thr
660 665 670

Ala Cys Gly Ala Gly Cys Ala Cys Gly Cys Gly Gly Cys Ala Gly Ala
675 680 685

Cys Cys Ala Cys Ala Gly Cys Cys Ala Thr Gly Gly Ala Cys Thr Thr
690 695 700

Cys Ala Gly Cys Thr Ala Thr Gly Cys Cys Ala Ala Cys Gly Ala Gly
705 710 715 720

Ala Cys Cys Gly Thr Ala Thr Gly Cys Thr Gly Gly Gly Thr Gly Cys
725 730 735

Ala Thr Gly Thr Thr Gly Gly Gly Gly Ala Cys Ala Gly Thr Gly Cys
740 745 750

Thr Gly Cys Thr Cys Ala Gly Ala Cys Gly Cys Ala Gly Cys Thr Cys
755 760 765

Ala Ala Gly Thr Gly Thr Gly Cys Cys Cys Gly Cys Ala Thr Gly Cys
770 775 780

Cys Thr Gly Gly Cys Cys Thr Ala Ala Ala Gly Gly Gly Cys Thr Thr
785 790 795 800

Cys Gly Thr Gly Gly Ala Thr Gly Ala Gly Cys Ala Cys Ala Cys Cys
805 810 815

Ala Thr Cys Ala Ala Cys Ala Thr Cys Thr Cys Cys Cys Thr Cys Ala
820 825 830

10

20

30

40

Gly Thr Cys Thr Gly Cys Ala Cys Cys Ala Cys Gly Thr Gly Gly Ala
835 840 845

Ala Cys Ala Gly Ala Thr Gly Gly Cys Cys Ala Thr Cys Gly Ala Cys
850 855 860

Thr Gly Gly Cys Thr Gly Ala Cys Ala Gly Gly Cys Ala Ala Cys Thr
865 870 875 880

Thr Cys Thr Ala Cys Thr Thr Thr Gly Thr Gly Gly Ala Thr Gly Ala
885 890 895

Cys Ala Thr Cys Gly Ala Thr Gly Ala Thr Ala Gly Gly Ala Thr Cys
900 905 910

Thr Thr Thr Gly Thr Cys Thr Gly Cys Ala Ala Cys Ala Gly Ala Ala
915 920 925

Ala Thr Gly Gly Gly Gly Ala Cys Ala Cys Ala Thr Gly Thr Gly Thr
930 935 940

Cys Ala Cys Ala Thr Thr Gly Cys Thr Ala Gly Ala Cys Cys Thr Gly
945 950 955 960

Gly Ala Ala Cys Thr Cys Thr Ala Cys Ala Ala Cys Cys Cys Cys Ala
965 970 975

Ala Gly Gly Gly Cys Ala Thr Thr Gly Cys Cys Cys Thr Gly Gly Ala
980 985 990

Cys Cys Cys Thr Gly Cys Cys Ala Thr Gly Gly Gly Gly Ala Ala Gly
995 1000 1005

Gly Thr Gly Thr Thr Thr Thr Thr Cys Ala Cys Thr Gly Ala Cys
1010 1015 1020

Thr Ala Thr Gly Gly Gly Cys Ala Gly Ala Thr Cys Cys Cys Ala
1025 1030 1035

Ala Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala Ala Cys Gly Cys Thr Gly Thr
1040 1045 1050

Gly Ala Cys Ala Thr Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Cys Ala Gly
1055 1060 1065

10

20

30

40

Ala Ala Cys Cys Gly Cys Ala Cys Cys Ala Ala Gly Cys Thr Cys
 1070 1075 1080

Gly Thr Cys Gly Ala Cys Ala Gly Cys Ala Ala Gly Ala Thr Thr
 1085 1090 1095

Gly Thr Gly Thr Thr Thr Cys Cys Thr Cys Ala Thr Gly Gly Cys
 1100 1105 1110

Ala Thr Cys Ala Cys Gly Cys Thr Gly Gly Ala Cys Cys Thr Gly
 1115 1120 1125

Gly Thr Cys Ala Gly Cys Cys Gly Cys Cys Thr Thr Gly Thr Cys
 1130 1135 1140

Thr Ala Cys Thr Gly Gly Gly Cys Ala Gly Ala Thr Gly Cys Cys
 1145 1150 1155

Thr Ala Thr Cys Thr Gly Gly Ala Cys Thr Ala Thr Ala Thr Thr
 1160 1165 1170

Gly Ala Ala Gly Thr Gly Gly Thr Gly Gly Ala Cys Thr Ala Thr
 1175 1180 1185

Gly Ala Gly Gly Gly Cys Ala Ala Gly Gly Gly Cys Cys Gly Cys
 1190 1195 1200

Cys Ala Gly Ala Cys Cys Ala Thr Cys Ala Thr Cys Cys Ala Gly
 1205 1210 1215

Gly Gly Cys Ala Thr Cys Cys Thr Gly Ala Thr Thr Gly Ala Gly
 1220 1225 1230

Cys Ala Cys Cys Thr Gly Thr Ala Cys Gly Gly Cys Cys Thr Gly
 1235 1240 1245

Ala Cys Thr Gly Thr Gly Thr Thr Thr Gly Ala Gly Ala Ala Thr
 1250 1255 1260

Thr Ala Thr Cys Thr Cys Thr Ala Thr Gly Cys Cys Ala Cys Cys
 1265 1270 1275

Ala Ala Cys Thr Cys Gly Gly Ala Cys Ala Ala Thr Gly Cys Cys
 1280 1285 1290

10

20

30

Ala Ala Thr Gly Cys Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly Ala Ala Gly
1295 1300 1305

Ala Cys Gly Ala Gly Thr Gly Thr Gly Ala Thr Cys Cys Gly Thr
1310 1315 1320

Gly Thr Gly Ala Ala Cys Cys Gly Cys Thr Thr Thr Ala Ala Cys
1325 1330 1335

Ala Gly Cys Ala Cys Cys Gly Ala Gly Thr Ala Cys Cys Ala Gly
1340 1345 1350

10

Gly Thr Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Cys Gly Gly Gly Thr Gly
1355 1360 1365

Gly Ala Cys Ala Ala Gly Gly Gly Thr Gly Gly Thr Gly Cys Cys
1370 1375 1380

Cys Thr Cys Cys Ala Cys Ala Thr Cys Thr Ala Cys Cys Ala Cys
1385 1390 1395

Cys Ala Gly Ala Gly Gly Cys Gly Thr Cys Ala Gly Cys Cys Cys
1400 1405 1410

20

Cys Gly Ala Gly Thr Gly Ala Gly Gly Ala Gly Cys Cys Ala Thr
1415 1420 1425

Gly Cys Cys Thr Gly Thr Gly Ala Ala Ala Ala Cys Gly Ala Cys
1430 1435 1440

Cys Ala Gly Thr Ala Thr Gly Gly Gly Ala Ala Gly Cys Cys Gly
1445 1450 1455

Gly Gly Thr Gly Gly Cys Thr Gly Cys Thr Cys Thr Gly Ala Cys
1460 1465 1470

30

Ala Thr Cys Thr Gly Cys Cys Thr Gly Cys Thr Gly Gly Cys Cys
1475 1480 1485

Ala Ala Cys Ala Gly Cys Cys Ala Cys Ala Ala Gly Gly Cys Gly
1490 1495 1500

Cys Gly Gly Ala Cys Cys Thr Gly Cys Cys Gly Cys Thr Gly Cys
1505 1510 1515

Cys Gly Thr Thr Cys Cys Gly Gly Cys Thr Thr Cys Ala Gly Cys
1520 1525 1530

Cys Thr Gly Gly Gly Cys Ala Gly Thr Gly Ala Cys Gly Gly Gly
1535 1540 1545

Ala Ala Gly Thr Cys Ala Thr Gly Cys Ala Ala Gly Ala Ala Gly
1550 1555 1560

Cys Cys Gly Gly Ala Gly Cys Ala Thr Gly Ala Gly Cys Thr Gly
1565 1570 1575

Thr Thr Cys Cys Thr Cys Gly Thr Gly Thr Ala Thr Gly Gly Cys
1580 1585 1590

Ala Ala Gly Gly Gly Cys Cys Gly Gly Cys Cys Ala Gly Gly Cys
1595 1600 1605

Ala Thr Cys Ala Thr Cys Cys Gly Gly Gly Gly Cys Ala Thr Gly
1610 1615 1620

Gly Ala Thr Ala Thr Gly Gly Gly Gly Gly Cys Cys Ala Ala Gly
1625 1630 1635

Gly Thr Cys Cys Cys Gly Gly Ala Thr Gly Ala Gly Cys Ala Cys
1640 1645 1650

Ala Thr Gly Ala Thr Cys Cys Cys Cys Ala Thr Thr Gly Ala Ala
1655 1660 1665

Ala Ala Cys Cys Thr Cys Ala Thr Gly Ala Ala Cys Cys Cys Cys
1670 1675 1680

Cys Gly Ala Gly Cys Cys Cys Thr Gly Gly Ala Cys Thr Thr Cys
1685 1690 1695

Cys Ala Cys Gly Cys Thr Gly Ala Gly Ala Cys Cys Gly Gly Cys
1700 1705 1710

Thr Thr Cys Ala Thr Cys Thr Ala Cys Thr Thr Thr Gly Cys Cys
1715 1720 1725

Gly Ala Cys Ala Cys Cys Ala Cys Cys Ala Gly Cys Thr Ala Cys
1730 1735 1740

10

20

30

Cys Thr Cys Ala Thr Thr Gly Gly Cys Cys Gly Cys Cys Ala Gly
 1745 1750 1755
 Ala Ala Gly Ala Thr Thr Gly Ala Thr Gly Gly Cys Ala Cys Thr
 1760 1765 1770
 Gly Ala Gly Cys Gly Gly Gly Ala Gly Ala Cys Cys Ala Thr Cys
 1775 1780 1785
 Cys Thr Gly Ala Ala Gly Gly Ala Cys Gly Gly Cys Ala Thr Cys
 1790 1795 1800
 Cys Ala Cys Ala Ala Thr Gly Thr Gly Gly Ala Gly Gly Gly Thr
 1805 1810 1815
 Gly Thr Gly Gly Cys Cys Gly Thr Gly Gly Ala Cys Thr Gly Gly
 1820 1825 1830
 Ala Thr Gly Gly Gly Ala Gly Ala Cys Ala Ala Thr Cys Thr Gly
 1835 1840 1845
 Thr Ala Cys Thr Gly Gly Ala Cys Gly Gly Ala Cys Gly Ala Thr
 1850 1855 1860
 Gly Gly Gly Cys Cys Cys Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala Cys Ala
 1865 1870 1875
 Ala Thr Cys Ala Gly Cys Gly Thr Gly Gly Cys Cys Ala Gly Gly
 1880 1885 1890
 Cys Thr Gly Gly Ala Gly Ala Ala Ala Gly Cys Thr Gly Cys Thr
 1895 1900 1905
 Cys Ala Gly Ala Cys Cys Cys Gly Cys Ala Ala Gly Ala Cys Thr
 1910 1915 1920
 Thr Thr Ala Ala Thr Cys Gly Ala Gly Gly Gly Cys Ala Ala Ala
 1925 1930 1935
 Ala Thr Gly Ala Cys Ala Cys Ala Cys Cys Cys Cys Ala Gly Gly
 1940 1945 1950
 Gly Cys Thr Ala Thr Thr Gly Thr Gly Gly Thr Gly Gly Ala Thr
 1955 1960 1965

10

20

30

Cys Cys Ala Cys Thr Cys Ala Ala Thr Gly Gly Gly Thr Gly Gly
 1970 1975 1980
 Ala Thr Gly Thr Ala Cys Thr Gly Gly Ala Cys Ala Gly Ala Cys
 1985 1990 1995
 Thr Gly Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ala Cys Cys Cys Cys
 2000 2005 2010
 Ala Ala Gly Gly Ala Cys Ala Gly Thr Cys Gly Gly Cys Gly Thr
 2015 2020 2025
 Gly Gly Gly Cys Gly Gly Cys Thr Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly
 2030 2035 2040
 Gly Cys Gly Thr Gly Gly Ala Thr Gly Gly Ala Thr Gly Gly Cys
 2045 2050 2055
 Thr Cys Ala Cys Ala Cys Cys Gly Ala Gly Ala Cys Ala Thr Cys
 2060 2065 2070
 Thr Thr Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Cys Ala Ala Gly
 2075 2080 2085
 Ala Cys Ala Gly Thr Gly Cys Thr Thr Thr Gly Gly Cys Cys Cys
 2090 2095 2100
 Ala Ala Thr Gly Gly Gly Cys Thr Ala Ala Gly Cys Cys Thr Gly
 2105 2110 2115
 Gly Ala Cys Ala Thr Cys Cys Cys Gly Gly Cys Thr Gly Gly Gly
 2120 2125 2130
 Cys Gly Cys Cys Thr Cys Thr Ala Cys Thr Gly Gly Gly Thr Gly
 2135 2140 2145
 Gly Ala Thr Gly Cys Cys Thr Thr Cys Thr Ala Cys Gly Ala Cys
 2150 2155 2160
 Cys Gly Cys Ala Thr Cys Gly Ala Gly Ala Cys Gly Ala Thr Ala
 2165 2170 2175
 Cys Thr Gly Cys Thr Cys Ala Ala Thr Gly Gly Cys Ala Cys Ala
 2180 2185 2190

10

20

30

Gly Ala Cys Cys Gly Gly Ala Ala Gly Ala Thr Thr Gly Thr Gly
 2195 2200 2205
 Thr Ala Thr Gly Ala Ala Gly Gly Thr Cys Cys Thr Gly Ala Gly
 2210 2215 2220
 Cys Thr Gly Ala Ala Cys Cys Ala Cys Gly Cys Cys Thr Thr Thr
 2225 2230 2235
 Gly Gly Cys Cys Thr Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr
 2240 2245 2250
 Gly Gly Cys Ala Ala Cys Thr Ala Cys Cys Thr Cys Thr Thr Cys
 2255 2260 2265
 Thr Gly Gly Ala Cys Thr Gly Ala Gly Thr Ala Thr Cys Gly Gly
 2270 2275 2280
 Ala Gly Thr Gly Gly Cys Ala Gly Thr Gly Thr Cys Thr Ala Cys
 2285 2290 2295
 Cys Gly Cys Thr Thr Gly Gly Ala Ala Cys Gly Gly Gly Gly Thr
 2300 2305 2310
 Gly Thr Ala Gly Gly Ala Gly Gly Cys Gly Cys Ala Cys Cys Cys
 2315 2320 2325
 Cys Cys Cys Ala Cys Thr Gly Thr Gly Ala Cys Cys Cys Thr Thr
 2330 2335 2340
 Cys Thr Gly Cys Gly Cys Ala Gly Thr Gly Ala Gly Cys Gly Gly
 2345 2350 2355
 Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Thr Cys Thr Thr Thr Gly Ala Gly
 2360 2365 2370
 Ala Thr Cys Cys Gly Ala Ala Thr Gly Thr Ala Thr Gly Ala Thr
 2375 2380 2385
 Gly Cys Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Ala Ala
 2390 2395 2400
 Gly Thr Thr Gly Gly Cys Ala Cys Cys Ala Ala Cys Ala Ala Ala
 2405 2410 2415

10

20

30

Thr Gly Cys Cys Gly Gly Gly Thr Gly Ala Ala Cys Ala Ala Thr
 2420 2425 2430
 Gly Gly Cys Gly Gly Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys
 2435 2440 2445
 Cys Thr Gly Thr Gly Cys Thr Thr Gly Gly Cys Cys Ala Cys Cys
 2450 2455 2460
 Cys Cys Thr Gly Gly Gly Ala Gly Cys Cys Gly Cys Cys Ala Gly
 2465 2470 2475
 Thr Gly Cys Gly Cys Cys Thr Gly Thr Gly Cys Thr Gly Ala Gly
 2480 2485 2490
 Gly Ala Cys Cys Ala Gly Gly Thr Gly Thr Thr Gly Gly Ala Cys
 2495 2500 2505
 Gly Cys Ala Gly Ala Cys Gly Gly Cys Gly Thr Cys Ala Cys Thr
 2510 2515 2520
 Thr Gly Cys Thr Thr Gly Gly Cys Gly Ala Ala Cys Cys Cys Ala
 2525 2530 2535
 Thr Cys Cys Thr Ala Cys Gly Thr Gly Cys Cys Thr Cys Cys Ala
 2540 2545 2550
 Cys Cys Cys Cys Ala Gly Thr Gly Cys Cys Ala Gly Cys Cys Ala
 2555 2560 2565
 Gly Gly Cys Gly Ala Gly Thr Thr Thr Gly Cys Cys Thr Gly Thr
 2570 2575 2580
 Gly Cys Cys Ala Ala Cys Ala Gly Cys Cys Gly Cys Thr Gly Cys
 2585 2590 2595
 Ala Thr Cys Cys Ala Gly Gly Ala Gly Cys Gly Cys Thr Gly Gly
 2600 2605 2610
 Ala Ala Gly Thr Gly Thr Gly Ala Cys Gly Gly Ala Gly Ala Cys
 2615 2620 2625
 Ala Ala Cys Gly Ala Thr Thr Gly Cys Cys Thr Gly Gly Ala Cys
 2630 2635 2640

10

20

30

Ala Ala Cys Ala Gly Thr Gly Ala Thr Gly Ala Gly Gly Cys Cys
 2645 2650 2655

Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Thr Cys Thr Gly Cys Cys Ala Thr
 2660 2665 2670

Cys Ala Gly Cys Ala Cys Ala Cys Cys Thr Gly Cys Cys Cys Cys
 2675 2680 2685

<210> 15
 <211> 7551
 <212> DNA
 <213> H. sapiens

10

<400> 15
 atgctgacct cgccgttget cctgctgctg ccctgctct cagctctggt cgccggcggt 60
 atcgacgccc ctaagacttg cagccccaag cagtttgctt gcagagatca aataacctgt 120
 atctcaaagg gctggcgggt cgacgggtgag agggactgcc cagacggatc tgacgaggcc 180
 cctgagattt gtccacagag taaggcccag cgatgccagc caaacgagca taactgcctg 240
 ggtactgagc tgtgtgttcc catgtcccgc ctctgcaatg gggtcaggga ctgcatggac 300
 ggctcagatg aggggcccga ctgcccagag ctccaaggca actgctctcg cctgggctgc 360
 cagcaccatt gtgtcccac actcgatggg cccacctgct actgcaacag cagctttcag 420
 cttcaggcag atggcaagac ctgcaaagat tttgatgagt gctcagtgtg cggcacctgc 480
 agccagctat gcaccaaac agacggctcc ttcatatgtg gctgtgttga aggatacctc 540
 ctgcagccgg ataaccgctc ctgcaaggcc aagaacgagc cagtagaccg gccccctgtg 600
 ctgttgatag ccaactccca gaacatcttg gccacgtacc tgagtggggc ccagggtgtc 660
 accatcacac ctacgagcac gggcagacc acagccatgg acttcagcta tgccaacgag 720
 accgtatgct ggggtgatgt tggggacagt gctgctcaga cgcagctcaa gtgtgccgc 780
 atgcctggcc taaagggtt cgtggatgag cacaccatca acatctccct cagtctgac 840
 cacgtggaac agatggccat cgactggctg acaggcaact tctactttgt ggatgacatc 900
 gatgatagga tctttgtctg caacagaaat ggggacacat gtgtcacatt gctagacctg 960
 gaactctaca accccaaggg cattgccctg gaccctgcca tggggaagggt gtttttcaact 1020
 gactatgggc agatcccaaa ggtggaacgc tgtgacatgg atgggcagaa ccgcaccaag 1080
 ctgctcgaca gcaagattgt gtttcctcat ggcatcacgc tggacctggt cagccgcctt 1140
 gtctactggg cagatgccta tctggactat attgaagtgg tggactatga gggcaaggc 1200
 cgccagacca tcatccaggg catcctgatt gagcacctgt acggcctgac tgtgtttgag 1260
 aattatctct atgccaccaa ctgggacaat gccaatgcc agcagaagac gagtgtgatc 1320

20

30

40

cgtgtgaacc gctttaacag caccgagtac caggttgtca cccgggtgga caagggtggt 1380
 gccctccaca tctaccacca gaggcgtcag ccccagtgga ggagccatgc ctgtgaaaac 1440
 gaccagtatg ggaagccggg tggctgtctc gacatctgcc tgctggccaa cagccacaag 1500
 gcgcgacact gccgctgccg ttccggcttc agcctgggca gtgacgggaa gtcattgcaag 1560
 aagccggagc atgagctggt cctcgtgtat ggcaagggcc ggccaggcat catccggggc 1620
 atggatatgg gggccaaggt cccggatgag cacatgatcc ccattgaaaa cctcatgaac 1680
 ccccgagccc tggacttcca cgctgagacc ggcttcatct actttgccga caccaccagc 1740
 tacctcattg gccgccagaa gattgatggc actgagcggg agaccatcct gaaggacggc 1800
 atccacaatg tggaggggtg ggccgtggac tggatgggag acaatctgta ctggacggac 1860
 gatgggccc aaaaagacaat cagcgtggcc aggctggaga aagctgctca gacccgcaag 1920
 actttaatcg agggcaaaaat gacacacccc agggctattg tggatgatcc actcaatggg 1980
 tggatgtact ggacagactg ggaggagagc cccaaggaca gtcggcgtgg gcggctggag 2040
 agggcgtgga tggatggctc acaccgagac atctttgtca cctccaagac agtgctttgg 2100
 cccaatgggc taagcctgga catcccggct gggcgctct actgggtgga tgctttctac 2160
 gaccgcatcg agacgatact gctcaatggc acagaccgga agattgtgta tgaaggctcct 2220
 gagctgaacc acgcctttgg cctgtgtcac catggcaact acctctctg gactgagtat 2280
 cggagtggca gtgtctaccg cttggaacgg ggtgtaggag gcgcaccccc cactgtgacc 2340
 ctctctgcga gtgagcggcc ccccatcttt gagatccgaa tgtatgatgc ccagcagcag 2400
 caagttggca ccaacaaatg ccgggtgaac aatggcggct gcagcagcct gtgcttggcc 2460
 acccctggga gccgccagtg cgccctgtgct gaggaccagg tgttgagcgc agacggcgtc 2520
 acttgcttgg cgaacccatc ctacgtgctc ccaccccagt gccagccagg cgagtttgcc 2580
 tgtgccaaca gccgctgcat ccaggagcgc tggaaagtgtg acggagacaa cgattgcctg 2640
 gacaacagtg atgaggcccc agccctctgc catcagcaca cctgcccctc ggaccgatcc 2700
 aagtgcgaga acaaccgggt catccccaac cgctggctct gcgacgggga caatgactgt 2760
 gggacagtg aagatgagtc caatgccact tgttcagccc gcacctgcc cccaaccag 2820
 ttctcctgtg ccagtggccg ctgcatcccc atctcctgga cgtgtgatct ggatgacgac 2880
 tgtggggacc gctctgatga gtctgcttcg tgtgctatc ccacctgctt ccccctgact 2940
 cagtttacct gcaacaatgg cagatgtatc aacatcaact ggagatgcga caatgacaat 3000
 gactgtgggg acaacagtga cgaagccggc tgcagccact cctgttctag caccagttc 3060
 aagtgcaaca gcgggcgttg catccccgag cactggacct gcgatgggga caatgactgc 3120

10

20

30

40

ggagactaca gtgatgagac acacgccaac tgcaccaacc aggccacgag gccccctggt 3180
 ggctgccaca ctgatgagtt ccagtgccgg ctggatggac tatgcatccc cctgcggtgg 3240
 cgctgcgatg gggacactga ctgcatggac tccagcgatg agaagagctg tgagggagtg 3300
 acccacgtct gcgatcccag tgtcaagttt ggctgcaagg actcagctcg gtgcatcagc 3360
 aaagcgtggg tgtgtgatgg cgacaatgac tgtgaggata actcggacga ggagaactgc 3420
 gagtccctgg cctgcaggcc accctcgcac ccttgtgcca acaacacctc agtctgcctg 3480
 ccccctgaca agctgtgtga tggcaacgac gactgtggcg acggctcaga tgagggcgag 3540
 ctctgcgacc agtgctctct gaataacggg ggctgcagcc acaactgctc agtggcacct 3600
 gggaaggca ttgtgtgttc ctgccctctg ggcattggagc tggggcccga caaccacacc 3660
 tgccagatcc agagctactg tgccaagcat ctcaaagca gccaaaagtg cgaccagaac 3720
 aagttcagcg tgaagtgctc ctgctacgag ggctgggtcc tggaaacctga cggcgagagc 3780
 tgccgcagcc tggaccacct caagccgttc atcattttct ccaaccgcca tgaatccgg 3840
 cgcatcgatc ttcacaaagg agactacagc gtctctgtgc ccggcctgcg caaccacatc 3900
 gccctggact tccacctcag ccagagcgcc ctctactgga ccgacgtggt ggaggacaag 3960
 atctaccgcg ggaagctgct ggacaacgga gccctgacta gtttcgaggt ggtgattcag 4020
 tatggcctgg ccacaccoga gggcctggct gtagactgga ttgcaggcaa catctactgg 4080
 gtggagagta acctggatca gatcgaggtg gccaaagctgg atgggacctt ccggaccacc 4140
 ctgctggccg gtgacattga gcacccaagg gcaatcgac tggatccccg ggatgggatc 4200
 ctgttttggg cagactggga tgccagcctg ccccgcttg aggcagcctc catgagtggg 4260
 gctgggccc gcaccgtgca ccgggagacc ggctctgggg gctggcccaa cgggctcacc 4320
 gtggactacc tggagaagcg catcctttgg attgacgcca ggtcagatgc catttactca 4380
 gcccgttacg acggctctgg ccacatggag gtgcttcggg gacacgagtt cctgtcgcac 4440
 cogtttgag tgacgctgta cgggggggag gtctactgga ctgactggcg aacaaacaca 4500
 ctggctaagg ccaacaagtg gaccggccac aatgtcaccg tggtaacagag gaccaacacc 4560
 cagccctttg acctgcaggt gtaccacccc tcccgcagc ccatggctcc caatccctgt 4620
 gaggccaatg ggggcccagg cccctgctcc cacctgtgtc tcatcaacta caaccggacc 4680
 gtgtcctgcg cctgccccca cctcatgaag ctccacaagg acaacaccac ctgctatgag 4740
 ttaagaagt tcctgctgta cgcacgtcag atggagatcc gaggtgtgga cctggatgct 4800
 ccctactaca actacatcat ctocctcagc gtgcccgaca tcgacaacgt cacagtgcta 4860
 gactacgatg ccgcgagca gcgtgtgtac tggctgacg tgcggacaca ggccatcaag 4920
 cgggccttca tcaacggcac aggcgtggag acagtctct ctgcagactt gccaaatgcc 4980

10

20

30

40

cacgggctgg ctgtggactg ggtctcccga aacctgttct ggacaagcta tgacaccaat 5040
aagaagcaga tcaatgtggc cggctggat ggctccttca agaacgcagt ggtgcagggc 5100
ctggagcagc cccatggcct tgtcgtccac cctctgcgtg ggaagctcta ctggaccgat 5160
ggtgacaaca tcagcatggc caacatggat ggcagcaatc gcaccctgct cttcagtggc 5220
cagaagggcc cegtgggcct ggctattgac ttccctgaaa gcaaactcta ctggatcagc 5280
tccgggaacc ataccatcaa ccgctgcaac ctggatggga gtgggctgga ggtcatcgat 5340
gccatgcgga gccagctggg caaggccacc gccctggcca tcatggggga caagctgtgg 5400
tgggctgatc aggtgtcggg aaagatgggc acatgcagca aggetgacgg ctcgggctcc 5460
gtggtccttc ggaacagcac caccctggtg atgcacatga aggtctatga cgagagcacc 5520
cagctggacc ataagggcac caaccctgc agtgtcaaca acggtgactg cccccagctc 5580
tgcctgcccga cgtcagagac gaccogctcc tgcattgtga cagccggcta tagcctcggg 5640
agtggccagc aggcctgcga gggcgtaggt tcctttctcc tgtactctgt gcatgagggg 5700
atcaggggaa ttcccctgga tcccattgac aagtcagatg ccctggctcc agtgtccggg 5760
acctcgtcgg ctgtcggcat cgacttcacac gctgaaaatg acaccatcta ctgggtggac 5820
atgggcctga gcacgatcag ccgggccaag cgggaccaga cgtggcgtga agacgtggtg 5880
accaatggca ttggccgtgt ggagggcatt gcagtgactg ggatcgcagg caacatctac 5940
tggacagacc agggctttga tgtcatcgag gtcgcccggc tcaatggctc cttccgctac 6000
gtggtgatct cccaggtctc agacaagccc cgggccaatc ccgtccaccg ggagaaaaggg 6060
tacttgttct ggactgagtg gggtcagtat ccgctgattg agcggctctc gctagatggc 6120
aoggagcgtg tgggtcgtgt caacgtcagc atcagctggc ccaacggcat ctcagtggac 6180
taccaggatg ggaagctgta ctgggtcgat gcacggacag acaagattga acggatcgac 6240
ctggagacag gtgagaaccg cgaggtgggt ctgtccagca acaacatgga catgttttca 6300
gtgtctgtgt ttgaggattt catctactgg agtgacagga ctcatgcca cggctctatc 6360
aagcgcggga gcaaagacaa tgccacagac tccgtgcccc tgcgaaccgg catcggcgtc 6420
cagcttaaag acatcaaagt cttcaaccgg gaccggcaga aaggcaccac cgtgtgcgcg 6480
gtggccaatg gggggtgcca gcagctgtgc ctgtaccggg gccgtgggca gggggcctgc 6540
gcctgtgccc aogggatgct ggctgaagac ggagcatcgt gccgcgagta tgccggctac 6600
ctgctctact cagagcgcac cattctcaag agtatccacc tgtcggatga gcgcaacctc 6660
aatgcgcccg tgcagccctt cgaggacctt gagcacatga agaacgtcat cgccttggcc 6720
tttgactacc gggcaggcac ctctccgggc acccccaatc gcatcttctt cagcgcacac 6780

10

20

30

40

cactttggga acatccaaca gatcaacgac gatggctcca ggaggatcac cattgtggaa 6840
 aacgtgggct ccggtggaagg cctggcctat caccgtggct gggacactct ctattggaca 6900
 agctacacga catccaccat cacgcgccac acagtggacc agacccgccc aggggccttc 6960
 gagcgtgaga cagtcacac tatgtctgga gatgaccacc cacgggcctt cgttttggac 7020
 gagtgccaga acctcatggt ctggaccaac tggaatgagc agcatcccag catcatgagg 7080
 gcggcgctct cgggagccaa tgtcctgacc cttatcgaga aggacatccg taccaccaat 7140
 ggctggcca tcgaccaccg tgccgagaag ctctacttct ctgacgccac cctggacaag 7200
 atcgagcggg gcgagatgga cggctccac cgctatgtga tctaaagtc agagcctgtc 7260
 cacccttcg ggctggcgt gtatggggag cacattttct ggactgactg ggtgcggcgg 7320
 gcagtgcagc gggccaacaa gcacgtggc agcaacatga agctgctgcg cgtggacatc 7380
 cccagcagc ccatgggcat catgccctg gccaacgaca ccaacagctg tgaactctct 7440
 ccatgccgaa tcaacaacgg tggctgccag gacctgtgtc tgctactca ccaggccoat 7500
 gtcaactgct catgccgagg gggccgaatc ctccaggatg acctcacctg c 7551

<210> 16
 <211> 9900
 <212> DNA
 <213> H. sapiens

<400> 16
 atgctgacct cgcggttgc cctgctgctg ccctgctct cagctctggt cgcggcggct 60
 atcgacgccc ctaagacttg cagcccaag cagtttgctt gcagagatca aataacctgt 120
 atctcaaagg gctggcgggt cgacgggtgag agggactgcc cagacggatc tgacgaggcc 180
 cctgagattt gtccacagag taaggcccag cgatgccagc caaacgagca taactgcctg 240
 ggtactgagc tgtgtgttcc catgtcccgc ctctgcaatg gggccagga ctgcatggac 300
 ggctcagatg aggggcccc actgccgagag ctccaaggca actgctctcg cctgggctgc 360
 cagcaccatt gtgtccccac actcgatggg cccacctgct actgeaacag cagctttcag 420
 cttcaggcag atggcaagac ctgcaaatg tttgatgagt gctcagtgtg cggcacctgc 480
 agccagctat gcaccaaac agacggctcc ttcatatgtg gctgtgttga aggatacctc 540
 ctgcagccgg ataaccgctc ctgcaaggcc aagaacgagc cagtagaccg gcccctgtg 600
 ctgttgatag ccaactccca gaacatcttg gccacgtacc tgagtggggc ccagggtgtc 660
 accatcacac ctacgagcac gcggcagacc acagccatgg acttcagcta tgccaacgag 720
 accgtatgct ggggtgcatg tggggacagt gctgctcaga cgcagctcaa gtgtgccgcg 780
 atgcctggcc taaaggcctt cgtggatgag cacaccatca acatctccct cagtctgcat 840

10

20

30

40

cacgtggaac agatggccat cgactggctg acaggcaact tctactttgt ggatgacatc 900
gatgatagga tctttgtctg caacagaaat ggggacacat gtgtcacatt gctagacctg 960
gaactctaca accccaaggg cattgccctg gaccctgcca tggggaaggt gtttttctact 1020
gactatgggc agatcccaaa ggtggaacgc tgtgacatgg atgggcagaa ccgcaccaag 1080
ctcgtogaca gcaagattgt gtttctcat ggcatcacgc tggacctggc cagccgcctt 1140
gtctactggg cagatgccta tctggactat attgaagtgg tggactatga gggcaagggc 1200
cgccagacca tcatccaggg catcctgatt gagcacctgt acggcctgac tgtgtttgag 1260
aattatctct atgccaccaa ctccgacaat gccaatgccc agcagaagac gagtgtgatc 1320
cgtgtgaacc gctttaacag caccgagtac caggttgtca cccgggtgga caagggtggt 1380
gccctccaca tctaccacca gaggcgtcag ccccgagtga ggagccatgc ctgtgaaaac 1440
gaccagtatg ggaagccggg tggctgctct gacatctgcc tgctggccaa cagccacaag 1500
gcgcggacct gccctgccc ttccggcttc agcctgggca gtgacgggaa gtcattgcaag 1560
aagccggagc atgagctgtt cctcgtgtat ggcaagggcc ggccaggcat catccggggc 1620
atggatatgg gggccaaggt cccggatgag cacatgatcc ccattgaaaa cctcatgaac 1680
ccccgagccc tggacttcca cgctgagacc ggcttcatct actttgcca caccaccagc 1740
tacctcattg gccgccagaa gattgatggc actgagcggg agaccatcct gaaggacggc 1800
atccacaatg tggaggggtg ggccgtggac tggatgggag acaatctgta ctggacggac 1860
gatgggcccc aaaagacaat cagcgtggcc aggctggaga aagctgctca gaccogcaag 1920
actttaatcg agggcaaaaat gacacacccc agggctattg tggatggatcc actcaatggg 1980
tggatgtact ggacagactg ggaggaggac cccaaggaca gtggcgtggg gcggctggag 2040
agggcgtgga tggatggctc acaccgagac atctttgtca cctccaagac agtgctttgg 2100
cccaatgggc taagcctgga catcccgctt gggcgctct actgggtgga tgccttctac 2160
gaccgcatcg agacgatact gctcaatggc acagaccgga agattgtgta tgaaggctct 2220
gagctgaacc acgcctttgg cctgtgtcac catggcaact acctcttctg gactgagtat 2280
cggagtggca gtgtctaccg ctggaacgg ggtgtaggag gcgcaccccc cactgtgacc 2340
cttctgcgca gtgagcggcc ccccatctt gagatccgaa tgtatgatgc ccagcagcag 2400
caagttggca ccaacaaatg ccgggtgaac aatggcggct gcagcagcct gtgcttggcc 2460
accctggga gccgccagtg cgctgtgct gaggaccagg tgttggacgc agacggcgtc 2520
acttgcttgg cgaaccatc ctacgtgcct ccacccagc gccagccagg cgagtttgcc 2580
tgtgccaaca gccgctgcat ccaggagcgc tggaaagtgt acggagacaa cgattgcctg 2640
gacaacagtg atgaggcccc agccctctgc catcagcaca cctgcccctc ggaccgatc 2700

10

20

30

40

aagtgcgaga acaaccgggtg catccccaac cgctggctct gcgacgggga caatgactgt 2760
gggaacagtg aagatgagtc caatgccact tgttcagccc gcacctgcc cccaaccag 2820
ttctcctgtg ccagtggcgg ctgcatcccc atctcctgga cgtgtgatct ggatgacgac 2880
tgtggggacc gctctgatga gtctgcttcg tgtgcctatc ccacctgctt cccctgact 2940
cagtttacct gcaacaatgg cagatgtatc aacatcaact ggagatgcca caatgacaat 3000
gactgtgggg acaacagtga cgaagccggc tgcagccact cctgttctag caccagttc 3060
aagtgcaaca gggggcgttg catccccgag cactggacct gcgatgggga caatgactgc 3120
gggactaca gtgatgagac acacgccaac tgcaccaacc aggccacgag gccccctggt 3180
ggctgccaca ctgatgagtt ccagtgcggg ctggatggac tatgcatccc cctgcggtgg 3240
cgctgcgatg gggacactga ctgcatggac tccagcgatg agaagagctg tgagggagtg 3300
accocgtct gcgatcccag tgtcaagttt ggctgcaagg actcagctcg gtgcatcagc 3360
aaagcgtggg tgtgtgatgg cgacaatgac tgtgaggata actcggacga ggagaactgc 3420
gagtcctgg cctgcaggcc accctcgac ccttgtgcca acaacacctc agtctgcctg 3480
ccccctgaca agctgtgtga tggcaacgac gactgtggcg acggctcaga tgagggcgag 3540
ctctgcgacc agtgctctct gaataacggt ggctgcagcc acaactgctc agtggcacct 3600
ggcgaaggca ttgtgtgttc ctgccctctg ggcatggagc tggggccoga caaccacacc 3660
tgccagatcc agagctactg tgccaagcat ctcaaatgca gccaaaagtg cgaccagaac 3720
aagttcagcg tgaagtgtc ctgctacgag ggctgggtcc tggaaacctg cggcgagagc 3780
tgccgcagcc tggaccctt caagccgttc atcattttct ccaaccgcca tgaatccgg 3840
cgcctcgatc ttcacaaagg agactacagc gtctctggtc ccggcctcg caacaccatc 3900
gccctggact tccacctcag ccagagcgcc ctctactgga ccgacgtggt ggaggacaag 3960
atctaccgcg ggaagctgct ggacaacgga gccctgacta gtttcgaggt ggtgattcag 4020
tatggcctgg ccacaccoga gggcctggct gtagactgga ttgcaggcaa catctactgg 4080
gtggagagta acctggatca gatcgagtg gccaaagtgg atgggacct ccggaccacc 4140
ctgctggcgg gtgacattga gcaccaagg gcaatcgac tggatcccc ggatgggatc 4200
ctgttttggg cagactggga tgccagcctg ccccgattg aggcagctc catgagtggg 4260
gctgggcgcc gcaccgtgca ccgggagacc ggctctgggg gctggccaa cgggctcacc 4320
gtggactacc tggagaagcg catcctttgg attgacgcca ggtcagatgc catttactca 4380
gcccgttacg acggctctgg ccacatggag gtgcttcggg gacacgagtt cctgtcgac 4440
cogtttgag tgacgtgta cgggggggag gtctactgga ctgactggcg aacaaacaca 4500

10

20

30

40

ctggctaagg ccaacaagtg gaccggccac aatgtcaccg tggtagagag gaccaacacc 4560
cagccctttg acctgcaggt gtaccacccc tcccgcagc ccatggctcc caatccctgt 4620
gaggccaatg ggggccaggg cccctgtccc cacctgtgtc tcatcaacta caaccggacc 4680
gtgtcctgcg cctgccccca cctcatgaag ctccacaagg acaacaccac ctgctatgag 4740
ttaaagaagt tcctgctgta cgcacgtcag atggagatcc gaggtgtgga cctggatgct 4800
ccctactaca actacatcat ctccctcacg gtgcccgaca tcgacaacgt cacagtgcta 4860
gactacgatg cccgcgagca gcgtgtgtac tggctctgacg tggcgacaca ggccatcaag 4920
ggggccttca tcaacggcac aggcgtggag acagtcgtct ctgcagactt gccaaatgcc 4980
cacgggctgg ctgtggactg ggtctcccga aacctgttct ggacaagcta tgacaccaat 5040
aagaagcaga tcaatgtggc ccggctggat ggctccttca agaacgcagt ggtgcagggc 5100
ctggagcagc cccatggcct tgtcgtccac cctctgcgtg ggaagctcta ctggaccgat 5160
ggtgacaaca tcagcatggc caacatggat ggcagcaatc gcaccctgct cttcagtggc 5220
cagaagggcc ccgtgggctt ggctattgac ttccctgaaa gcaaactcta ctggatcagc 5280
tccgggaacc ataccatcaa ccgctgcaac ctggatggga gtgggctgga ggtcatcgat 5340
gccatgcgga gccagctggg caaggccacc gccctggcca tcatggggga caagctgtgg 5400
tgggctgatc aggtgtcggg aaagatgggc acatgcagca aggctgacgg ctgggctccc 5460
gtggctcctc ggaacagcac caccctggtg atgcacatga aggtctatga cgagagcatc 5520
cagctggacc ataagggcac caaccctgc agtgtcaaca acgggtactg ctcccagctc 5580
tgctgccccg cgtcagagac gaccgcctcc tgcattgtgca cagccggcta tagcctccgg 5640
agtggccagc aggcctgcga gggcgtaggt tcctttctcc tgtactctgt gcatgagggg 5700
atcaggggaa ttcccctgga tcccaatgac aagtcagatg ccttggctcc agtgtccggg 5760
acctcgctgg ctgtcggcat cgacttcac gctgaaaatg acaccatcta ctgggtggac 5820
atgggcctga gcacgatcag ccgggccaag cgggaccaga cgtggcgtga agacgtggtg 5880
accaatggca ttggccgtgt ggagggcatt gcagtggact ggatcgagg caacatctac 5940
tggacagacc agggccttga tgtcatcgag gtcgcccggc tcaatggctc ctcccgctac 6000
gtggtgatct cccagggctt agacaagccc cgggcatca ccgtccaccc ggagaaaggg 6060
tacttgttct ggactgagtg ggtcagtat ccgcgtattg agcggctctc gctagatggc 6120
acggagcgtg tggctgtggt caacgtcagc atcagctggc ccaacggcat ctcagtggac 6180
taccaggatg ggaagctgta ctggctcgat gcacggacag acaagattga acggatcgac 6240
ctggagacag gtgagaaccg cgaggtggtt ctgtccagca acaacatgga catgttttca 6300
gtgtctgtgt ttgaggattt catctactgg agtgacagga ctcatgcaa cggctctatc 6360

10

20

30

40

aagcgcggga gcaaagacaa tgccacagac tccgtgcccc tgcgaaccgg catcggcgtc 6420
cagcttaaag acatcaaagt cttcaaccgg gaccggcaga aaggcaccaa cgtgtgogcg 6480
gtggccaatg gcggtgcca gcagctgtgc ctgtaccggg gccgtgggca ggggcctgc 6540
gcctgtgccc acgggatgct ggctgaagac ggagcatcgt gccgcgagta tgccggctac 6600
ctgctctact cagagcgcac cattctcaag agtatccaac tgtcggatga gcgcaacctc 6660
aatgcgcccg tgcagccctt cgaggaccct gagcacatga agaacgtcat cgccctggcc 6720
tttgactacc gggcaggcac ctctccgggc accccaatc gcatcttctt cagcgacatc 6780
cactttggga acatccaaca gatcaacgac gatggctcca ggaggatcac cattgtggaa 6840
aacgtgggct ccgtggaagg cctggcctat caccgtggct gggacactct ctattggaca 6900
agctacacga catccacat cacgcgccac acagtggacc agaccgccc aggggccttc 6960
gagcgtgaga ccgtcatcac tatgtctgga gatgaccacc caccggcctt cgttttgac 7020
gagtgcaga acctcatggt ctggaccaac tggaatgagc agcatccag catcatgagg 7080
gcggcgctct cgggagccaa tgcctgacc ctatcagaga aggacatccg taccccaat 7140
ggcctggcca tcgaccaccg tgccgagaag ctctacttct ctgacgccac cctggacaag 7200
atcgagcggg gcgagtatga cggctcccac cgctatgtga tcctaaagtc agagcctgtc 7260
caccctctcg ggctggccgt gtatggggag cacatcttct ggactgactg ggtgcggcgg 7320
gcagtgagc gggccaaaca gcacgtgggc agcaacatga agctgctgcg cgtggacatc 7380
ccccagcagc ccatgggcat catcgccgtg gccaacgaca ccaacagctg tgaactctct 7440
ccatgccgaa tcaacaacgg tggtgccag gacctgtgtc tgcctactca ccagggccat 7500
gtcaactgct catgccgagg gggccgaatc ctccaggatg acctcacctg ccgagcggtg 7560
aattcctctt gccgagcaca agatgagttt gagtgtgcca atggcgagtg catcaacttc 7620
agcctgacct gcgacggcgt cccccactgc aaggacaagt ccgatgagaa gccatcctac 7680
tgcaactccc gccgctgcaa gaagactttc cggcagtgca gcaatggcg ctgtgtgtcc 7740
aacatgctgt ggtgcaacgg ggcgacgac tgtggggatg gctctgacga gatccctgc 7800
aacaagacag cctgtggtgt gggcgagtgc cgctgcggg acgggacctg catcgggaac 7860
tccagccgct gcaaccagtt tgtggattgt gaggacgct cagatgagat gaactgcagt 7920
gccaccgact gcagcagcta ctccgcctg ggctgaagg gcgtgctctt ccagccctgc 7980
gagcggacct cactctgcta cgcaccagc tgggtgtgtg atggcgcaa tgactgtggg 8040
gactacagtg atgagcgcga ctgcccagggt gtgaaacgcc ccagatgcc tctgaattac 8100
ttcgccctgc ctagtggcg ctgcatcccc atgagctgga cgtgtgacaa agaggatgac 8160

10

20

30

40

tgtgaacatg gcgaggacga gacccactgc aacaagtctt gctcagaggg ccagtttgag 8220
 tgccagaacc atcgctgcat ctccaagcag tggctgtgtg acggcagcga tgactgtggg 8280
 gatggctcag acgaggctgc tcaactgtgaa ggcaagacgt gcggccctc ctccctctcc 8340
 tgccctggca cccacgtgtg cgtccccgag cgctggctct gtgacgggtga caaagactgt 8400
 gctgatggtg cagacgagag catcgcagct ggctgtctgt acaacagcac ttgtgacgac 8460
 cgtgagttca tgtgccagaa ccgccagtgc atcccccaagc acttcgtgtg tgaccacgac 8520
 cgtgactgtg cagatggctc tgatgagtcc cccgagtgtg agtaccggac ctgcccggcc 8580
 agtgagttcc gctgtgcaaa tgggcgctgt ctgagctccc gccagtggga gtgtgatggc 8640
 gagaatgact gccacgacca gactgacgag gctcccaaga acccactctg caccagccca 8700
 gagcacaagt gcaatgcctc gtcacagtcc ctgtgcagca gtgggcgctg tgtggctgag 8760
 gcaactgctc gcaacggcca ggatgactgt ggcgacagct cggacgagcg tggctgccac 8820
 atcaatgagt gtctcagccg caagctcagt ggctgcagcc aggactgtga ggacctcaag 8880
 atcggcttca agtgccgctg tcgccctggc ttccggctga aggatgacgg ccggacgtgt 8940
 gctgatgtgg acgagtgacg caccacctc cctgcagcc agcgcctgcat caacaccat 9000
 ggcagctata agtgtctgtg tgtggagggc tatgcacccc gcggcggcga cccccacagc 9060
 tgcaaggctg tgactgacga ggaaccgtt ctgatcttcg ccaaccggta ctacctgccc 9120
 aagctcaacc tggacgggct caactacag ttacttaagc agggcctgaa caacgccgtt 9180
 gccttggatt ttgactaccg agagcagatg atctactgga cagatgtgac caccagggc 9240
 agcatgatcc gaaggatgca ccttaacggg agcaatgtgc aggtcctaca ccgtacaggc 9300
 ctacgcaacc ccgatgggtt ggctgtggac tgggtgggtg gcaacctgta ctggtgcgac 9360
 aaaggccggg acaccatcga ggtgtccaag ctcaatgggg cctatcggac ggtgctggtc 9420
 agctctggcc tccgtgagcc cagggctctg gtggtggatg tgcagaatgg gtacctgtac 9480
 tggacagact ggggtgacca ttcactgatc ggccgcatcg gcatggatgg gtccagccgc 9540
 agcgtcatcg tggacaccaa gatcacatgg cccaatggcc tgacgctgga ctatgtcact 9600
 gagcgcactc actgggcccga cggccgag gactacattg aatttgccag cctggatggc 9660
 tccaatcgcc acgttgtgct gagccaggac atcccgcaca tctttgact gaccctgtt 9720
 gaggactacg tctactggac cgactgggaa acaaagtcca ttaaccgagc ccacaagacc 9780
 acgggcacca acaaaacgct cctcatcagc acgctgcacc ggcccattgga cctgcatgtc 9840
 ttocatgccc tgcgccagcc agacgtgccc aatcacccct gcaaggtaaa caatggtggc 9900

10

20

30

<210> 17
 <211> 13260

40

<212> DNA

<213> *H. sapiens*

<400> 17

```

atgctgacct cgccgttgct cctgctgctg cccctgctct cagctctggt cgcggcggct    60
atcgacgccc ctaagacttg cagccccaag cagtttgctt gcagagatca aataacctgt    120
atctcaaagg gctggcgggt cgacgggtgag agggactgcc cagacggatc tgacgaggcc    180
cctgagatth gtccacagag taaggcccag cgatgccagc caaacgagca taactgcctg    240
ggtactgagc tgtgtgttcc catgtcccgc ctctgcaatg gggccagga ctgcatggac    300
ggctcagatg aggggccccca ctgccgagag ctccaaggca actgctctcg cctgggctgc    360
cagcaccatt gtgtccccac actcgatggg cccacctgct actgcaacag cagctttcag    420
cttcaggcag atggcaagac ctgcaaaagt ttgatgagt gctcagtgtg cggcacctgc    480
agccagctat gcaccaacac agacggctcc ttcataatgt gctgtgttga aggatacctc    540
ctgcagccgg ataaccgctc ctgcaaggcc aagaacgagc cagtagaccg gccccctgtg    600
ctgttgatag ccaactccca gaacatcttg gccacgtacc tgagtggggc ccagggtgct    660
accatcacac ctacgagcac gggcagacc acagccatgg acttcagcta tgccaacgag    720
accgtatgct ggggtgatgt tggggacagt gctgctcaga cgcagctcaa gtgtgcccgc    780
atgcctggcc taaagggtct cgtggatgag cacaccatca acatctccct cagtctgcac    840
cacgtggaac agatggccat cgactggctg acaggcaact tctactttgt ggatgacatc    900
gatgatagga tctttgtctg caacagaaat ggggacacat gtgtcacatt gctagacctg    960
gaactctaca accccaaggg cattgccctg gaccctgcca tggggaagggt gtttttctc    1020
gactatgggc agatcccaaa ggtggaacgc tgtgacatgg atgggcagaa ccgcaccaag    1080
ctcgtcgaca gcaagattgt gtttcctcat ggcacacgc tggacctggt cagccgctt    1140
gtctactggg cagatgocca tctggactat attgaagtgg tggactatga gggcaagggc    1200
cgccagacca tcatccaggg catcctgatt gagcacctgt acggcctgac tgtgtttgag    1260
aattatctct atgccacca ctccggacaat gccaatgccc agcagaagac gagtgtgatc    1320
cgtgtgaacc gctttaacag caccgagtac caggttgtca cccgggtgga caagggtggt    1380
gccctccaca tctaccacca gaggcgtcag ccccgagtga ggagccatgc ctgtgaaaac    1440
gaccagtatg ggaagccggg tggtctctct gacatctgcc tgctggccaa cagccacaag    1500
gocgggacct gccgctgccc ttccggcttc agcctgggca gtgacgggaa gtcattgcaag    1560
aagccggagc atgagctggt cctcgtgtat ggcaagggcc gcccaggcat catccggggc    1620
atggatatgg gggccaaggc cccgatgag cacatgatcc ccattgaaaa cctcatgaac    1680
cccogagccc tggacttcca cgctgagacc ggcttcatct actttgccga caccaccagc    1740

```

10

20

30

40

tacctcattg gccgccagaa gattgatggc actgagcggg agaccatcct gaaggacggc 1800
 atccacaatg tggaggggtg ggccgtggac tggatgggag acaatctgta ctggacggac 1860
 gatgggcca aaaagacaat cagcgtggcc aggctggaga aagctgctca gacccgcaag 1920
 actttaatcg agggcaaaat gacacacccc agggctattg tggatggatcc actcaatggg 1980
 tggatgtact ggacagactg ggaggaggac cccaaggaca gtcggcgtgg gcggctggag 2040
 agggcgtgga tggatggctc acaccgagac atctttgtca cctccaagac agtgctttgg 2100
 cccaatgggc taagcctgga catcccggct gggcgcctct actgggtgga tgccttctac 2160
 gaccgcatcg agacgatact gctcaatggc acagaccgga agattgtgta tgaaggtcct 2220
 gagctgaacc acgcctttgg cctgtgtcac catggcaact acctcttctg gactgagtat 2280
 cggagtggca gtgtctaccg cttggaacgg ggtgtaggag gcgcaccccc cactgtgacc 2340
 cttctgcgca gtgagcggcc ccccatcttt gagatccgaa tgtatgatgc ccagcagcag 2400
 caagtggca ccaacaaatg ccgggtgaac aatggcggct gcagcagcct gtgcttggcc 2460
 acccctggga gccgccagtg cgcctgtgct gaggaccagg tgttgacgc agacggcgtc 2520
 acttgcttgg ogaacccatc ctacgtgcct ccaccccagt gccagccagg cgagtttgcc 2580
 tgtgccaaca gccgctgcat ccaggagcgc tggaaagtgtg acggagacaa cgattgcctg 2640
 gacaacagtg atgaggcccc agccctctgc catcagcaca cctgcccctc ggaccgatcc 2700
 aagtgcgaga acaaccggtg catcccacac cgctggctct gcgacgggga caatgactgt 2760
 gggaacagtg aagatgagtc caatgccact tgttcagccc gcacctgcc cccaaccag 2820
 ttctcctgtg ccagtggccg ctgcatcccc atctcctgga cgtgtgatct ggatgacgac 2880
 tgtggggacc gctctgatga gtctgcttcg tgtgcctatc ccacctgctt ccccctgact 2940
 cagtttacct gcaacaatgg cagatgtatc aacatcaact ggagatgcca caatgacaat 3000
 gactgtgggg acaacagtga cgaagccggc tgcagccact cctgttctag caccagttc 3060
 aagtgcaaca gcgggcgttg catcccagag cactggacct gcgatgggga caatgactgc 3120
 ggagactaca gtgatgagac acacgccaac tgcaccaacc aggccacgag gccccctggt 3180
 ggctgccaca ctgatgagtt ccagtgcggc ctggatggac tatgcatccc cctgcggtgg 3240
 cgctgcgatg gggacactga ctgcatggac tccagcgatg agaagagctg tgagggagtg 3300
 acccacgtct gcgatcccag tgtcaagttt ggctgcaagg actcagctcg gtgcatcagc 3360
 aaagcgtggg tgtgtgatgg cgacaatgac tgtgaggata actcggacga ggagaactgc 3420
 gagtccctgg cctgcaggcc accctcgcac ccttgtgcca acaacacctc agtctgcctg 3480
 ccccctgaca agctgtgtga tggcaacgac gactgtggcg acggctcaga tgagggcgag 3540

10

20

30

40

ctctgcgacc agtgctctct gaataacggt ggctgcagcc acaactgctc agtggcacct 3600
 ggogaaggca ttgtgtgttc ctgccctctg ggcatggagc tggggcccca caaccacacc 3660
 tgccagatcc agagctactg tgccaagcat ctcaaatgca gccaaaagtg cgaccagaac 3720
 aagttcagcg tgaagtgtct ctgctaogag ggctgggtcc tggaacctga cggcgagagc 3780
 tgccgcagcc tggacccctt caagccgttc atcattttct ccaaccgcca tgaatccgg 3840
 cgcacgac tcacaaaagg agactacagc gtccctgtgc cgggcctgcy caacaccatc 3900
 gccctggact tccacctcag ccagagcgc ctctactgga ccgacgtggt ggaggacaag 3960
 atctaccgcy ggaagctgct ggacaacgga gccctgacta gtttcgaggt ggtgattcag 4020
 tatggcctgg ccacaccoga gggcctggct gtagactgga ttgcaggcaa catctactgg 4080
 gtggagagta acctggatca gatogaggtg gccaaagtgg atgggacctt ccggaccacc 4140
 ctgctggccg gtgacattga gcacccaagg gcaatcgcac tggatccocg ggatgggatc 4200
 ctgttttggg cagactggga tgccagcctg ccccgcatg aggcagcctc catgagtggg 4260
 gctgggcgcc gcaccgtgca cggggagacc ggctctgggg gctggcccaa cgggctcacc 4320
 gtggactacc tggagaagcg catcctttgg attgacgcca ggtcagatgc cattactca 4380
 gcccgttacg accgctctgg ccacatggag gtgcttcggg gacacgagtt cctgtcgcac 4440
 ccgtttgcag tgacgctgta cgggggggag gtctactgga ctgactggcg aacaacaca 4500
 ctggctaagg ccaacaagtg gaccggccac aatgtcacog tggtagagag gaccaacacc 4560
 cagccctttg acctgcaggt gtaccacccc tccogccagc ccattggctcc caatccctgt 4620
 gaggccaatg ggggcccaggg cccctgctcc cacctgtgtc tcatcaacta caaccggacc 4680
 gtgtcctgcy cctgccccca cctcatgaag ctccacaagg acaacaccac ctgctatgag 4740
 tttaagaagt tcctgctgta cgcaogtcag atggagatcc gaggtgtgga cctggatgct 4800
 ccctactaca actacatcat ctccctcagc gtgcccgaca tgcacaacgt cacagtgcta 4860
 gactacgatg ccccgagca gcgtgtgtac tggctgacg tgcggacaca ggccatcaag 4920
 cgggccttca tcaacggcac aggcgtggag acagtctct ctgcagactt gccaaatgcc 4980
 cacgggctgg ctgtggactg ggtctccoga aacctgttct ggacaagcta tgacaccaat 5040
 aagaagcaga tcaatgtggc ccggctggat ggctccttca agaacgcagt ggtgcagggc 5100
 ctggagcagc cccatggcct tgtcgtccac cctctgctg ggaagctcta ctggaccgat 5160
 ggtgacaaca tcagcatggc caacatggat ggcagcaatc gcaccctgct cttcagtggc 5220
 cagaagggcc ccgtgggctt ggtattgac ttccctgaaa gcaaaacteta ctggatcagc 5280
 tccgggaacc ataccatcaa ccgctgcaac ctggatggga gtgggctgga ggtcatcgat 5340

10

20

30

40

gccatgcgga gccagctggg caaggccacc gccctggcca tcatggggga caagctgtgg 5400
 tgggtgatc aggtgtcggg aaagatgggc acatgcagca aggctgacgg ctggggctcc 5460
 gtggtccttc ggaacagcac caccctggtg atgcacatga aggtctatga cgagagcatc 5520
 cagctggacc ataagggcac caaccctgc agtgtcaaca acggtgactg ctcccagctc 5580
 tgcctgccca cgteagagac gaccctctcc tgcattgtga cagccggcta tagcctccgg 5640
 agtgccagc aggcctgcga gggcgtaggc tcctttctcc tgtactctgt gcatgagggg 5700
 atcaggggaa tccccctgga tcccaatgac aagtcagatg cctgtgtccc agtgtccggg 5760
 acctcgctgg ctgtcggcat cgacttccac gctgaaaatg acaccatcta ctgggtggac 5820
 atgggctga gcacgatcag ccgggccaag cgggaccaga cgtggcgtga agacgtggtg 5880
 accaatggca ttggccgtgt ggagggcatt gcagtggact ggatcgagg caacatctac 5940
 tggacagacc agggctttga tgtcatcgag gtcgcccggc tcaatggctc cttccgctac 6000
 gtggtgatct ccagggctct agacaagccc cgggcatca ccgtccacc ggagaaaggg 6060
 tacttgttct ggactgagtg gggctcagat ccgctattg agcggctctg gctagatggc 6120
 acggagcgtg tggctgtgt caacgtcagc atcagctggc ccaacggcat ctcagtggac 6180
 taccaggatg ggaagctgta ctggtgcgat gcacggacag acaagattga acggatcgac 6240
 ctggagacag gtgagaaccg cgaggtggtt ctgtccagca acaacatgga catgttttca 6300
 gtgtctgtgt ttgaggattt catctactgg agtgacagga ctcatgcca cggctctatc 6360
 aagcgggga gcaaagacaa tgccacagac tccgtgcccc tgccaaccgg catcggcgtc 6420
 cagcttaaag acatcaaagt cttcaaccgg gaccggcaga aaggcacc aa cgtgtgcgcg 6480
 gtggccaatg ggggtgcca gcagctgtgc ctgtaccggg gccctgggca gcgggctgc 6540
 gcctgtgccc acgggatgct ggctgaagac ggagcatcgt gccgcgagta tgccggctac 6600
 ctgctctact cagagcgcac cttctcaag agtatccacc tgtcggatga gcgcaacctc 6660
 aatgcgcccg tgcagccctt cgaggaccct gagcacatga agaacgtcat cgccctggcc 6720
 tttgactacc gggcaggcac ctctccgggc accccaatc gcatcttctt cagcgacatc 6780
 cactttggga acatccaaca gatcaacgac gatggctcca ggaggatcac cattgtggaa 6840
 aacgtgggct ccgtggaagg cctggcctat caccgtggct gggacactct ctattggaca 6900
 agctacacga catccaccat cagcgcacc acagtggacc agaccgcccc aggggccttc 6960
 gagcgtgaga ccgtcatcac tatgtctgga gatgaccacc cacgggcctt cgttttggac 7020
 gagtgccaga acctcatggt ctggaccaac tggaaatgagc agcatcccag catcatgagg 7080
 gcggcgtct cgggagccaa tgtcctgacc ctatctgaga aggacatccg taccccaat 7140

10

20

30

40

ggccctggcca tcgaccaccg tgccgagaag ctctacttct ctgacgccac cctggacaag 7200
 atcgagcgggt gcgagtatga cggctcccac cgctatgtga tcctaaagtc agagcctgtc 7260
 caccocctteg ggctggccgt gtatggggag cacattttct ggactgactg ggtgcggcgg 7320
 gcagtgcagc gggccaacaa gcacgtgggc agcaacatga agctgctgcg cgtggacatc 7380
 ccccagcagc ccatgggcat catcgccgtg gccaacgaca ccaacagctg tgaactctct 7440
 ccatgccgaa tcaacaacgg tggctgccag gacctgtgtc tgctcactca ccagggccat 7500
 gtcaactgct catgccgagg gggccgaatc ctccaggatg acctcacctg ccgagcggtg 7560
 aattcctctt gccgagcaca agatgagttt gagtgtgcc aatggcgagt catcaacttc 7620
 agcctgacct gcgacggcgt cccccactgc aaggacaagt ccgatgagaa gccatcctac 7680
 tgcaactccc gccgctgcaa gaagacttcc cggcagtgca gcaatgggag ctgtgtgtcc 7740
 aacatgtgtt ggtgcaacgg gggcgacgac tgtggggatg gctctgacga gatcccttgc 7800
 aacaagacag cctgtggtgt gggcgagttc cgtgcccggg acgggacctg catcgggaac 7860
 tccagccgct gcaaccagtt tgtggattgt gaggacgct cagatgagat gaactgcagt 7920
 gccaccgact gcagcagcta ctccgcctg ggcgtgaagg gcgtgctctt ccagccctgc 7980
 gagcggacct cactctgcta cgcaaccagc tgggtgtgtg atggcgcaa tgactgtggg 8040
 gactacagtg atgagcgcga ctgcccaggt gtgaaacgcc ccagatgccc tctgaattac 8100
 ttcgcctgcc ctagtgggag ctgcatcccc atgagctgga cgtgtgacaa agaggatgac 8160
 tgtgaacatg gccgaggcga gaccactgca aacaagttct gctcagaggc ccagtttgag 8220
 tgccagaacc atcgctgcat ctccaagcag tggctgtgtg acggcagcga tgactgtggg 8280
 gatggctcag acgaggctgc tcaactgtgaa ggcaagacgt gcggcccctc ctcttctcc 8340
 tgccctggca cccacgtgtg cgtccccgag cgctggctct gtgacgggtg caaagactgt 8400
 gctgatggtg cagacgagag catgcagctt ggttgcttgt acaacagcac ttgtgacgac 8460
 cgtgagttca tgtgccagaa ccgccagtgc atccccaaag acttcgtgtg tgaccacgac 8520
 cgtgactgtg cagatggctc tgatgagtcc cccgagtgtg agtaccgac ctgcccggcc 8580
 agtgagttcc gctgtgcaa tgggcgctgt ctgagctccc gccagtggga gtgtgatggc 8640
 gagaatgact gccacgacca gagtgacgag gctcccaga acccacactg caccagccca 8700
 gagcacaagt gcaatgcctc gtcacagttc ctgtgcagca gtgggagctg tgtggctgag 8760
 gcaactgctc gcaacggcca ggatgactgt ggcgacagct cggacgagcg tggctgccac 8820
 atcaatgagt gtctcagccg caagctcagt ggctgcagcc aggactgtga ggacctcaag 8880
 atcggcttca agtgccgctg tcgccctggc ttccggctga aggatgacgg ccggacgtgt 8940
 gctgatgtgg acgagtgcag caccaccttc ccctgcagcc agcgtgcat caacacccat 9000

10

20

30

40

ggcagctata agtgtctgtg tgtggagggc tatgcacccc gcggcggcga cccccacagc 9060
 tgcaggctg tgactgacga ggaaccgttt ctgatcttcg ccaaccggta ctacctgcgc 9120
 aagctcaacc tggacgggtc caactacagc ttacttaagc agggcctgaa caacgccgtt 9180
 gccttggatt ttgactaccg agagcagatg atctactgga cagatgtgac cccccagggc 9240
 agcatgatcc gaaggatgca ccttaacggg agcaatgtgc aggtcctaca ccgtacagggc 9300
 ctgagcaacc ccgatgggct ggctgtggac tgggtgggtg gcaacctgta ctggtgcgac 9360
 aaaggccggg acaccatcga ggtgtccaag ctcaatgggg cctatcggac ggtgctggtc 9420
 agctctggcc tccgtgagcc cagggctctg gtggtggatg tgcagaatgg gtacctgtac 9480
 tggacagact ggggtgacca ttcactgatc ggccgcacgc gcatggatgg gtccagccgc 9540
 agcgtcatcg tggacaccaa gatcacatgg cccaatggcc tgacgctgga ctatgtcact 9600
 gagcgcact actgggccga cggccgcgag gactacattg aatttgccag cctggatggc 9660
 tccaatcgc acgttgtgct gagccaggac atccccaca tctttgact gaccctggtt 9720
 gaggactacg tctactggac cgactgggaa acaaagtcca ttaaccgagc ccacaagacc 9780
 acgggcacca acaaacgct cctcatcagc acgctgcacc ggcccatgga cctgcatgtc 9840
 ttccatgccc tgcgccagcc agacgtgccc aatcaccct gcaaggtaa caatggtggc 9900
 tgcagcaacc tgtgcctgct gtccccggg ggagggcaca aatgtgcctg cccaccaaac 9960
 ttctacctgg gcagcgatgg gcgcacctgt gtgtccaact gcacggctag ccagtttcta 10020
 tgcagaacg acaagtgcac cccctctggt tggagtgtg acaccgagga cgactgcggg 10080
 gaccactcag acgagccccc ggactgccct gagttcaagt gccggcccg acagttccag 10140
 tgctccacag gtatctgcac aaacctgcc ttcactctgc atggcgacaa tgactgccag 10200
 gacaacagt acgagcccaa ctgtgacatc cacgtctgct tgcccagtca gttcaaatgc 10260
 accaacacca accgctgtat tcccggcatc tcccgtgca atgggcagga caactgcgga 10320
 gatggggagg atgagagggg ctgccccgag gtgacctgcg cccccaacca gttccagtgc 10380
 tccattacca aacggtgcat ccccgggtc tgggtctgcg accgggacaa tgactgtgtg 10440
 gatggcagt atgagcccgc caactgcacc cagatgacct gtggtgtgga cgagttccgc 10500
 tgcaaggatt cgggcccgtg catcccagcg cgttggaaat gtgacggaga ggatgactgt 10560
 ggggatggct cggatgagcc caaggaagag tgtgatgaac gcacctgtga gccataccag 10620
 ttccgctgca agaacaaccg ctgctgccc ggccgctggc agtgcgacta cgacaacgat 10680
 tgcggtgaca actccgatga agagagctgc acccctcggc cctgctccga gagtgagttc 10740
 tcctgtgcca acggccgctg catcgcgggg cgctggaaat gcgatggaga ccacgactgc 10800

10

20

30

40

ggggacggct cggacgagaa agactgcacc ccccgctgtg acatggacca gttccagtgc 10860
 aagagcggcc actgcatccc cctgctctgg cgctgtgacg cagacgccga ctgcatggac 10920
 ggcagcgcag aggaggcctg cggcactggc gtgaggacct gccccctgga cgagttccag 10980
 tgcaacaaca ccttgtgcaa gccgctggcc tggaaagtgcg atggcgagga tgactgtggg 11040
 gacaactcag atgagaaccc cgaggagtgt gcccggttcg tgtgccctcc caaccggccc 11100
 ttccgttgca agaatgaccg cgtctgtctg tggatcgggc gccaatgcga tggcacggac 11160
 aactgtgggg atgggactga tgaagaggac tgtgagcccc ccacagccca caccacccac 11220
 tgcaagaca agaaggagt tctgtgccgg aaccagcgt gcctctctc ctccctgcgc 11280
 tgcaacatgt tcgatgactg cggggacggc tctgacgagg aggactgcag catcgacccc 11340
 aactgacca gctgcgccac caatgccagc atctgtgggg acgaggcacg ctgcgtgcgc 11400
 accgagaaag cggcctactg tgctgcccgc tcgggcttcc acaccgtgcc cggccagccc 11460
 ggatgccaaag acatcaacga gtgcctgcgc ttcggcacct gctccagct ctgcaacaac 11520
 accaagggcg gccacctctg cagctgcgct cggaaactca tgaagacgca caacacctgc 11580
 aagccgaag gctctgagta ccaggctctg tacatcgctg atgacaatga gatccgcagc 11640
 ctgttccccg gccaccccc ttcggcttac gagcaggcat tccagggtga cgagagtgtc 11700
 cgcattgatg ctatggatgt ccatgtcaag gctggccgtg tctattggac caactggcac 11760
 acgggcacca tctcctaccg cagcctgcc aactgtgcgc ctctaccac ttccaaccgc 11820
 caccggcgac agattgaccg ggggtgcacc caccctcaaca ttccagggct gaagatgccc 11880
 agaggcatcg ccatcgactg ggtggccgga aacgtgtact ggaccgactc gggccgagat 11940
 gtgattgagg tggcgagat gaagggcgag aaccgcaaga cgctcatctc gggcatgatt 12000
 gacgagcccc acgcccattgt ggtggaccca ctgaggggga ccatgtactg gtcagactgg 12060
 ggcaaccacc ccaagattga gacggcagcg atggatggga cgcttcggga gacactggtg 12120
 caggacaaca ttcagtggcc cacaggcctg gccgtggatt atcacaatga gcggctgtac 12180
 tgggcagacg ccaagcttcc agtcatcggc agcatccggc tcaatggcac ggacccatt 12240
 gtggctgctg acagcaaacg aggcctaagt cacccttca gcatcgacgt ctttgaggat 12300
 tacatctatg gtgtcaccta catcaataat cgtgtcttca agatccataa gtttggccac 12360
 agccccttgg tcaacctgac agggggcctg agccacgct ctgacgtggc cctttaccat 12420
 cagcacaagc agcccgaagt gaccaaccca tgtgaccgca agaaatgcga gtggctctgc 12480
 ctgctgagcc ccagtggcc tgtctgcacc tgtcccaatg ggaagcggct ggacaacggc 12540
 acatgcgtgc ctgtgcctc tccaacgccc ccccagatg ctcccggcc tggaacctgt 12600

10

20

30

40

aacctgcagt gcttcaacgg tggcagctgt ttcctcaatg cacggaggca gcccgaagtgc 12660
cgctgccaac cccgctacac gggtgacaag tgtgaactgg accagtgctg ggagcactgt 12720
cgcaatgggg gcacctgtgc tgcctcccc tctggcatgc ccacgtgccg gtgccccacg 12780
ggcttcacgg gcccctaatg caccagcag gtgtgtgcgg gctactgtgc caacaacagc 12840
acctgcactg tcaaccaggg caaccagccc cagtgcgat gcctaccggg ctctctgggc 12900
gaccgctgac agtaccggca gtgctctggc tactgtgaga actttggcac atgccagatg 12960
gctgctgatg gctccgaca atgccgctgc actgcctact ttgaggatc gaggtgtgag 13020
gtgaacaagt gcagccgctg tctcgaaggg gcctgtgtgg tcaacaagca gagtggggat 13080
gtcacctgca actgcacgga tggccgggtg gccccagct gtctgacctg cgtcggccac 13140
tgcagcaatg gcggctcctg taccatgaac agcaaatga tgcctgagtg ccagtgccca 13200
ccccacatga cagggccccg gtgtgaggag cacgtcttca gccagcagca gccaggacat 13260

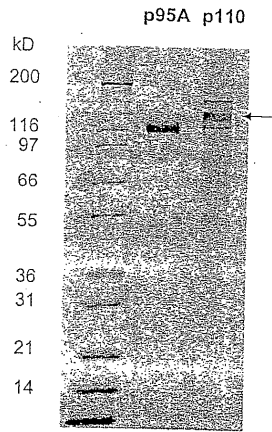
10

20

30

40

【 図 5 】



フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 5/14 (2006.01)	A 6 1 P 5/14	4 C 0 8 4
A 6 1 P 7/04 (2006.01)	A 6 1 P 7/04	4 H 0 4 5
A 6 1 P 7/06 (2006.01)	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/04 (2006.01)	A 6 1 P 19/04	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 33/02 (2006.01)	A 6 1 P 33/02	
A 6 1 P 33/06 (2006.01)	A 6 1 P 33/06	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
C 0 7 K 14/47 (2006.01)	C 0 7 K 14/47	
C 0 7 K 16/18 (2006.01)	C 0 7 K 16/18	
C 0 7 K 16/42 (2006.01)	C 0 7 K 16/42	
C 0 7 K 19/00 (2006.01)	C 0 7 K 19/00	
C 1 2 N 1/15 (2006.01)	C 1 2 N 1/15	
C 1 2 N 1/19 (2006.01)	C 1 2 N 1/19	
C 1 2 N 1/21 (2006.01)	C 1 2 N 1/21	
C 1 2 P 21/02 (2006.01)	C 1 2 P 21/02	C
C 1 2 Q 1/02 (2006.01)	C 1 2 Q 1/02	
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)	C 1 2 Q 1/68	Z
G 0 1 N 33/15 (2006.01)	G 0 1 N 33/15	Z
G 0 1 N 33/50 (2006.01)	G 0 1 N 33/50	Z
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	G 0 1 N 33/53	D
C 1 2 N 5/10 (2006.01)	C 1 2 N 5/00	A
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	
C 1 2 P 21/08 (2006.01)	C 1 2 P 21/08	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100096183
弁理士 石井 貞次

(74) 代理人 100118773

弁理士 藤田 節

(72)発明者 ルクレール, ケン .

アメリカ合衆国 0 2 4 9 4 マサチューセッツ州, ニーダム, モートン ストリート 4 6

(72)発明者 スリバスターバ, プラモッド, ケイ .

アメリカ合衆国 0 6 0 0 1 コネチカット州, エイボン, フェザント ラン 7 0

F ターム(参考) 2G045 AA40 BB03 BB20 DA36 FB03 FB15

4B024 AA01 AA11 BA31 BA44 BA53 BA63 CA04 CA07 CA12 CA20

DA02 EA04 FA01 GA11 HA03 HA11

4B063 QA05 QQ21 QQ41 QQ61 QQ79 QQ89 QR08 QR32 QR35 QR40

QR42 QR56 QR62 QR77 QS16 QS25 QS33 QS34 QS36 QX01

QX02

4B064 AG01 AG20 AG27 AG31 CA01 CA10 CA19 CA20 CC01 CC24

DA01 DA13

4B065 AA01X AA58X AA72X AA87X AA90X AA91Y AA93Y AB01 AC14 BA02

CA24 CA43 CA44 CA46

4C084 AA02 AA03 AA07 BA01 BA02 BA22 BA23 BA35 BA41 CA53

CA59 DC50 NA14 ZA162 ZA202 ZA532 ZA552 ZA662 ZA682 ZA752

ZA812 ZA892 ZA942 ZA962 ZA972 ZB072 ZB152 ZB212 ZB262 ZB332

ZB352 ZB382 ZC332 ZC352 ZC422

4H045 AA10 AA11 AA20 AA30 BA10 BA41 CA40 DA50 DA75 DA76

DA86 EA20 EA50 FA71 FA72 FA74 GA26

专利名称(译)	热休克蛋白结合CD91片段及其用途		
公开(公告)号	JP2006516091A	公开(公告)日	2006-06-22
申请号	JP2004543669	申请日	2003-10-07
[标]申请(专利权)人(译)	安特杰弗里·尼克斯公司 康涅狄格大学健康中心		
申请(专利权)人(译)	安特杰弗里·尼克斯公司 康涅狄格健康中心大学		
[标]发明人	ルクレールケン スリバスターバプラモッドケイ		
发明人	ルクレール,ケン. スリバスターバ,プラモッド,ケイ.		
IPC分类号	C12N15/09 A61P1/00 A61P1/04 A61P1/16 A61P3/10 A61P5/14 A61P7/04 A61P7/06 A61P15/00 A61P17/00 A61P19/02 A61P19/04 A61P19/10 A61P21/00 A61P21/04 A61P25/02 A61P25/28 A61P29 /00 A61P31/04 A61P31/12 A61P33/02 A61P33/06 A61P35/00 A61P37/02 A61P43/00 C07K14/47 C07K16/18 C07K16/42 C07K19/00 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12P21/02 C12Q1/02 C12Q1/68 G01N33/15 G01N33/50 G01N33/53 C12N5/10 A61K38/00 C12P21/08 C07K14/705		
CPC分类号	A61K38/00 A61P1/00 A61P1/04 A61P1/16 A61P3/10 A61P5/14 A61P7/04 A61P7/06 A61P15/00 A61P17/00 A61P19/02 A61P19/04 A61P19/10 A61P21/00 A61P21/04 A61P25/02 A61P25/28 A61P29 /00 A61P31/04 A61P31/12 A61P33/02 A61P33/06 A61P35/00 A61P37/02 A61P43/00 C07K14/70596 C07K16/2896 C07K2317/34 C07K2319/00 G01N2333/70596 G01N2500/00		
FI分类号	C12N15/00.ZNA.A A61P1/00 A61P1/04 A61P1/16 A61P3/10 A61P5/14 A61P7/04 A61P7/06 A61P15 /00 A61P17/00 A61P19/02 A61P19/04 A61P19/10 A61P21/00 A61P21/04 A61P25/02 A61P25/28 A61P29/00.101 A61P31/04 A61P31/12 A61P33/02 A61P33/06 A61P35/00 A61P37/02 A61P43/00.105 C07K14/47 C07K16/18 C07K16/42 C07K19/00 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12P21/02.C C12Q1 /02 C12Q1/68.Z G01N33/15.Z G01N33/50.Z G01N33/53.D C12N5/00.A A61K37/02 C12P21/08		
F-TERM分类号	2G045/AA40 2G045/BB03 2G045/BB20 2G045/DA36 2G045/FB03 2G045/FB15 4B024/AA01 4B024 /AA11 4B024/BA31 4B024/BA44 4B024/BA53 4B024/BA63 4B024/CA04 4B024/CA07 4B024/CA12 4B024/CA20 4B024/DA02 4B024/EA04 4B024/FA01 4B024/GA11 4B024/HA03 4B024/HA11 4B063 /QA05 4B063/QQ21 4B063/QQ41 4B063/QQ61 4B063/QQ79 4B063/QQ89 4B063/QR08 4B063/QR32 4B063/QR35 4B063/QR40 4B063/QR42 4B063/QR56 4B063/QR62 4B063/QR77 4B063/QS16 4B063 /QS25 4B063/QS33 4B063/QS34 4B063/QS36 4B063/QX01 4B063/QX02 4B064/AG01 4B064/AG20 4B064/AG27 4B064/AG31 4B064/CA01 4B064/CA10 4B064/CA19 4B064/CA20 4B064/CC01 4B064 /CC24 4B064/DA01 4B064/DA13 4B065/AA01X 4B065/AA58X 4B065/AA72X 4B065/AA87X 4B065 /AA90X 4B065/AA91Y 4B065/AA93Y 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065/BA02 4B065/CA24 4B065 /CA43 4B065/CA44 4B065/CA46 4C084/AA02 4C084/AA03 4C084/AA07 4C084/BA01 4C084/BA02 4C084/BA22 4C084/BA23 4C084/BA35 4C084/BA41 4C084/CA53 4C084/CA59 4C084/DC50 4C084 /NA14 4C084/ZA162 4C084/ZA202 4C084/ZA532 4C084/ZA552 4C084/ZA662 4C084/ZA682 4C084 /ZA752 4C084/ZA812 4C084/ZA892 4C084/ZA942 4C084/ZA962 4C084/ZA972 4C084/ZB072 4C084 /ZB152 4C084/ZB212 4C084/ZB262 4C084/ZB332 4C084/ZB352 4C084/ZB382 4C084/ZC332 4C084 /ZC352 4C084/ZC422 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/BA41 4H045/CA40 4H045/DA50 4H045/DA75 4H045/DA76 4H045/DA86 4H045/EA20 4H045/EA50 4H045 /FA71 4H045/FA72 4H045/FA74 4H045/GA26		
优先权	60/416821 2002-10-07 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及使用天然和重组p95形式和片段作为热休克蛋白结合蛋白的组合物和方法。本发明部分基于我们的发明人的发现，即p95可以被重组表达。本发明还涉及包含CD91的结构域II、III和IV的至少p95和另外的连续序列的CD91多肽片段。本发明是含有CD91多肽片段或类似物，编码衍生物或模拟物，CD91多肽片段或它的类似物，衍生物或模拟物，编码CD91多肽片段的核酸分子的核酸分子的载体含有编码CD91多肽片段的核酸分子，重组CD91多肽片段的表达载体里真核和原核细胞中表达鉴定的化合物的，与CD91多肽片段，调制由组合物和本发明的方法中的免疫应答的方法相互作用的相互作用或CD91多肽片段和CD91配体的方法以及使用本文所述的组合物和方法的治疗方法。

